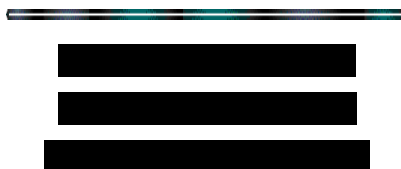




---

**Analiza kliniczna produktu leczniczego  
Glivec® (imatynib) w porównaniu do placebo lub obserwacji  
(braku leczenia adjuwantowego) w terapii adjuwantowej  
dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu  
usunięcia KIT (CD 117)-dodatnich nowotworów  
podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST)**

Przegląd systematyczny badań klinicznych.



Kraków, kwiecień 2012 (z uzupełnieniem - wrzesień 2012 roku)

---



**Ekspertyzę opracowano na zlecenie firmy**

Novartis Poland Sp. z o. o.  
ul. Marynarska 15  
00-638 Warszawa

**Adres korespondencyjny**

Dr n. med. Paweł Kawalec  
Centrum HTA Sp. z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. komandytowa  
Os. Mozarta 1/29;  
31-232 Kraków  
e-mail: centrumhta@centrumhta.com;  
telefon: 0 607 345 792

**Wkład pracy**

[Redacted text block]

**Konflikt interesów**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

## Spis treści

Spis akronimów wykorzystanych w ramach opracowania .....	6
Kluczowe informacje z analizy klinicznej .....	10
Streszczenie .....	13
1. Cel przeprowadzenia analizy klinicznej.....	22
2. Metody wykonania analizy klinicznej .....	23
2.1. Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej.....	23
2.2. Metody wyszukiwania opracowań wtórnych.....	24
2.3. Metody wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.....	25
2.4. Kryteria włączenia badań w ramach przeglądu systematycznego.....	26
2.5. Ocena bezpieczeństwa .....	27
2.6. Selekcja informacji.....	28
2.7. Metody oceny wiarygodności badań klinicznych .....	28
2.8. Ekstrakcja danych do analizy .....	30
2.9. Synteza danych .....	31
3. Analiza problemu decyzyjnego.....	35
3.1. Populacja.....	35
3.2. Problem zdrowotny w kontekście klinicznym .....	36
3.3. Interwencja – Glivec® (imatinib) .....	39
3.4. Interwencje alternatywne – komparatory .....	39
3.5. Efekty zdrowotne.....	40
4. Przegląd medycznych baz danych .....	42
4.1. Wstęp.....	42
4.2. Wyniki przeglądu medycznych baz danych .....	42
5. Analiza kliniczna stosowania imatinibu (Glivec®) w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia KIT (CD 117)-dodatnich nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST) .....	47
5.1. Skuteczność kliniczna imatinibu w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia KIT (CD 117)-dodatnich nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST) .....	47
5.1.1. Skuteczność kliniczna imatinibu względem placebo w populacji pacjentów po zabiegu usunięcia nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego (subpopulacja z wysokim ryzykiem nawrotu) w oparciu o wyniki randomizowanego badania klinicznego.....	50
5.1.2. Skuteczność kliniczna imatinibu względem braku zastosowania interwencji medycznej w populacji pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego w oparciu o wyniki badań obserwacyjnych .....	56
5.1.3. Skuteczność kliniczna imatinibu podawanego w 36-miesięcznej terapii adjuwantowej w porównaniu do imatinibu podawanego w terapii 12-miesięcznej w populacji pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po	

zabiegu usunięcia nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego w oparciu o wyniki randomizowanego badania klinicznego .....	71
5.1.4. Skuteczności kliniczna imatynibu w populacji pacjentów z wysokim lub pośrednim ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego w oparciu o wyniki badań obserwacyjnych bez grupy kontrolnej.....	80
5.1.5. Skuteczność kliniczna imatynibu w populacji pacjentów po zabiegu usunięcia nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego w oparciu o wyniki badań o niskiej wiarygodności .....	84
5.1.6. Podsumowanie wyników dotyczących skuteczności klinicznej stosowania imatynibu w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia KIT (CD 117)-dodatnich nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST) .....	85
5.2. Profil bezpieczeństwa imatynibu w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów po zabiegu usunięcia KIT (CD 117)-dodatnich nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST).....	87
5.2.1. Profil bezpieczeństwa imatynibu w porównaniu do placebo w populacji pacjentów po zabiegu usunięcia nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego (subpopulacja pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu) w oparciu o wyniki randomizowanego badania klinicznego .....	87
5.2.2. Profil bezpieczeństwa imatynibu podawanego w 36-miesięcznej terapii adjuwantowej w porównaniu do imatynibu stosowanego w 12-miesięcznej terapii w populacji pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego w oparciu o wyniki randomizowanego badania klinicznego .....	105
5.2.3. Profil bezpieczeństwa imatynibu w populacji pacjentów z wysokim lub pośrednim ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego w oparciu o wyniki badań obserwacyjnych bez grupy kontrolnej.....	111
5.2.4. Profil bezpieczeństwa imatynibu w populacji pacjentów po zabiegu usunięcia nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego w oparciu o opisy przypadków.....	118
5.2.5. Podsumowanie wyników dotyczących profilu bezpieczeństwa stosowania imatynibu w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów po zabiegu usunięcia KIT (CD 117)-dodatnich nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST).....	119
6. Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa .....	121
6.1. Dane z Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz raportów o działaniach niepożądanych .....	121
6.2. Inne doniesienia naukowe .....	132
6.2.1. Profil bezpieczeństwa imatynibu w porównaniu do placebo w populacji pacjentów z niezdefiniowanym ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego w oparciu o wyniki randomizowanego badania klinicznego .....	133
6.2.2. Profil bezpieczeństwa imatynibu w oparciu o wyniki badań klinicznych, w których imatynib stosowany był w leczeniu adjuwantowym poprzedzonym terapią neoadjuwantową.....	147
6.3. Podsumowanie dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa stosowania imatynibu .....	148
7. Opracowania wtórne .....	151
8. Dyskusja .....	152
9. Ograniczenia analizy klinicznej.....	163

---

10. Wnioski końcowe .....	167
11. Bibliografia .....	170
12. Spis tabel, wykresów i schematów .....	184
13. Aneks.....	189
13.1. Przegląd medycznych baz danych.....	189
13.2. Tabelaryczne zestawienie publikacji wykluczonych z analizy klinicznej .....	202
13.3. Charakterystyka Produktu Leczniczego .....	210
13.4. Charakterystyki pierwotnych randomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (critical appraisal) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w badaniach .....	213
13.5. Charakterystyki pierwotnych, randomizowanych badań klinicznych, potencjalnie przydatnych do przeprowadzenia porównania pośredniego.....	219
13.6. Charakterystyki pierwotnych badań klinicznych z grupą kontrolną, przydatnych do meta-analizy .	222
13.7. Charakterystyki pierwotnych badań klinicznych bez grupy kontrolnej .....	227
13.8. Analiza wyników badań o niższej wiarygodności .....	234
13.9. Wyniki randomizowanego badania dotyczące oceny skuteczności klinicznej analizowanej interwencji w populacji ogólnej (populacja chorych z niezdefiniowanym ryzykiem nawrotu) .....	241
13.10. Analiza wyników i wniosków z opracowań wtórnych .....	242
13.11. Badania nieopublikowane .....	249
13.12. Ocena włączonych badań klinicznych w skali Jadad .....	250
13.13. Ocena włączonych badań obserwacyjnych w skali NOS.....	252
13.14. Analiza wyników w skali GRADE .....	254
13.15. Tabele pomocnicze.....	267

Analiza kliniczna produktu leczniczego Glivec® (imatinib) w porównaniu do placebo lub obserwacji (braku leczenia adjuwantowego) w terapii adjuwantowej dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia KIT (CD 117)-dodatnich nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST). Przegląd systematyczny badań klinicznych.



## Spis akronimów wykorzystanych w ramach opracowania

Akronim	Rozwinięcie skrótu (pełna nazwa) Polski odpowiednik
<b>AdEERS</b>	ang. <i>Adverse Event Expedited Reporting System</i> ; System raportowania działań niepożądanych
<b>AFIP</b>	ang. <i>Armed Forces Institute of Pathology</i> ; Instytut Patologii Sił Zbrojnych w Stanach Zjednoczonych
<b>AHRQ</b>	ang. <i>Agency for Healthcare Research and Quality</i> ; Amerykańska agencja badawcza
<b>AJCC</b>	ang. <i>American Joint Committee on Cancer</i> ; Amerykański Wspólny Komitet ds. Raka
<b>ALL</b>	ang. <i>Acute Lymphoblastic Leukemia</i> ; Ostra białaczka limfoblastyczna
<b>ALT</b>	Aminotransferaza alaninowa
<b>AOTM</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych w Polsce
<b>APD</b>	Analiza problemu decyzyjnego
<b>ASC</b>	ang. <i>American Cancer Society</i> ; Amerykańskie Towarzystwo ds. Walki z Rakiem
<b>ASCO</b>	ang. <i>American Society of Clinical Oncology</i> ; Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
<b>██████</b>	<b>██████████</b>
<b>CD 117</b>	ang. <i>Cluster of Differentiation</i> ; Antygeny różnicowania komórkowego
<b>CDSR</b>	ang. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> ; Baza danych przeglądów systematycznych
<b>CEL</b>	ang. <i>Chronic Eosinophilic Leukemia</i> ; Przewlekła białaczka eozynofilową
<b>CENTRAL</b>	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> ; Rejestr kontrolowanych badań klinicznych Biblioteki Cochrane'a
<b>CHMP</b>	ang. <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i> ; Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
<b>CML</b>	ang. <i>Chronic Myeloid Leukaemia</i> ; Przewlekła białaczka szpikowa

<b>COMP</b>	ang. <i>Committee for Orphan Medicinal Products</i> ; Komitet ds. Sierocych Produktów Leczniczych
<b>CRD</b>	ang. <i>Center for Reviews nad Dissemination</i> ; Brytyjska instytucja zajmująca się Oceną Technologii Medycznych
<b>CTCEA</b>	ang. <i>Common Criteria for Adverse Events</i> ; Klasyfikacja nasilenia działań niepożądanych
<b>DFSP</b>	ang. <i>Dermatofibrosarcoma Protuberans</i> ; Guzowaty włókniakomięsak skórny
<b>EBM</b>	ang. <i>Evidence Based Medicine</i> ; Medycyna Oparta na Dowodach Naukowych
<b>ECOG</b>	ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> ; Wschodnia Grupa Współpracy Onkologicznej
<b>EMA</b>	ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja Leków
<b>EMBASE</b>	ang. <i>Excerpta Medica Database</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
<b>EMTREE</b>	ang. <i>Elsevier's Life Science Thesaurus</i> ; Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
<b>EPAR</b>	ang. <i>European Public Assessment Report</i> ; Europejskie publiczne sprawozdanie oceniające
<b>ESMO</b>	ang. <i>European Society for Medical Oncology</i> ; Europejskie Towarzystwo Onkologii Medycznej
<b>FDA</b>	ang. <i>Food and Drug Administration</i> ; Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
<b>FIP1L1-PDGFRalfa</b>	Gen fuzyjny kodujący białko, które zwiększa aktywność kinazy tyrozynowej
<b>GIST</b>	ang. <i>Gastrointestinal Stromal Tumor</i> ; Nowotwór podścieliskowy przewodu pokarmowego
<b>GRADE</b>	ang. <i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> ; Skala oceny siły dowodów naukowych
<b>HES</b>	ang. <i>Hypereosinophilic Syndrome</i> ; Zespół hipereozynofilowy
<b>HIV</b>	ang. <i>Human immunodeficiency virus</i> ; Ludzki wirus niedoboru odporności
<b>HPF</b>	ang. <i>High Power Field</i> ; Pole w dużym powiększeniu
<b>HR</b>	ang. <i>Hazard Ratio</i> ; Ryzyko względne
<b>HTA</b>	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena Technologii Medycznych

Analiza kliniczna produktu leczniczego Glivec® (imatinib) w porównaniu do placebo lub obserwacji (braku leczenia adjuwantowego) w terapii adjuwantowej dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia KIT (CD 117)-dodatnich nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST). Przegląd systematyczny badań klinicznych.



<b>INAHTA</b>	ang. <i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i> ; Międzynarodowa sieć rządowych Agencji Oceny Technologii Medycznych
<b>ITT</b>	ang. <i>Intention To Treat</i> ; Analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem
<b>KIT</b>	Receptor kinazy tyrozynowej
<b>MDS</b>	ang. <i>Myelodysplastic Syndrom</i> ; Zespół mielodysplastyczny
<b>MEDLINE</b>	ang. <i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
<b>MESH</b>	ang. <i>Medical Subject Headings</i> ; Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
<b>MPD</b>	ang. <i>Myeloproliferate syndrom</i> ; Zespół mieloproliferacyjny
<b>N</b>	Liczebność próby (grupy badanej lub kontrolnej) w badaniu klinicznym
<b>n</b>	Liczba pacjentów, u których wystąpił analizowany punkt końcowy
<b>NCCN</b>	ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i> ; Narodowa Sieć Walki z Rakiem
<b>NCI</b>	ang. <i>National Cancer Institute</i> ; Dział amerykańskiej rządowej agencji NIH
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Narodowy Instytut Standardów Zdrowotnych i Klinicznych
<b>NIH</b>	ang. <i>National Institutes of Health</i> ; Narodowy Instytut Zdrowia
<b>NNH</b>	ang. <i>Number Needed to Harm</i> ; Liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej (interwencji) zamiast komparatora spowoduje pojawienie się jednego dodatkowego niekorzystnego efektu w określonym czasie.
<b>NNT</b>	ang. <i>Number Needed to Treat</i> ; Liczba, która określa, ile osób musi zostać poddanych danej terapii, aby zapobiec wystąpieniu jednego niekorzystnego wyniku klinicznego lub uzyskać efekt pozytywny, w określonym czasie.
<b>NOS</b>	ang. <i>Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale</i> ; Skala oceny wiarygodności badań kohortowych
<b>NYHA</b>	ang. <i>New York Heart Association</i> ; Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne
<b>OR</b>	ang. <i>Odds Ratio</i> ; Iloraz szans
<b>OS</b>	ang. <i>Overall Survival</i> ; Czas przeżycia całkowitego



<b>p</b>	Wartość p (współczynnik istotności statystycznej); miara prawdopodobieństwa popełnienia błędu I rodzaju (błąd alfa)
<b>PDGFRA</b>	ang. <i>Platelet-derived growth factor receptor a</i> ; Receptor a płytkopochodnego czynnika wzrostu
<b>Peto OR</b>	ang. <i>Peto Odds Ratio</i> ; Iloraz szans obliczany metodą Peto
<b>Ph+</b>	ang. <i>Philadelphia Chromosome</i> ; Chromosom Philadelphia
<b>PICO</b>	ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i> ; Populacja, interwencja, komparator, wynik
<b>PICOS</b>	ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study</i> ; Populacja, interwencja, porównanie, wyniki, badanie
<b>QUOROM</b>	ang. <i>Quality of Reporting of Meta-analyses</i> ; Jakość raportowania w metaanalizach
<b>R0</b>	Całkowita resekcja
<b>R1</b>	Zajęcie przez raka marginesów cięcia chirurgicznego
<b>RB</b>	ang. <i>Relative Benefit</i> ; Korzyść względna
<b>RCT</b>	ang. <i>Randomized Clinical Trial</i> ; Randomizowane badanie kliniczne
<b>RFS</b>	ang. <i>Recurrence-free survival</i> ; Czas przeżycia wolny od nawrotu
<b>RR</b>	ang. <i>Relative Risk</i> ; Ryzyko względne
<b>■</b>	■ ■
<b>SD</b>	ang. <i>Standard Deviation</i> ; Odchylenie standardowe
<b>ULN</b>	ang. <i>Upper Limit of Normal</i> ; Górna granica normy
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>WHO</b>	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia

## Kluczowe informacje z analizy klinicznej

- I. Analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz na podstawie wytycznych, dotyczących przeprowadzania klinicznej oceny technologii medycznych według Agencji Oceny Technologii Medycznych [163], jak również w oparciu o wytyczne opracowane przez *Cochrane Collaboration* [164] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia [206].
- II. Analizę przeprowadzono w celu oceny efektywności klinicznej imatynibu (Glivec®) w odniesieniu do wybranych komparatorów: placebo lub obserwacja (brak leczenia adjuwantowego).
- III. W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych odnaleziono badania kliniczne umożliwiające przeprowadzenie bezpośredniego porównania efektów klinicznych stosowania: 12-miesięcznej terapii adjuwantowej imatynibem względem placebo [1]-[7], terapii adjuwantowej imatynibem względem braku leczenia przyczynowego [19]-[21], [22], [23] oraz 12-miesięcznej terapii adjuwantowej imatynibem względem 36-miesięcznej terapii adjuwantowej imatynibem [8]-[18] w leczeniu pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia KIT (CD 117)-dodatniego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego (GIST).
- IV. Ostatecznie ocenę efektywności klinicznej preparatu leczniczego Glivec® (imatynib) w porównaniu do placebo lub braku leczenia przyczynowego w terapii adjuwantowej dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia KIT (CD 117)-dodatnich nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST) zaprezentowano w oparciu o wszystkie dostępne źródła informacji: 1 randomizowane badanie kliniczne o wysokiej wiarygodności z grupą kontrolną (placebo), dotyczące populacji chorych z niezdefiniowanym ryzykiem nawrotu choroby [1]-[7] (w analizie wykorzystano nieopublikowane dane dostarczone przez Zamawiającego obejmujące subpopulację z wysokim ryzykiem nawrotu choroby [6], [7]), 1 randomizowane badanie kliniczne o wysokiej wiarygodności z grupą kontrolną (imatynib stosowany przez 12 vs 36 miesięcy) [8]-[18] oraz 7 nierandomizowanych prób klinicznych: z grupą kontrolną [19]-[21], [22], [23] oraz bez grupy kontrolnej [24]-[26], [27]-[29], [30]-[31], [32]-[34], których wiarygodność zakwalifikowano jako średnią i które obejmowały subpopulacje chorych z wysokim ryzykiem nawrotu choroby, 13 badań o niższej wiarygodności (opisy serii przypadków, rejestry przeprowadzone w populacji pacjentów z niezdefiniowanym ryzykiem nawrotu choroby oraz opisy przypadków [35]-[48]), 3 badania nieopublikowane (będące w toku, z trwającą rekrutacją, wstrzymane lub zakończone a wyniki, których nie zostały jeszcze opublikowane [49], [50], [51]-[52]), dane z Charakterystyki Produktu Leczniczego Glivec® (imatynib) [53] i streszczenia EPAR dla ogółu społeczeństwa [54], raporty o działaniach niepożądanych [55]-[63] oraz inne doniesienia naukowe [64], [65] wykorzystane przy dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa a także 7 opracowań wtórnych (przeglądy systematyczne) [66]-[72] dotyczących stosowania imatynibu w terapii adjuwantowej dorosłych pacjentów po zabiegu usunięcia KIT (CD 117)-dodatnich nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST).
- V. W randomizowanym badaniu klinicznym [1]-[7] obejmującym subpopulację chorych z wysokim ryzykiem nawrotu choroby wykazano, że stosowanie 12-miesięcznej terapii adjuwantowej imatynibem w porównaniu z placebo istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) wydłuża czas przeżycia wolny od nawrotu oraz zmniejsza ryzyko nawrotu choroby; nie zaobserwowano natomiast różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do przeżycia całkowitego. Zastosowanie analizowanej interwencji względem placebo związane było z istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) większym ryzykiem wystąpienia następujących działań niepożądanych bez względu na stopień nasilenia: biegunka, anemia, nudności, obrzęk okołoczołowy, wymioty, obrzęk obwodowy, skurcze mięśni neutropenia, hipokaliemia, nasilone łzawienie,

obrzątek twarzy, utrudnione przełykanie i ból gardłowo-krtaniowy, jak również zwiększało ryzyko: wystąpienia działań niepożądanych prowadzących do konieczności zmiany dawki/przerwania leczenia, przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych oraz przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych/komplikacji. Zastosowanie imatynibu w porównaniu z placebo istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) zmniejszało ryzyko: przerwania leczenia ogółem oraz przerwania leczenia z powodu nawrotu choroby. Pomędzy analizowanymi grupami nie obserwowano istotnych różnic w odniesieniu do ryzyka wystąpienia poszczególnych poważnych działań niepożądanych oraz poważnych działań niepożądanych ogółem, jak również ryzyka wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych raportowanych w systemie AdEERS (ang. *Adverse Event Expedited Reporting System*) [6], [7].

- VI. Wyniki randomizowanego badania III fazy wskazują, iż wydłużenie okresu leczenia adjuwantowego imatynibem z 12 do 36 miesięcy prowadzi do wydłużenia przeżycia wolnego od nawrotu choroby oraz przeżycia całkowitego przy zachowaniu dobrego profilu bezpieczeństwa terapii u chorych z wysokim ryzykiem nawrotu choroby [8]-[18].
- VII. W związku ze identyfikowaniem randomizowanych badań klinicznych, w których porównywano zastosowanie imatynibu podawanego przez 12 miesięcy z placebo [1]-[7] oraz imatynibu podawanego przez 12 lub 36 miesięcy [8]-[18] rozpatrywano możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego pomiędzy zastosowaniem imatynibu w terapii adjuwantowej przez okres 36 miesięcy względem placebo, z wykorzystaniem leczenia imatynibem przez okres 12 miesięcy jako wspólnego komparatora. Jednakże, z uwagi na duże różnice w metodyce powyższych randomizowanych badań klinicznych jak również charakterystyce włączonych do badań populacji, nie zdecydowano się na przeprowadzenie takiego porównania (szczegółowy opis badań potencjalnie przydatnych do przeprowadzenia porównania pośredniego opisano w Aneksie – patrz rozdz. 13.5).
- VIII. W nierandomizowanych badaniach o średniej wiarygodności wykazano, że zastosowanie imatynibu w leczeniu adjuwantowym względem braku interwencji istotnie statystycznie wydłuża czas przeżycia wolnego od nawrotu choroby oraz przeżycia całkowitego w subpopulacji chorych z wysokim lub pośrednim<sup>1</sup> ryzykiem nawrotu choroby [19]-[21], [22], [23].
- IX. Skuteczność kliniczna oraz korzystny profil bezpieczeństwa imatynibu stosowanego w leczeniu adjuwantowym pacjentów po zabiegu usunięcia KIT (CD 117)-dodatnich nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST) zostały również potwierdzone w badaniach klinicznych o niższej wiarygodności [35]-[48]. Autorzy opracowań wtórnych [66]-[72] wskazują przede wszystkim na konieczność ustalenia optymalnego czasu trwania terapii adjuwantowej imatynibem, który jest przedmiotem trwających obecnie badań klinicznych [49], [50], [51]-[52]).
- X. Wyniki z dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Glivec® (imatynib) wskazują, że działania niepożądane towarzyszące terapii adjuwantowej pacjentów po zabiegu resekcji nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego nie odbiegają znacząco od tych raportowanych w populacji ogólnej chorych przyjmujących imatynib w jakimkolwiek innym wskazaniu. Występowanie najczęstszych działań niepożądanych raportowanych przez pacjentów w leczeniu adjuwantowym imatynibem, do których należą zaburzenia ze strony układu pokarmowego (m.in.: ból brzucha, wzdęcia, biegunka, nudności, wymioty) wydaje się mieć związek z zabiegiem resekcji przeprowadzonym w obrębie układu pokarmowego [53]-[65].

<sup>1</sup> w badaniach stosowano różne kryteria oceny ryzyka nawrotu, klasyfikacja AJCC-NCCN-AFIP stanowiąca kryterium włączenia do niniejszej analizy obejmuje zarówno chorych z wysokim jak i częściowo grupę z pośrednim ryzykiem nawrotu według kryteriów NIH.

**XI. Podsumowując, zastosowanie 12-miesięcznej terapii adjuwantowej imatynibem w porównaniu z placebo w populacji pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu resekcji KIT (CD 117)-dodatniego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego (GIST) prowadzi do wydłużenia czasu przeżycia wolnego od nawrotu oraz zmniejszenia ryzyka nawrotu choroby. Przedłużenie terapii adjuwantowej imatynibem do 36 miesięcy wiąże się ze zwiększeniem skuteczności zastosowanego leczenia względem 12-miesięcznej terapii i wydłużeniem czasu przeżycia całkowitego w porównaniu z brakiem zastosowania leczenia przyczynowego. Profil bezpieczeństwa zastosowanej terapii jest korzystny; raportowane działania niepożądane występują zwykle w stopniu od łagodnego do umiarkowanego.**

Warto również podkreślić, że **imatynib jest obecnie jedynym lekiem stosowanym oraz rekomendowanym do podawania w terapii adjuwantowej nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST)**. Dodatkowo, eksperci podkreślają przełomowość wprowadzenia imatynibu do terapii nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego [176], [177], [186]. W tym kontekście można stwierdzić, że **zastosowanie imatynibu w analizowanym wskazaniu klinicznym jest istotnym przełomem terapeutycznym, pozwalającym na terapię tych chorych, u których dotychczas zastosowanie skutecznego leczenia farmakologicznego było niemożliwe.**

## Streszczenie

### **Cel analizy klinicznej:**

- określenie efektów klinicznych (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Glivec® (imatynib) stosowanego w terapii adjuwantowej dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia KIT (CD 117)-dodatnich nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (ang. *Gastrointestinal Stromal Tumors*; GIST);
- analizę kliniczną przygotowano w związku z ubieganiem się przez Podmiot odpowiedzialny (Novartis Poland Sp. z o. o.) o finansowanie terapii adjuwantowej lekiem imatynib (Glivec®) ze środków publicznych w grupie dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia KIT (CD 117)-dodatnich nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST).

### **Metody:**

- analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz na podstawie wytycznych, dotyczących przeprowadzania klinicznej oceny technologii medycznych według Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) [163], jak również w oparciu o wytyczne opracowane przez *Cochrane Collaboration* - „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0 z marca 2011 roku [164] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia [206];
- analizę przeprowadzono w odniesieniu do wybranego komparatora: placebo lub obserwacji (braku leczenia adjuwantowego);
- przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej (w tym *MEDLINE* – dostęp przez *PubMed*, *EMBASE*, *Cochrane*, *CRD* oraz inne);
- analizę przeprowadzono w oparciu o randomizowane/ nierandomizowane badania kliniczne oceniające skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa analizowanej opcji terapeutycznej oraz badania o niższej wiarygodności;
- wiarygodność badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy została określona na podstawie skali *Jadad* (randomizowane badania kliniczne) oraz *NOS* (badania obserwacyjne) a siłę dowodów naukowych oceniono za pomocą skali *GRADE*;
- na wszystkich etapach selekcja odnalezionych publikacji była dokonywana przez co najmniej dwóch analityków, pracujących w sposób niezależny;
- przy opracowaniu wyników wykorzystano z następujących narzędzi analitycznych: MS Excel 2007 oraz pakietu statystycznego *StatsDirect*®.

### **Badania włączone do analizy klinicznej:**

W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano łącznie kilkaset publikacji; na podstawie tytułów oraz abstraktów przeprowadzono wstępną selekcję odnalezionych doniesień naukowych; do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 65 publikacji; ostatecznie w wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano:

- 1 randomizowane, podwójnie zamaskowane badanie kliniczne III fazy z grupą kontrolną, w którym oceniano stosowanie imatynibu w terapii adjuwantowej w porównaniu do placebo w populacji pacjentów z niezdefiniowanym ryzykiem nawrotu choroby po zabiegu usunięcia pierwotnego, KIT (CD 117)-dodatniego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego (informacje na temat oceny skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa zastosowanej terapii w grupie chorych wysokiego ryzyka nawrotu choroby otrzymano od Zamawiającego opracowanie [6], [7]) [1]-[7],
- 1 randomizowane, otwarte badanie kliniczne III fazy, w którym oceniano stosowanie imatynibu w terapii adjuwantowej przez 12 miesięcy w porównaniu do 36 miesięcy, w populacji pacjentów po zabiegu usunięcia nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego o wysokim ryzyku nawrotu [8]-[18],

- 3 nierandomizowane próby kliniczne dotyczące porównania terapii adjuwantowej imatinibem względem niezastosowania leczenia przyczynowego (obserwacja) w populacji pacjentów z wysokim lub pośrednim<sup>2</sup> ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego [19]-[21], [22], [23],
- 4 nierandomizowane badania bez grupy kontrolnej dotyczące zastosowania leczenia adjuwantowego imatinibem w populacji pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego [24]-[26], [27]-[29], [30]-[31], [32]-[34],
- 4 nierandomizowane badania (opisy serii przypadków, rejestry) dotyczące zastosowania imatinibu w leczeniu adjuwantowym pacjentów z niezdefiniowanym ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego [35], [36], [37], [38]-[39],
- opisy 9 przypadków klinicznych [40]-[48],
- 3 badania nieopublikowane opisane na stronie rejestrów badań klinicznych [49], [50], [51]-[52],
- 7 opracowań wtórnych (przeglądy systematyczne) [66]-[72],
- Charakterystykę Produktu Leczniczego Glivec® (imatinib) [53], streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa [54] oraz raporty o działaniach niepożądanych [55]-[63] i inne doniesienia naukowe włączone do dodatkowej oceny bezpieczeństwa [64], [65].

#### **Wyniki:**

W ramach niniejszej analizy klinicznej przeprowadzono:

- porównanie bezpośrednie: 12-miesięcznej terapii adjuwantowej imatinibem vs placebo (randomizowane badanie kliniczne [1]-[7], w tym wyniki dotyczące subpopulacji pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu, opisane w referencjach [6], [7]);
- porównanie bezpośrednie: terapii adjuwantowej imatinibem vs brak leczenia przyczynowego w populacji pacjentów z wysokim lub pośrednim<sup>3</sup> ryzykiem nawrotu (nierandomizowane badania kliniczne opisane w referencjach [19]-[21], [22], [23]);
- porównanie bezpośrednie: 12-miesięcznej terapii adjuwantowej imatinibem vs 36-miesięcznej terapii adjuwantowej imatinibem w populacji pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu (randomizowane badanie kliniczne opisane w referencjach [8]-[18]).

#### *Porównanie bezpośrednie: 12-miesięczna terapia adjuwantowa imatinibem vs placebo (subpopulacja pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu)*

W wyniku przeglądu medycznych baz danych odnaleziono 1 randomizowane badanie kliniczne, dotyczące porównania zastosowania 12-miesięcznej terapii adjuwantowej imatinibem vs placebo w analizowanym wskazaniu [1]-[7]. Wiarygodność wyników badania [1]-[7] oceniono jako wysoką ze względu na wysoką wiarygodność wewnętrzną próby klinicznej.

#### *Skuteczność kliniczna*

**Zastosowanie 12-miesięcznej terapii adjuwantowej imatinibem w porównaniu do placebo** u dorosłych pacjentów po zabiegu całkowitego usunięcia pierwotnego, KIT-dodatniego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego (GIST) **w subpopulacji chorych z wysokim ryzykiem nawrotu związane jest z istotną statystycznie ( $p < 0,05$ ) przewagą zastosowanej interwencji** względem placebo **w odniesieniu do:**

- **przeżycia wolnego od nawrotu** (HR=0,265;  $p < 0,0001$ );

<sup>2,3</sup> w badaniach stosowano różne kryteria oceny ryzyka nawrotu, klasyfikacja AJCC-NCCN-AFIP stanowiąca kryterium włączenia do niniejszej analizy obejmuje zarówno chorych z wysokim jak i częściowo grupę z pośrednim ryzykiem nawrotu według kryteriów NIH.

- **ryzyka nawrotu** (RR [CI 95%]=0,40 [0,24; 0,65]; p=0,0002).

#### *Profil bezpieczeństwa*

**Zastosowanie 12-miesięcznej terapii adjuwantowej imatynibem w porównaniu do placebo** u dorosłych pacjentów po zabiegu całkowitego usunięcia pierwotnego, KIT-dodatniego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego (GIST), **w subpopulacji chorych z wysokim ryzykiem nawrotu związane jest z istotnym statystycznie (p<0,05) niższym ryzykiem wystąpienia:**

- **przerwania leczenia ogółem** (RR [CI 95%]=0,55 [0,35; 0,85]; p=0,007);
- **przerwania leczenia z powodu nawrotu choroby** (RR [CI 95%] = 0,04 [0,01; 0,27]; p=0,001).

**Zastosowanie 12-miesięcznej terapii adjuwantowej imatynibem w porównaniu do placebo** u dorosłych pacjentów po zabiegu całkowitego usunięcia pierwotnego, KIT-dodatniego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego (GIST), **w subpopulacji chorych z wysokim ryzykiem nawrotu związane jest z istotnie statystycznie (p<0,05) wyższym ryzykiem wystąpienia:**

- **działań niepożądanych bez względu na stopień nasilenia:**
  - **biegunki** (RR [CI 95%]=1,82 [1,30; 2,56]; p=0,0005);
  - **anemii** (RR [CI 95%]=1,45 [1,002; 2,09]; p=0,0490);
  - **nudności** (RR [CI 95%]=1,46 [1,005; 2,13]; p=0,047);
  - **obrzęku okołoczołowego** (RR [CI 95%]=3,24 [1,78; 5,90]; p=0,0001);
  - **wymiotów** (RR [CI 95%]=2,01 [1,08; 3,72]; p=0,027);
  - **obrzęku obwodowego** (RR [CI 95%]=2,36 [1,16; 4,80]; p=0,018);
  - **skurczów mięśni** (RR [CI 95%]=5,14 [1,56; 16,97]; p=0,007);
  - **neutropenii** (RR [CI 95%]=4,18 [1,24; 4,11]; p=0,021);
  - **hipokaliemii** (RR [CI 95%]=9,64 [1,26; 73,58]; p=0,029);
  - **nasilonego łzawienia** (RR [CI 95%]=9,64 [1,26; 73,58]; p=0,029);
  - **obrzęku twarzy** (Peto OR [CI 95%]=7,59 [1,49; 38,56]; p=0,015);
  - **utrudnionego przełykania** (Peto OR [CI 95%]=7,49 [1,27; 44,21]; p=0,026);
  - **bólu gardłowo-krtaniowego** (Peto OR [CI 95%]=7,49 [1,27; 44,21]; p=0,026);
- **działań niepożądanych prowadzących do konieczności zmiany dawki/przerwania leczenia** (RR [CI 95%]=15,42 [2,09; 113,59]; p=0,007),
- **przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych** (RR [CI 95%]=5,30 [1,21; 23,17]; p=0,027),
- **przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych/komplikacji** (RR [CI 95%]=8,67 [1,12; 66,92]; p=0,038).

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic (p>0,05) pomiędzy analizowanymi grupami w odniesieniu do pozostałych punktów końcowych analizowanych w badaniu:

- *z zakresu skuteczności klinicznej:* przeżycie całkowite;
- *z zakresu profilu bezpieczeństwa:*
  - działania niepożądane o 3/4/5 stopniu nasilenia: biegunka, zmęczenie, anemia, nudności, obrzęk okołoczołowy, wymioty, ból brzucha, złuszcząca się wysypka, obrzęk obwodowy, jadłowstręt, skurcze mięśni, zwiększenie masy ciała, podniesienie poziomu ALT, zawroty głowy, zaparcia, ból głowy, świąd, dyspepsja, neutropenia, ból stawów, hiperglikemia, wysypka, wzdęcia, hipokaliemia, nasilone łzawienie, kaszel, podrażnienie oka, ból mięśni, podniesienie poziomu AST, podniesienie poziomu kreatyniny we krwi, bezsenność, spadek liczby leukocytów, rozdęcie brzucha, zapalenie nosogardzieli, spadek masy ciała, podniesienie poziomu alkalicznej fosfatazy, obrzęk twarzy, hipokalcemia, ból

w kończynach, ból pleców, suchość skóry, zaburzenia percepcji smakowej, utrudnione przełykanie, neuropatia obwodowa, ból gardłowo-krtaniowy, ból górnej części brzucha, łysienie, niepokój, ból w klatce piersiowej, dreszcze, suchość w ustach, uderzenia gorąca, nadciśnienie, hypoalbuminemia, leukopenia, ból mięśniowo szkieletowy, trombocytopenia, zapalenie jamy ustnej, zaburzenia widzenia, uczucie dyskomfortu w brzuchu, pobudzenie, spadek poziomu albuminy we krwi, podniesienie poziomu bilirubiny we krwi, siniaki, hiperbilirubinemia, hipoglikemia, gorączka, nieżyt nosa, niedrożność jelita cienkiego, opuchnięcie twarzy, infekcje górnych dróg oddechowych, zapalenie stawów, pęcherze, ból kości, zapalenie oskrzeli, zapalenie pęcherzyka żółciowego, odwodnienie, depresja, suchość oka, infekcje ucha, ból w okolicy łędźwiowej, schorzenia żołądkowo-jelitowe, krwotok żołądkowo-jelitowy, choroba refleksowa przełyku, spadek poziomu hematokrytu, hiperkaliemia, hipofosfatemia, limfopenia, złe samopoczucie, owrzodzenie ust, słabość mięśni, ból szczęki, obwodowa neuropatia czuciowa, wysięk opłucnowy, częstomocz, krwotok odbytu, infekcje dróg oddechowych, zapalenie zatok, senność, uczucie dyskomfortu w żołądku, omdlenia;

- o działania niepożądane bez względu na stopień nasilenia: zmęczenie, ból brzucha, złuszcząca się wysypka, jadłowstręt, zwiększenie masy ciała, podniesienie poziomu ALT, zawroty głowy, zaparcia, ból głowy, świąd, dyspepsja, ból stawów, hiperglikemia, wysypka, wzdęcia, kaszel, podrażnienie oka, ból mięśni, podniesienie poziomu AST, podniesienie poziomu kreatyniny we krwi, bezsenność, spadek liczby leukocytów, rozdęcie brzucha, zapalenie nosogardzieli, spadek masy ciała, podniesienie poziomu alkalicznej fosfatazy, hipokalcemia, ból w kończynach, ból pleców, suchość skóry, zaburzenia percepcji smakowej, neuropatia obwodowa, ból górnej części brzucha, łysienie, niepokój, ból w klatce piersiowej, dreszcze, suchość w ustach, uderzenia gorąca, nadciśnienie, hypoalbuminemia, leukopenia, ból mięśniowo szkieletowy, trombocytopenia, zapalenie jamy ustnej, zaburzenia widzenia, uczucie dyskomfortu w brzuchu, pobudzenie, spadek poziomu albuminy we krwi, podniesienie poziomu bilirubiny we krwi, siniaki, hiperbilirubinemia, hipoglikemia, gorączka, nieżyt nosa, niedrożność jelita cienkiego, opuchnięcie twarzy, infekcje górnych dróg oddechowych, zapalenie stawów, pęcherze, ból kości, zapalenie oskrzeli, zapalenie pęcherzyka żółciowego, odwodnienie, depresja, suchość oka, infekcje ucha, ból w okolicy łędźwiowej, schorzenia żołądkowo-jelitowe, krwotok żołądkowo-jelitowy, choroba refleksowa przełyku, spadek poziomu hematokrytu, hiperkaliemia, hipofosfatemia, limfopenia, złe samopoczucie, owrzodzenie ust, słabość mięśni, ból szczęki, obwodowa neuropatia czuciowa, wysięk opłucnowy, częstomocz, krwotok odbytu, infekcje dróg oddechowych, zapalenie zatok, senność, uczucie dyskomfortu w żołądku, omdlenia;
- o poszczególne działania niepożądane raportowane w systemie AdEERS, działania niepożądane ogółem w 3/4 stopniu nasilenia oraz działania niepożądane ogółem bez względu na stopień nasilenia, przerwanie leczenia z powodu rezygnacji pacjenta, przerwanie leczenia z innych powodów.

**Podsumowując, w populacji pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu choroby po zabiegu całkowitego usunięcia pierwotnego, KIT-dodatniego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego (GIST), 12-miesięczne leczenie adjuwantowe imatinibem prowadzi do wydłużenia czasu przeżycia wolnego od nawrotu choroby w porównaniu do placebo. Profil bezpieczeństwa zastosowanej terapii jest akceptowalny; zastosowanie leczenia adjuwantowego imatinibem nie prowadzi do istotnie statystycznie większego ryzyka poważnych działań niepożądanych.**

*Porównanie bezpośrednie: terapia adjuwantowa imatinibem vs brak interwencji [subpopulacja pacjentów z wysokim lub pośrednim\* ryzykiem nawrotu choroby] (\* w badaniach stosowano różne kryteria oceny ryzyka nawrotu, klasyfikacja AJCC-NCCN-AFIP stanowiąca kryterium włączenia do niniejszej analizy obejmuje zarówno chorych z wysokim jak i częściowo grupę z pośrednim ryzykiem nawrotu według kryteriów NIH)*



W wyniku przeglądu medycznych baz danych odnaleziono 3 nierandomizowane badania kliniczne, dotyczące porównania zastosowania terapii adjuwantowej imatynibem względem braku interwencji w analizowanym wskazaniu. Czas trwania leczenia adjuwantowego w poszczególnych badaniach wyniósł odpowiednio: 36 miesięcy [19]-[21], 33,8 miesięcy (mediana) [22] oraz 12 miesięcy [23]. Wiarygodność wyników badań [19]-[21], [22], [23] oceniono jako średnią, ze względu na średnią wiarygodność wewnętrzną prób klinicznych (brak randomizacji, niewielkie liczebności włączonych grup pacjentów).

#### *Skuteczność kliniczna*

**Zastosowanie terapii adjuwantowej imatynibem w porównaniu do braku interwencji** u dorosłych pacjentów po zabiegu całkowitego usunięcia pierwotnego, KIT-dodatniego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego (GIST) **związane jest z istotną statystycznie ( $p < 0,05$ ) przewagą zastosowanej interwencji** względem braku interwencji medycznej **w odniesieniu do:**

##### *subpopulacja chorych z wysokim ryzykiem nawrotu*

- **przeżycia wolnego od nawrotu** (HR [CI 95%] 0,11 [0,03; 0,37],  $p < 0,001$ ) [20]; (HR [CI 95%]=0,16 [0,07; 0,38],  $p = 0,000$ ) [19]; (HR [CI 95%]=0,12 [0,04; 0,36],  $p = 0,000$ ) [22]; wynik meta-analizy danych (HR [CI 95%]=0,14 [0,12; 0,17],  $p = 0,000$ ) [19]-[21], [22];
- **ryzyka nawrotu ogółem** (RR [CI 95%]=0,22 [0,10; 0,46];  $p = 0,000$ ) [22]; (RR [CI 95%]=0,07 [0,01; 0,45];  $p = 0,006$ ) [23]; wynik meta-analizy danych (RR [CI 95%]=0,16 [0,08; 0,33];  $p < 0,0001$ ) [22], [23];
- **ryzyka przerzutów do wątroby** (Peto OR [CI 95%]=0,06 [0,003; 0,94];  $p = 0,045$ ) [22];

##### *subpopulacja chorych z wysokim lub pośrednim ryzykiem nawrotu*

- **przeżycia wolnego od nawrotu** (HR =0,19 [brak danych],  $p < 0,001$ ) [19], [20], 0,04 [21]);
- **przeżycia całkowitego** (HR [CI 95%]=0,25 [0,07; 0,93],  $p = 0,025$ ); [19]-[21];

##### *subpopulacja chorych z pośrednim ryzykiem nawrotu*

- **przeżycia wolnego od nawrotu** (HR [CI 95%]=0,14 [0,02; 1,15],  $p = 0,031$ ); [19]-[21].

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ ) pomiędzy analizowanymi grupami w odniesieniu do pozostałych punktów końcowych analizowanych w badaniu:

- z zakresu skuteczności klinicznej: ryzyko nawrotu lokalnego, ryzyko przerzutów do otrzewnej, ryzyko przerzutów do wątroby i otrzewnej [22];
- z zakresu profilu bezpieczeństwa; w badaniach nie podano wyników oceny bezpieczeństwa w grupie kontrolnej (nieprzyjmującej żadnej interwencji), stąd nie było możliwe porównanie profilu bezpieczeństwa pomiędzy analizowanymi grupami.

**Podsumowując, w populacji pacjentów z wysokim lub pośrednim ryzykiem nawrotu choroby po zabiegu całkowitego usunięcia pierwotnego, KIT-dodatniego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego (GIST), leczenie adjuwantowe imatynibem prowadzi do istotnego statystycznie wydłużenia przeżycia wolnego od nawrotu choroby w porównaniu do braku interwencji. Zastosowanie imatynibu w leczeniu adjuwantowym przez okres 36 miesięcy prowadzi również do znamiennej przewagi nad brakiem interwencji w odniesieniu do przeżycia całkowitego. Profil ocenianego schematu leczenia był akceptowalny.**

Analiza kliniczna produktu leczniczego Glivec® (imatinib) w porównaniu do placebo lub obserwacji (braku leczenia adjuwantowego) w terapii adjuwantowej dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia KIT (CD 117)-dodatnich nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST). Przegląd systematyczny badań klinicznych.



Porównanie bezpośrednie: 12-miesięczna terapia adjuwantowa imatinibem vs 36-miesięczna terapia adjuwantowa imatinibem (subpopulacja pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu)

W wyniku przeglądu medycznych baz danych odnaleziono 1 randomizowane badanie kliniczne, dotyczące porównania 12-miesięcznej vs 36-miesięcznej terapii adjuwantowej imatinibem w analizowanym wskazaniu [8]-[18]. Wiarygodność wyników badania [8]-[18] oceniono jako wysoką.

*Skuteczność kliniczna*

**Zastosowanie 36-miesięcznej w porównaniu do 12-miesięcznej terapii adjuwantowej imatinibem** u dorosłych pacjentów po zabiegu całkowitego usunięcia pierwotnego, KIT-dodatniego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego (GIST), **w subpopulacji chorych z wysokim ryzykiem nawrotu związane jest z istotną statystycznie ( $p < 0,05$ ) przewagą zastosowanej interwencji** względem grupy kontrolnej **w odniesieniu do:**

- **przeżycia wolnego od nawrotu** (populacja ITT: HR [CI 95%]=0,46 [0,32; 0,65],  $p < 0,0001$ ; populacja oceny skuteczności: HR [CI 95%]=0,46 [0,31; 0,68],  $p < 0,0001$ );
- **przeżycia wolnego od nawrotu w okresie 12-24 miesięcy od randomizacji** (HR [CI 95%]=0,26 [0,13; 0,53],  $p < 0,05$ );
- **przeżycia wolnego od nawrotu w okresie 24-36 miesięcy od randomizacji** (HR [CI 95%]=0,17 [0,07; 0,39],  $p < 0,05$ );
- **przeżycia całkowitego** (populacja ITT: HR [CI 95%]=0,45 [0,22; 0,89],  $p = 0,019$ ; populacja oceny skuteczności: HR [CI 95%]=0,37 [0,16; 0,85],  $p = 0,02$ ).

*Profil bezpieczeństwa*

**Zastosowanie 36-miesięcznej w porównaniu do 12-miesięcznej terapii adjuwantowej imatinibem**, u dorosłych pacjentów po zabiegu całkowitego usunięcia pierwotnego, KIT-dodatniego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego (GIST), **w subpopulacji chorych z wysokim ryzykiem nawrotu związane jest z istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) wyższym ryzykiem wystąpienia:**

- **działań niepożądanych w 3/4 stopniu nasilenia** (RR [CI 95%]=1,63 [1,16; 2,31],  $p = 0,006$ );
- **przerwania terapii imatinibem niespowodowanego nawrotem choroby** (RR [CI 95%]= 2,00 [1,30; 3,09],  $p = 0,001$ );
- **obrzęku okołoczołowego bez względu na stopień nasilenia** (RR [CI 95%]=1,26 [1,10; 1,46],  $p = 0,002$ );
- **podniesienia poziomu dehydrogenazy mleczanowej bez względu na stopień nasilenia** (RR [CI 95%]= 1,40 [1,16; 1,72],  $p = 0,001$ );
- **podniesienia poziomu kreatyniny we krwi bez względu na stopień nasilenia** (RR [CI 95%]= 1,46 [1,13; 1,91],  $p = 0,005$ );
- **biegunki bez względu na stopień nasilenia** (RR [CI 95%]= 1,23 [1,01; 1,52],  $p = 0,044$ );
- **leukopenii bez względu na stopień nasilenia** (RR [CI 95%]=1,34 [1,05; 1,71],  $p = 0,014$ );
- **skurczów mięśni bez względu na stopień nasilenia** (RR [CI 95%]=1,58 [1,23; 2,05],  $p < 0,001$ ).

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ ) pomiędzy analizowanymi grupami w odniesieniu do pozostałych punktów końcowych analizowanych w badaniu:

- z zakresu oceny skuteczności:
  - pięcioletnie przeżycie całkowite bez GIST;
- z zakresu profilu bezpieczeństwa:

- o działania niepożądane w 3/4 stopniu nasilenia: anemia, obrzęk okołoczołowy, podniesiony poziom dehydrogenazy mleczanowej, podniesiony poziom kreatyniny we krwi, zmęczenie, nudności, biegunka, leukopenia, obrzęki nóg, skurcze mięśni;
- o działania niepożądane bez względu na stopień nasilenia: anemia, zmęczenie, nudności, obrzęki nóg;
- o jakiegokolwiek działania niepożądane, zdarzenia sercowe, inny nowotwór, zgon prawdopodobnie związany z zastosowanym leczeniem.

**Podsumowując, w populacji pacjentów o wysokim ryzyku nawrotu choroby po zabiegu całkowitego usunięcia pierwotnego, KIT-dodatniego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego (GIST), wykazano wydłużenie czasu przeżycia wolnego od nawrotu oraz przeżycia całkowitego w wyniku zastosowania leczenia adjuwantowego imatynibem przez 36 zamiast 12 miesięcy, przy zachowaniu akceptowalnego profilu bezpieczeństwa przedłużonej terapii adjuwantowej.**

*Porównanie pośrednie: 36-miesięczna terapia adjuwantowa imatynibem vs poprzez wspólny komparator - 12-miesięczna terapia adjuwantowa imatynibem (subpopulacja pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu)*

W związku ze zidentyfikowaniem randomizowanych badań klinicznych, w których porównywano zastosowanie imatynibu podawanego przez 12 miesięcy z placebo [1]-[7] oraz imatynibu podawanego przez 12 lub 36 miesięcy [8]-[18] rozpatrywano możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego pomiędzy zastosowaniem imatynibu w terapii adjuwantowej przez okres 36 miesięcy w porównaniu z placebo, z wykorzystaniem leczenia imatynibem przez okres 12 miesięcy jako wspólnego komparatora. W ramach przeglądu medycznych baz danych oraz na podstawie danych otrzymanych od Zamawiającego nie zidentyfikowano wystarczająco homogenicznych badań klinicznych do przeprowadzenia porównania pośredniego imatynibu podawanego przez 36 miesięcy względem placebo, poprzez wspólny komparator. Przeciwwskazaniem do przeprowadzenia takiego porównania były przede wszystkim duże różnice w metodyce powyższych randomizowanych badań klinicznych, jak również w charakterystyce włączonej do badań populacji (szczegółowy opis badań potencjalnie przydatnych do przeprowadzenia porównania pośredniego opisano w Aneksie – patrz rozdz. 13.5). W związku z powyższym przeprowadzenie pośredniego porównania jest obecnie niemożliwe.

*Badania bez grupy kontrolnej - terapia adjuwantowa imatynibem (subpopulacja pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu)*

W wyniku przeglądu medycznych baz danych odnaleziono 4 nierandomizowane badania kliniczne bez grupy kontrolnej, w których oceniano skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa stosowania imatynibu w leczeniu adjuwantowym u dorosłych pacjentów po zabiegu całkowitego usunięcia pierwotnego, KIT-dodatniego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego (GIST), w subpopulacji chorych z wysokim ryzykiem nawrotu. Okres leczenia w odnalezionych badaniach wynosił: 12 miesięcy [24]-[26], [30]-[31], [32]-[34] oraz 24 miesiące [27]-[29]. Wiarygodność wyników badań [24]-[26], [30]-[31], [32]-[34] pomimo braku grupy kontrolnej oceniono jako średnią ze względu na dostarczenie cennych informacji dotyczących efektywności klinicznej analizowanej interwencji w subpopulacji pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu choroby.

W próbach klinicznych, w których imatynib w leczeniu adjuwantowym stosowany był przez okres 12 miesięcy, odsetek pacjentów, u których raportowano jednoroczne, dwuletnie oraz trzyletnie przeżycie wolne od nawrotu wynosił odpowiednio: 94% [24]-[26], 73% [24]-[26] oraz 59-61% [24]-[26], [32]-[34]. W grupie chorych przyjmujących leczenie adjuwantowe imatynibem przez okres 24 miesięcy odsetek pacjentów, u których raportowano jednoroczne i dwuletnie przeżycie wolne od nawrotu wynosił odpowiednio: 98% i 93% [27]-[29]. Odsetek chorych, u których raportowano jednoroczne, dwuletnie oraz trzyletnie przeżycie całkowite wynosił odpowiednio 99%, 97% i 97% [24]-[26] oraz 59% dla okresu czasu, którego mediana wynosiła 109 tygodni [32]-[34].

Analiza kliniczna produktu leczniczego Glivec® (imatinib) w porównaniu do placebo lub obserwacji (braku leczenia adjuwantowego) w terapii adjuwantowej dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia KIT (CD 117)-dodatnich nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST). Przegląd systematyczny badań klinicznych.



#### Badania o niższej wiarygodności

Do badań o niższej wiarygodności zakwalifikowano próby kliniczne, w których nie zdefiniowano oceny ryzyka nawrotu choroby (w związku z czym nie można było ocenić, czy badana populacja w pełni odzwierciedla tę analizowaną w niniejszym opracowaniu), będące opisami serii przypadków [35], [36], rejestrami [37], [38]-[39] i opisami pojedynczych przypadków [40]-[48]. W badaniach tych potwierdzono skuteczność leczenia adjuwantowego imatinibem w populacji pacjentów po zabiegu resekcji KIT (CD 117)-dodatniego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego w praktyce klinicznej. W żadnym z analizowanych opisów przypadków nie odnotowano nawrotu choroby w czasie trwania terapii adjuwantowej imatinibem [40]-[48]. Fakt, iż w praktyce klinicznej większość pacjentów przyjmuje imatinib przez okres ponad roku może świadczyć o korzystnym profilu bezpieczeństwa zastosowanej terapii adjuwantowej [38]-[39].

#### Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa

Do najczęstszych działań niepożądanych towarzyszących stosowaniu produktu leczniczego Glivec® w leczeniu adjuwantowym należą: przyrost masy ciała, neutropenia, małopłytkowość, niedokrwistość, bóle głowy, nudności, wymioty, biegunka, niestrawność, bóle brzucha, obrzęki, wysypka, skurcze mięśni, bóle mięśni i stawów i uczucie zmęczenia. Podobne działania niepożądane raportowano w populacji pacjentów z zaawansowanym (przerzutowym/nieoperacyjnym) nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego oraz przewlekłą białaczką szpikową co oznacza, że profil bezpieczeństwa imatinibu stosowanego w leczeniu adjuwantowym pacjentów po zabiegu resekcji nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego nie odbiega znacząco od tego raportowanego w populacji ogólnej chorych przyjmujących imatinib w jakimkolwiek wskazaniu. Występowanie najczęstszych działań niepożądanych raportowanych przez pacjentów w leczeniu adjuwantowym imatinibem, do których należą zaburzenia ze strony układu pokarmowego (m.in.: ból brzucha, wzdęcia, biegunka, nudności, wymioty) wydaje się mieć związek z zabiegiem resekcji przeprowadzonym w obrębie układu pokarmowego. Większość działań niepożądanych występująca po podaniu imatinibu ma nasilenie od łagodnego do umiarkowanego i nie wymaga przerwania leczenia. Imatinib jest dobrze tolerowany w szerokim zakresie dawek 400-800 mg [53]-[65].

#### Opracowania wtórne

Wnioski autorów uwzględnionych opracowań wtórnych opierają się głównie na wynikach randomizowanego badania klinicznego III fazy, będącego jednocześnie badaniem rejestracyjnym dla produktu leczniczego Glivec® (imatinib) w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia KIT (CD 117)-dodatnich nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST), do którego włączono chorych z niezdefiniowanym ryzykiem nawrotu choroby [1]-[6]. Wyniki powyższej próby klinicznej wskazują na wydłużenie czasu przeżycia wolnego od nawrotu choroby w grupie przyjmującej leczenie adjuwantowe imatinibem w porównaniu z placebo, przy jednoczesnym dobrym profilu bezpieczeństwa zastosowanej terapii. Wyniki badań o niższej wiarygodności sugerują, iż wydłużenie czasu trwania leczenia adjuwantowego imatinibem ponad okres 12 miesięcy może przyczynić się do dalszego zmniejszenia ryzyka nawrotu u pacjentów poddanych resekcji nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego. Autorzy opracowań wtórnych zwracają uwagę na konieczność ustalenia optymalnego czasu trwania leczenia adjuwantowego imatinibem oraz oceny ewentualnego rozwoju oporności na imatinib, jak również uzyskania wiarygodnych wyników dotyczących wpływu analizowanej terapii na parametr przeżycia całkowitego [66]-[72].

#### **Wnioski:**

**Na podstawie wyników przedstawionych w niniejszej analizie stwierdzono, że zastosowanie 12-miesięcznej terapii adjuwantowej imatinibem, w populacji pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu resekcji nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego, wykazuje istotną przewagę nad placebo w odniesieniu do przeżycia wolnego od nawrotu choroby. Przedłużenie okresu trwania terapii adjuwantowej imatinibem do 36 miesięcy prowadzi do znamiennego wydłużenia czasu przeżycia wolnego od nawrotu choroby oraz przeżycia**

**całkowitego w porównaniu zarówno do braku zastosowania interwencji medycznej, jak również 12-miesięcznego okresu leczenia adjuwantowego. Profil bezpieczeństwa analizowanej terapii jest akceptowalny, a występujące działania niepożądane raportowane są głównie w stopniu nasilenia od łagodnego do umiarkowanego i zwykle ustępują po zastosowaniu leczenia zachowawczego.**

Ponadto, **zastosowanie imatynibu w analizowanym wskazaniu klinicznym jest istotnym przełomem terapeutycznym, pozwalającym na terapię tych chorych, u których dotychczas zastosowanie skutecznego leczenia farmakologicznego było niemożliwe. Imatynib jest obecnie jedynym lekiem stosowanym oraz rekomendowanym do podawania w terapii adjuwantowej nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST).**

Analiza kliniczna produktu leczniczego Glivec® (imatinib) w porównaniu do placebo lub obserwacji (braku leczenia adjuwantowego) w terapii adjuwantowej dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia KIT (CD 117)-dodatnich nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST). Przegląd systematyczny badań klinicznych.

---



## 1. Cel przeprowadzenia analizy klinicznej

Analiza kliniczna została wykonana w celu określenia efektów klinicznych (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) stosowania produktu leczniczego Glivec® (imatinib) w porównaniu do placebo lub obserwacji (braku leczenia adjuwantowego) w terapii adjuwantowej dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia KIT (CD 117)-dodatnich nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (ang. *Gastrointestinal Stromal Tumors*; GIST).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## 2. Metody wykonania analizy klinicznej

### 2.1. Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej

Analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz w oparciu o „Wytyczne przeprowadzania oceny technologii medycznych” opublikowane na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) w kwietniu 2009 roku [163], jak również w oparciu o wytyczne opracowane przez *Cochrane Collaboration* - „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, wersja 5.1.0*” z marca 2011 roku [164] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia [206].

Schemat przeprowadzania analizy klinicznej polega na:

1. zdefiniowaniu elementów pytania klinicznego, zgodnie ze schematem PICO, odnoszącym się do: populacji pacjentów (P), zastosowanej interwencji (I), komparatorów (C), poszukiwanych punktów końcowych - wyników (O),
2. opracowaniu strategii wyszukiwania doniesień naukowych (korygowaną metodą iteracyjną) w bazach informacji medycznych odnośnie: opracowań wtórnych, badań pierwotnych, badań o niższej wiarygodności z uwzględnieniem słów kluczowych według PICOS,
3. przeszukaniu najważniejszych baz danych medycznych oraz światowych rejestrów badań klinicznych w poszukiwaniu opracowań wtórnych, badań pierwotnych oraz badań o niższej wiarygodności (dokonane niezależnie, przez co najmniej dwie osoby),
4. przeprowadzeniu selekcji odnalezionych doniesień, w pierwszej kolejności na podstawie tytułów i streszczeń, eliminacji powtórzeń, wstępnej selekcji publikacji na podstawie abstraktów oraz selekcji publikacji z wykorzystaniem pełnych tekstów (dokonane niezależnie, przez co najmniej dwie osoby),
5. ocenie wiarygodności badań włączonych do analizy (dokonana niezależnie, przez co najmniej dwie osoby),
6. ekstrakcji danych zawartych w doniesieniach naukowych,
7. analizie i interpretacji wyników badań włączonych do analizy,
8. interpretacji wyników uzyskanych poprzez analizę porównawczą,
9. dodatkowej ocenie bezpieczeństwa w oparciu o wyniki inne niż pochodzące z badań prowadzonych w warunkach klinicznych,
10. przedstawieniu wyników zgodnie z gradacją dowodów w skalę GRADE,
11. przedstawieniu dyskusji wraz z ograniczeniami wynikającymi z przeprowadzenia analizy,
12. opracowaniu wniosków końcowych i streszczenia analizy.

Punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano opracowania wtórne oraz pierwotne badania kliniczne, które oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności (czyli zgodności z zasadami prawidłowego przeprowadzania badań klinicznych).

## 2.2. Metody wyszukiwania opracowań wtórnych

Zgodnie z zaleceniami zawartymi w Wytycznych Oceny Technologii Medycznych [163], w pierwszej kolejności należy zidentyfikować opracowania wtórne, tj. niezależne przeglądy systematyczne oraz opracowania HTA dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego.

Strategię wyszukiwania projektowało metodą ciągu prób i korekt dwóch analityków pracujących niezależnie (J.K., N.W.). W strategii wyszukiwania wykorzystano indeksację synonimów MeSH (*Medical Subject Headings*) oraz Emtree (*Elsevier`s Life Science Thesaurus*).

W celu odnalezienia opracowań wtórnych (raportów HTA, meta-analiz oraz przeglądów systematycznych), dotyczących efektywności klinicznej ocenianego w opracowaniu schematu leczenia, przeprowadzono przegląd medycznych baz danych oraz baz danych organizacji zajmujących się oceną technologii medycznych. Poniżej przedstawiono najważniejsze bazy danych, w których przeprowadzono wyszukiwanie:

- *Medline* – dostęp przez *PubMed*,
- *Embase*<sup>®</sup>,
- *Cochrane Database of Systematic Reviews* (CDSR),
- *Centre for Reviews and Dissemination* (CDR),
- *International Network of Agencies for Health Technology Assessment* (INAHTA),
- *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE),
- *The Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment* (CADTH),
- NIHR HTA (*National Institute for Health Research*).

Hasła, kwerendy, strategie wyszukiwania oraz wyniki zaprezentowano w Aneksie. W przypadku odnalezienia wiarygodnych opracowań wtórnych, w których uwzględniono poszukiwaną populację, interwencję oraz punkty końcowe, brano pod uwagę pierwotne badania kliniczne włączone do tych opracowań. Ostatnie wyszukiwanie opracowań wtórnych przeprowadzono w dniu 30.03.2012 roku. Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).



### 2.3. Metody wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych

W pierwszej kolejności do analizy włączono pierwotne badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanych, wiarygodnych przeglądach systematycznych.

Następnie, punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano dodatkowo pierwotne badania kliniczne, nieujęte w opracowaniach wtórnych, które oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności.

W celu odnalezienia wszystkich pierwotnych badań klinicznych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Poszukiwano badań opublikowanych, badań niepublikowanych, a także badań w toku. Przeszukiwanie medycznych baz danych objęło badania dotyczące efektywności eksperymentalnej, jak również badania odnośnie efektywności praktycznej.

Strategię wyszukiwania zaprojektowano metodą ciągu prób i korekt przez dwóch analityków pracujących niezależnie (J.K., N.W.). W strategii wyszukiwania wykorzystano indeksację synonimów MeSH (*Medical Subject Heading*) oraz Emtree (*Elsevier`s Life Science Thesaurus*).

W celu odnalezienia najbardziej wiarygodnych doniesień naukowych dotyczących efektywności klinicznej ocenianych schematów terapeutycznych przeprowadzono przegląd medycznych baz danych:

- *Medline* – dostęp przez *PubMed*,
- *Embase*<sup>®</sup>,
- *The Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL),

oraz medycznych serwisach internetowych (w celu odnalezienia doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych), m.in.:

- <http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php>,
- <http://www.asco.org/>,
- <http://www.esmo.org/>.

Sprawdzono także doniesienia w źródłach innych niż bazy informacji medycznej – rejestry badań klinicznych (m.in.: [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), <http://www.novctrd.com>), a także przeszukano

piśmiennictwo zawarte w zidentyfikowanych pierwotnych doniesieniach naukowych, w celu odnalezienia literatury odpowiadającej założeniom analizy.

W trakcie wyszukiwania konsultowano się z ekspertami klinicznymi oraz zamawiającym opracowanie w celu odnalezienia dodatkowych opracowań pierwotnych i wtórnych. Odnalezione pierwotne badania kliniczne oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności (czyli zgodności z zasadami prawidłowego przeprowadzania badań klinicznych).

Hasła, kwerendy, strategie wyszukiwania oraz wyniki przedstawiono w Aneksie. Ostatnie wyszukiwanie badań pierwotnych przeprowadzono w dniu 30.03.2012 roku. Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

#### **2.4. Kryteria włączenia badań w ramach przeglądu systematycznego**

Predefiniowane kryteria, zawarte w protokole włączenia badań do analizy klinicznej (określone na podstawie schematu PICOS) zawierały następujące elementy:

- (P) populację pacjentów (*population*): dorośli chorzy z wysokim ryzykiem nawrotu choroby po zabiegu usunięcia KIT (CD 117)-dodatniego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego (GIST),
- (I) interwencję (*intervention*): leczenie adjuwantowe preparatem imatynib w ww. populacji,
- (C) komparatory (*comparison*): placebo lub obserwacja (brak leczenia adjuwantowego); (ostatecznie przy wyszukaniu nie zastosowano ograniczeń odnośnie komparatora),
- (O) punkty końcowe - wyniki (*outcome*): m.in. przeżycie wolne od nawrotu, przeżycie całkowite, ryzyko nawrotu, ocena jakości życia, wystąpienie poszczególnych działań niepożądanych w zależności od stopnia nasilenia, wystąpienia działań niepożądanych ogółem, wystąpienie działań niepożądanych prowadzących do konieczności przerwania leczenia/modyfikacji dawki leku,
- (S) rodzaj badań klinicznych (*study*): randomizowane i nierandomizowane badania kliniczne, badania bez grupy kontrolnej oraz opisy przypadków dla oceny skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanych terapii.

Kryteria włączenia badań naukowych przyjętych do opracowania:

- do analizy włączono badania kliniczne oraz opisy rejestrów,
- badania opisane w publikacjach w języku angielskim, francuskim, niemieckim oraz polskim (ostatecznie zidentyfikowano publikacje opisane w języku angielskim),

- badania przeprowadzone wyłącznie z udziałem ludzi,
- badania, w których populację stanowili pacjenci po zabiegu usunięcia nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST),
- badania bezpośrednio porównujące skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa imatynibu względem placebo lub braku leczenia przyczynowego (obserwacja) oraz badania bez grupy kontrolnej,
- badania, w których imatynib był podawany jako terapia uzupełniająca (adjuwantowa),
- do analizy włączono randomizowane badania kliniczne, a w przypadku braku takich badań dla danej populacji, włączono również badania o niższej wiarygodności,
- do analizy włączono wszystkie dostępne badania kliniczne niezależnie od poziomu wiarygodności.

## 2.5. Ocena bezpieczeństwa

Ponieważ stwierdzono, że dane dotyczące oceny bezpieczeństwa pochodzące z badań włączonych do analizy efektywności klinicznej wymagają rozszerzenia z powodu zbyt krótkiego okresu obserwacji lub zbyt małej liczby pacjentów do nich włączonych, a także w celu oceny różnorodnych działań niepożądanych, zidentyfikowanych zarówno w badaniach RCT jak i innych doniesieniach naukowych, zdecydowano o przeprowadzeniu dodatkowej oceny bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji w zdefiniowanej w opracowaniu populacji chorych.

W celu zidentyfikowania rzadkich, ujawniających się w długich okresach obserwacji działań niepożądanych, uwzględniono dane pochodzące z długoterminowych badań obserwacyjnych, a w przypadku braku takich badań korzystano z następujących źródeł informacji:

- EPAR (EMA; *European Medicines Agency*), w szczególności Karta Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL),
- FDA (*Food and Drug Administration*),
- URPL (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych),
- Health Canada,
- WHO (*The Uppsala Monitoring Centre*),
- *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb*,
- *Thompson Micromedex*<sup>®</sup>.

Do oceny bezpieczeństwa włączono wyniki raportowane w doniesieniach naukowych, zarówno tych o wysokiej wiarygodności, jak i w przypadku badań obserwacyjnych czy opisach serii przypadków,

dotyczących zastosowania analizowanego produktu leczniczego. W celu odnalezienia tych badań wykonano szeroki przegląd medycznych baz danych oraz wymienionych powyżej źródeł dodatkowych.

## 2.6. Selekcja informacji

Poszukiwane w toku analizy klinicznej dane dotyczyły zarówno efektywności eksperymentalnej (ang. *efficacy*) jak i efektywności praktycznej (ang. *effectiveness*). Wyszukiwanie i selekcja danych odbyła się w oparciu o przygotowany wcześniej szczegółowy protokół (por. Aneks; tabele pomocnicze; formularz ekstrakcji danych), opracowany przed przystąpieniem do tego działania i zawierający kryteria włączania badań do analizy oraz kryteria ich wykluczania.

Selekcja źródeł informacji klinicznej została przeprowadzona dwuetapowo w oparciu o kryteria włączenia/wykluczenia badań z analizy. W pierwszej kolejności analizowano tytuły oraz streszczenia badań, na podstawie których opracowano listę badań wstępnie spełniających kryteria włączenia do analizy. Następnie dokonano selekcji na podstawie pełnych wersji artykułów z uwzględnieniem wszystkich kryteriów włączenia do analizy. Na tej podstawie ustalono ostateczną listę badań, które następnie poddano dokładnej ocenie pod kątem wiarygodności i opisywanych wyników. Selekcja badań przeprowadzona była niezależnie przez dwóch analityków (J.K., N.W.). W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań klinicznych w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych, ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu (przy udziale osoby trzeciej: P.K.). Proces selekcji przeprowadzono zgodnie z zaleceniami QUOROM i przedstawiono go w Aneksie.

Stopień zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji na etapie analizy pełnych tekstów publikacji był wysoki (około 98%).

Wyselekcjonowane badania kliniczne, spełniające kryteria włączenia oceniono następnie pod kątem wiarygodności oraz ich przydatności do analizy. Brano pod uwagę obecność rozpatrywanego komparatora w ramach jednego badania klinicznego, co dawałoby możliwość bezpośredniego porównania analizowanych opcji terapeutycznych ze sobą.

## 2.7. Metody oceny wiarygodności badań klinicznych

Podczas przeglądu systematycznego uwzględniono wszystkie odnalezione badania spełniające kryteria wyboru, ze szczególnym uwzględnieniem kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją (RCT), bezpośrednio porównujących określone opcje terapeutyczne, przeprowadzone na dużych grupach

pacjentów, ponieważ są one najbardziej wiarygodnym źródłem informacji na temat skuteczności klinicznej leków oraz bezpieczeństwa ich stosowania. W ramach analizy skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa wzięto pod uwagę również badania o niższej wiarygodności (nierandomizowane badania z grupą kontrolną oraz bez grupy kontrolnej) a także rejestry i opisy przypadków. W analizie uwzględniono badania, w których analizowana interwencja (imatynib) stosowana była jako leczenie uzupełniające (adjuwantowe).

Odnalezione i włączone do analizy badania kliniczne oceniano pod kątem (por.: tabele opisu badań w Aneksie):

- wielkości badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- czasu obserwacji,
- protokołu dawkowania porównywanych leków,
- parametrów klinicznych ocenianych w badaniu.

Zestawienie badań włączonych do analizy skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanego produktu leczniczego wykonano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii, proponowaną przez AOTM [163].

Po przeszukaniu medycznych baz danych i odnalezieniu pełnych tekstów randomizowanych doniesień naukowych przeprowadzono ocenę wiarygodności wybranych badań klinicznych, opartą na skali *Jadad* (punktacja od 0 do 5), w której pod uwagę brane są następujące kryteria:

- zastosowanie randomizacji,
- wykorzystanie właściwej metody randomizacji,
- zastosowanie zamaskowania,
- rodzaj zamaskowania (I, II, III rzędu),
- utratę pacjentów z grupy badanej i kontrolnej.

Szczegółowy opis skali *Jadad* przedstawiono w Aneksie. Przydzielenie ocenianemu badaniu sumarycznej liczby od 0 do 5 punktów zależy od spełnienia wyżej wymienionych kryteriów.

Skala *Jadad* umożliwia uwzględnienie w ramach oceny wiarygodności: sposobu przeprowadzenia randomizacji, zamaskowania i liczbę pacjentów utraconych z obserwacji, a więc podstawowych kryteriów pozwalających na eliminację lub istotne zmniejszenie wpływu potencjalnych czynników

zakłócających wyniki badania klinicznego (tj. wiek, płeć, zaawansowanie choroby, schorzenia współistniejące, ocena kliniczna i zachowanie lekarza badającego) na obserwowany związek przyczynowo-skutkowy.

Badania obserwacyjne oceniano za pomocą kwestionariusza NOS (por. Aneks). Kwestionariusz ten przy użyciu serii pytań pozwala na subiektywną ocenę poziomu wiarygodności badań nierandomizowanych (kohortowych i badań typu *case-control*). Pytania dotyczące badań o niższej wiarygodności dotyczą wyboru typu badania, możliwości porównania analizowanych grup oraz ich ekspozycji na badany czynnik, jak również dostępnych wyników i ich jakości.

Ocenę siły dowodów klinicznych w oparciu o wyniki badań włączonych do niniejszej analizy przeprowadzono za pomocą skali GRADE (por. Aneks).

Wiarygodność zewnętrzną wyników uzyskanych w ramach analizy klinicznej (czyli sposób, w jaki uzyskane wyniki można uogólnić na populację, której ma dotyczyć analiza badań) oceniono według następujących kryteriów:

- reprezentatywności populacji badanej w stosunku do populacji docelowej (w kontekście oceny demograficznej i klinicznej),
- porównywalność interwencji podawanej w doświadczeniach do stosowanej w praktyce (dostępność samej interwencji, jak i dodatkowych usług medycznych, w warunkach polskiej praktyki medycznej),
- prawdopodobieństwa uzyskania oczekiwanego efektu leczenia w praktyce do efektu obserwowanego w próbach klinicznych (rola „*compliance*”).

## 2.8. Ekstrakcja danych do analizy

Ekstrakcja danych z badań prowadzona była niezależnie przez dwóch analityków (J.K., N.W.) w oparciu o uprzednio przygotowane, jednolite arkusze ekstrakcji danych (por. Aneks; tabele pomocnicze; formularz ekstrakcji danych).

Ekstrahując informacje z badań, brano pod uwagę dwa rodzaje danych:

### 1. Dane jakościowe:

- kryteria włączenia/wykluczenia pacjentów z badania,
- charakterystykę pacjentów w poszczególnych grupach,
- charakterystykę interwencji,

- definicję oraz metodę pomiaru poszczególnych punktów końcowych,
- okres obserwacji,
- podejście do testowanej hipotezy (badania przewagi czy badania nie gorszy).

## 2. Dane ilościowe (liczbowe):

- dla zmiennych dychotomicznych: liczbę (odsetek) osób, u których doszło do danego zdarzenia klinicznego oraz całkowitą liczebność grupy (w przypadku braku przedstawienie liczby zdarzeń w grupie określano ją na podstawie wskazanego w badaniu odsetka pacjentów, u których wystąpił),
- dla zmiennych typu czas do wystąpienia (ang. *time to event*) - wartość hazardu względnego wraz z podaniem przedziału ufności (95%CI) lub informacje umożliwiające określenie hazardu, względnego (oczekiwana liczba zdarzeń w grupach, obserwowana liczba zdarzeń w grupach i poziom istotności statystycznej różnicy między grupami lub obserwowana liczba zdarzeń w grupach, mediana czasu do zdarzenia i całkowita liczebność grupy).

Dodatkowo, dla każdego z badań podano następujące informacje: liczba ośrodków biorących udział w badaniu, lista sponsorów, informacje dotyczące metodyki badania, a także typ badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych.

## 2.9. Synteza danych

### 2.9.1. Synteza jakościowa

Szczegółowe dane z badań klinicznych włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach oraz omówiono w tekście.

W przypadku dostępnych w badaniach informacji na temat zmiennych dychotomicznych, wyniki przedstawiono w formie korzyści względnej (ang. *Relative Benefit*, RB), 95% przedziału ufności (95% CI, ang. *Confidence Interval*) dla pozytywnych punktów końcowych oraz parametru bezwzględnego – NNT (ang. *Number Needed to Treat*; liczba osób, które należy leczyć, aby u jednej uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie) lub NNH (ang. *Number Needed to Harm*; liczba osób, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z brakiem wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego) i 95% przedziału ufności oraz wartości p. Dla negatywnych punktów końcowych wyniki przedstawiono za pomocą ryzyka względnego (ang. *Relative Risk*, RR) i 95% przedziału ufności (95%CI, ang. *Confidence Interval*), parametru bezwzględnego – NNT (ang. *Number*

*Needed to Treat*; liczba osób, które należy leczyć, aby uzyskać dodatkowy pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie obserwacji) lub NNH (ang. *Number Needed to Harm*; liczba osób, u których podanie określonej interwencji wiąże się z wystąpieniem dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie obserwacji) i 95% przedziału ufności (95%CI) oraz wartości p [165].

W przypadku, gdy w jednej grupie terapeutycznej nie odnotowano wystąpienia danego punktu końcowego, wyniki dotyczące danych dychotomicznych przedstawiono za pomocą ilorazu szans (ang. *Odds Ratio*; OR) obliczanego metodą Peto.

Jeżeli było to możliwe, dokonywano obliczeń dotyczących wartości RB/RR oraz wartości p. Jeżeli nie można było obliczyć jednej lub więcej wartości, wtedy wyszukiwano odpowiednie wartości w artykułach referencyjnych. Wyniki porównania dychotomicznych punktów końcowych przedstawiano w postaci parametrów względnych (RR/RB) oraz w postaci parametrów bezwzględnych (NNT/NNH). Należy dodać, iż na podstawie parametru NNT/NNH wnioskowano o istotności klinicznej wyniku. Parametr NNT/NNH obliczano jedynie wówczas, gdy wartości p dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami była istotna statystycznie ( $p < 0,05$ ).

Ekstrakcji danych oraz ich syntezy jakościowej dokonano przy uwzględnieniu powszechnie akceptowanych metod ekstrakcji i analizy statystycznej.

We wszystkich przypadkach (jeżeli było to możliwe) wyniki przedstawiono z 95% przedziałami ufności (CI 95%). Za poziom wyznaczający istotność statystyczną przyjęto 0,05 (wartość p dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami  $< 0,05$ ).

### **2.9.2. Synteza ilościowa (w tym meta-analiza)**

Agregację wyników przeprowadzono dla tych prób klinicznych, które charakteryzowały się:

- podobnym poziomem wiarygodności badań klinicznych,
- zbliżoną charakterystyką analizowanych populacji,
- zastosowaniem analogicznej procedury medycznej, tego samego lub bardzo zbliżonego schematu podawania oraz dawkowania analizowanych preparatów, zbliżonego okresu badania klinicznego,
- analizą tych samych punktów końcowych badania klinicznego w porównywalnym okresie obserwacji.



W ramach opracowania przeprowadzono ocenę heterogeniczności klinicznej i metodologicznej badań włączonych do poszczególnych analiz. W pierwszym etapie oceniano badania pod względem zgodności w zakresie populacji, interwencji, punktów końcowych i metodyki. Wyniki badań ocenionych na tej podstawie jako jednorodne włączane były do meta-analizy. W dalszej kolejności przeprowadzono analizę heterogeniczności w oparciu o wyniki badań klinicznych. Przyjmowano, że badania włączone do analizy są homogenne, jeżeli w teście statystycznym dla heterogeniczności wartość  $p$  przy teście *Cochran Q* była większa od 0,1 ( $p > 0,1$ ). W przypadku stwierdzenia heterogeniczności badań klinicznych na podstawie ich wyników (wartość  $p < 0,1$ ), przeprowadzono kumulację wyników tych badań metodą *random effect*. W innych przypadkach przeprowadzono kumulację wyników metodą *fixed effect*. Wyniki meta-analizy w analizie skuteczności klinicznej przedstawiono tabelarycznie oraz w formie wykresów (*forest plot*). W przypadku wystąpienia dużej ilości danych, w ocenie bezpieczeństwa porównywanych interwencji wyniki meta-analizy przedstawiono jedynie w formie tabelarycznej.

### 2.9.3. Porównanie pośrednie

W przypadku braku wiarygodnych badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie bezpośredniego porównania (ang. *head-to-head*), posłużono się metodą porównania pośredniego (ang. *adjusted indirect comparison*) z wykorzystaniem tzw. wspólnego komparatora **według Buchera** [199], [200], [201], [202], [203], [204], [205].

Pomimo doniesień na temat niskiej wiarygodności porównania pośredniego, większość opublikowanych doniesień naukowych świadczy o tym, że wyniki takiego porównania w zadowalający sposób odzwierciedlają wyniki otrzymane w ramach bezpośredniego porównania skuteczności klinicznej interwencji medycznych [199], [200], [201], [202], [203], [204], [205].

Metoda ta polega na porównaniu pośrednim efektywności klinicznej dwóch substancji aktywnych, które oceniono w odrębnych badaniach pierwotnych lub meta-analizach, w których wykorzystano taki sam komparator (substancję referencyjną) w grupach kontrolnych. W takiej sytuacji wspólny komparator stanowił rodzaj pomostu umożliwiającego odniesienie do siebie wyników badań klinicznych, dotyczących pośrednio porównywanych substancji aktywnych.

By pośrednio porównać ze sobą efektywność kliniczną substancji badanych A i C, odniesiono do siebie efekt kliniczny wspomnianych interwencji medycznych w grupach kontrolnych, będących referencją w stosunku do A i C (ta sama substancja B w dwóch różnych badaniach klinicznych), tak by następnie adekwatnie do tych wartości obliczyć wypadkowy efekt kliniczny w odniesieniu do grup badanych, otrzymujących substancję A i C. Należy pamiętać, że wynik ten może być traktowany jako istotny, jeśli

zachowane zostaną podobne kryteria włączania pacjentów do badania, podobne okresy obserwacji, jak również podobny schemat podawania leków.

Wykonując porównanie pośrednie opierano się na modelu *Buchera*. W modelu tym dla obliczenia porównania pośredniego dla leku A vs C przy posiadanych porównaniach bezpośrednich dla A vs B i C vs B.

W obliczeniach posłużono się następującymi przekształceniami:

$$E_{A/C} = E_{A/B} - E_{C/B}$$
$$var(E_{A/C}) = var(E_{A/B}) + var(E_{C/B})$$

gdzie:

$E_{A/C}$  - to wypadkowy efekt kliniczny zastosowania interwencji A w odniesieniu interwencji C,

$E_{A/B}$  - to wypadkowy efekt kliniczny zastosowania interwencji A w odniesieniu wspólnego komparatora (B),

$E_{C/B}$  - to wypadkowy efekt kliniczny zastosowania interwencji C w odniesieniu wspólnego komparatora (B),

$var(E_{i/j})$  - to wariancja wypadkowego efekty klinicznego porównywanych interwencji  $i$  oraz  $j$ .

Przy określeniu wyników porównania pośredniego zmiennych dychotomicznych lub zmiennych typu czas do zdarzenia przy określeniu wypadkowych efektów klinicznych (RR, OR lub HR) uwzględniono transformację logarytmiczną, tj. uwzględniono zlogarytmowane wartości parametrów efektywności ( $E_{i/j}$  z powyższego wzoru).

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel 2007,
- StatsDirect®.

### 3. Analiza problemu decyzyjnego

#### 3.1. Populacja

Populację docelową do stosowania ocenianej interwencji, stanowią dorośli pacjenci z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia KIT (CD 117)-dodatnich nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST).

Ograniczenie populacji docelowej dla ocenianej technologii lekowej do pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu choroby po zabiegu resekcji KIT (CD 117)-dodatnich nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST) wynika z proponowanego przez prof. Piotra Rutkowskiego sposobu refundacji ocenianej technologii lekowej.

Prof. Piotr Rutkowski proponuje uznanie, że leczenie adjuwantowe powinno być stosowane jedynie u chorych z grupy wysokiego ryzyka nawrotu według klasyfikacji grup ryzyka AJCC-NCCN-AFIP (ang. *American Joint Committee on Cancer-National Comprehensive Cancer Network-Armed Forces Institute of Pathology*) [166], [170], [195]. W grupie tej ryzyko nawrotu choroby przekracza 50%.

[REDACTED]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

### 3.2. Problem zdrowotny w kontekście klinicznym

Poniżej przedstawiono najważniejsze informacje w zakresie analizowanego problemu zdrowotnego. Bardziej szczegółowe informacje znajdują się w Analizie Problemu Decyzyjnego opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k. [171].

#### **Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego**

Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (ang. *Gastrointestinal Stromal Tumors; GIST*) to najczęstsze nowotwory przewodu pokarmowego pochodzenia mezenchymalnego, najprawdopodobniej wywodzące się z komórek Cajala [174], odpowiedzialnych za motorykę układu trawiennego [172]. Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego występują najczęściej u osób starszych i są przeważnie zlokalizowane w żołądku (70%) i jelicie cienkim (20–30%) [173]. Czynnikiem inicjującym proces nowotworowy jest mutacja aktywująca w genach KIT (najczęściej w eksonie 11) lub PDGFRA (ang. *Platelet-derived growth factor receptor a*), które kodują błonowe receptory [172]. Wszystkie mutacje w genach KIT lub PDGFRA mają charakter aktywujący receptor i dlatego też nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego w większości przypadków cechuje ekspresja antygenu CD 117, epitopu białka produkowanego przez gen KIT, możliwa do wykrycia metodami immunohistochemicznymi. Około 30% nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego wykazuje cechy złośliwości z objawami naciekania i tworzeniem przerzutów [173].

Zasadniczym podziałem nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego jest klasyfikacja oceniająca stopień potencjalnej złośliwości nowotworu – tzw. klasyfikacja *National Institutes of Health* (NIH) [172], [175], [176]. Proponowany podział nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego według stopnia agresywności wyróżnia guzy o bardzo niskiej, pośredniej i wysokiej

agresywności [174] a tym samym umożliwia ocenę rokowań, czyli ryzyka nawrotu lub progresji choroby [180].

Czynniki rokownicze u chorych na pierwotne nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego nie są dotychczas w pełni poznane. Do najważniejszych czynników predykcyjnych należą: wielkość ogniska pierwotnego nowotworu i indeks mitotyczny - liczba mitoz obserwowana w guzie (oceniana na 50 pól widzenia w dużym powiększeniu) [167], [172], [175].

Innym ważnym czynnikiem predykcyjnym w nowotworach podścieliskowych przewodu pokarmowego jest lokalizacja guza [172], [180], [182]. Wykazano, że guzy podścieliskowe jelita cienkiego niosą ze sobą wyższe ryzyko progresji niż guzy żołądka o podobnej wielkości i aktywności mitotycznej [180]; lepsze rokowanie obserwuje się również w guzach dwunastnicy [183].

Objawy kliniczne nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego są niespecyficzne i obejmują: ból brzucha, niedrożność lub przewlekłe krwawienie z przewodu pokarmowego, wyczuwalny guz jamy brzusznej oraz niekiedy zespół objawów „ostrego brzucha”. Niewielkie zmiany (1–3 cm) mogą nie wywoływać objawów. Nawroty nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego dotyczą przede wszystkim jamy brzusznej [172].

Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego stanowią 0,2% wszystkich nowotworów tego układu [181] i są dominującą grupą wśród guzów pochodzenia mezenchymalnego [175], [191]. Częstość zachorowań na nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (postacie potencjalnie łagodne i agresywne łącznie) wynosi 1,4–1,6/100 tysięcy rocznie [172]; częstość ich występowania rocznie określa się na 20–40/milion mieszkańców w skali świata [175] i 400–700 w skali Polski [175], [191]. Jednakże ze względu na ciągle małą wykrywalność nowych przypadków choroby, faktyczna chorobowość na nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego może być znacznie większa [181].

Według danych zebranych przez Stowarzyszenie Pomocy Chorym na GIST, przy którym od 2002 roku prowadzony jest Polski Rejestr Kliniczny GIST, w Polsce do tej pory zdiagnozowano około 1 500 przypadków nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego [185], a każdego roku diagnozowanych jest około 300 osób z tym rodzajem schorzenia (o niskim i wysokim stopniu agresywności) z czego 150-190 to nowotwór rozsiany [185].

Na podstawie przedstawionej liczebności pacjentów z nowotworami podścieliskowymi przewodu pokarmowego analizowaną jednostkę chorobową można zakwalifikować do grona **chorób rzadkich**. Nowotwór podścieliskowy przewodu pokarmowego klasyfikowany jest jako **choroba rzadka** (numer w klasyfikacji Orphanet: ORPHA44890) [184].

Radykalne leczenie chirurgiczne jest najbardziej skuteczną metodą leczenia pierwotnych nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego; jego efektem jest uzyskanie 35–65% przeżyć 5–letnich bez nawrotu choroby [187].

W leczeniu uzupełniającym po zabiegu usunięcia guza u pacjentów ze znaczącym ryzykiem nawrotu choroby wykorzystywany jest **imatynib** [1], [177]. Przedstawione w 2011 roku wyniki badań wskazują na poprawę przeżyć całkowitych i wolnych od nawrotu choroby przy stosowaniu imatynibu **w leczeniu adjuwantowym** przez 3 lata po resekcji guza u pacjentów o znaczącym ryzyku nawrotu [186].

### 3.3. Interwencja – Glivec® (imatynib)

Ocenianą interwencję stanowi zastosowanie produktu leczniczego Glivec® (imatynib) w terapii adjuwantowej dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia KIT (CD 117)-dodatnich nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST) [53].

Warto podkreślić, że w dniu 07 listopada 2001 roku preparat Glivec® (imatynib) stosowany w leczeniu nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego został desygnowany jako **lek sierocy** (numer w klasyfikacji ORPHA131344) [184], stosowany w leczeniu chorób rzadkich. Nie ma powszechnie przyjętej międzynarodowej definicji choroby rzadkiej i ultraradkiej. Ogólnie choroby te definiuje się jako występuje w populacji z częstością nie większą niż 5/10 000 osób i 1/50 000 osób [192], [193]. W Polsce obowiązuje definicja choroby ultraradkiej przedstawiona przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w ustępie 1. § 9. Zarządzenia Nr 17/2007 z dnia 10 kwietnia 2007 roku, która za chorobę ultraradką uznaje schorzenia, których chorobowość jest nie większa niż 750 przypadków w populacji polskiej [179]. Uznanie produktu leczniczego za sierocy wiąże się z wpisaniem go do specjalnego rejestru utworzonego przez Komitet ds. Sierocych Produktów Leczniczych (ang. *Committee for Orphan Medicinal Products, COMP*). Komitet ten przyznaje status sierociego produktu leczniczego na podstawie analizy częstości występowania choroby, kryterium opłacalności inwestycji

oraz kiedy nie została dotychczas zarejestrowana satysfakcjonująca metoda terapii schorzenia lub jeśli wprowadzenie produktu leczniczego przyniesie znaczną korzyść pacjentom w analizowanej populacji [194]. W związku z tym przy decyzji o dopuszczeniu leku sierocego do praktyki klinicznej nie jest wymagane przeprowadzenie randomizowanych badań klinicznych.

Szczegółowe informacje dotyczące analizowanej interwencji – produkt leczniczy Glivec® (m.in.: wskazania do stosowania, dawkowanie i sposób podania, przeciwwskazania, działania niepożądane) znajdują się w Aneksie niniejszego opracowania (rozdział 13.3.).

### **3.4. Interwencje alternatywne – komparatory**

Wyboru komparatorów dokonano po przeprowadzeniu Analizy Problemu Decyzyjnego [171]. Przy decyzji o wyborze alternatywnych sposobów postępowania terapeutycznego dla ocenianej interwencji: imatinib (preparat Glivec®) stosowany w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia KIT (CD 117)-dodatnich nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST) brano pod uwagę: praktykę kliniczną w Polsce, zalecenia światowych ekspertów i zarejestrowane wskazania.

Za potencjalne komparatory dla produktu leczniczego Glivec® uznano wszystkie leki stosowane w leczeniu nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST) po zabiegu usunięcia KIT (CD 117)-dodatnich nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST).

Jedynym lekiem wskazanym i zarejestrowanym w Polsce do stosowania w leczeniu nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST) obok produktu leczniczego Glivec® jest sunitynib (Sutent®). Jednakże zarówno jego stosowanie w praktyce klinicznej, jak i wskazanie nie obejmują terapii adjuwantowej; produkt leczniczy Sutent® jest wykorzystywany jedynie w leczeniu nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego nieoperacyjnych i (lub) z przerzutami po niepowodzeniu leczenia metanosulfonianem imatinibu ze względu na oporność lub nietolerancję (II linia terapii) [196], [197].

**Żaden inny lek, oprócz imatinibu nie jest stosowany ani rekomendowany do stosowania w terapii adjuwantowej nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST).**

Na podstawie danych dotyczących wytycznych praktyki klinicznej (polskich oraz światowych) ostatecznie zdecydowano, że najbardziej odpowiednim komparatorem do porównania z produktem



Glivec® (imatynib) stosowanym w analizowanym wskazaniu będzie placebo/ obserwacja (brak leczenia adjuwantowego).

### **3.5. Efekty zdrowotne**

Istotnymi z klinicznego punktu widzenia punktami końcowymi, które zostały wzięte pod uwagę przy ocenie efektów leczenia adjuwantowego imatynibem pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia KIT (CD 117)-dodatniego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego (GIST) były:

- przeżycie wolne od nawrotu,
- przeżycie całkowite,
- ryzyko nawrotu,
- ocena jakości życia.

W ramach oceny bezpieczeństwa, brano pod uwagę ryzyko:

- wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych w zależności od stopnia nasilenia,
- wystąpienia działań niepożądanych ogółem,
- ryzyko wystąpienia działań niepożądanych prowadzących do konieczności przerwania leczenia/modyfikacji dawki leku.

Oceniono, że analizowane efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) pozwalają na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

## **4. Przegląd medycznych baz danych**

### **4.1. Wstęp**

Punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano opracowania wtórne oraz pierwotne badania kliniczne, ocenione wstępnie pod kątem wiarygodności (czyli zgodności z zasadami prawidłowego przeprowadzania badań klinicznych).

Na wszystkich etapach selekcja była dokonywana niezależnie przez dwóch analityków (J.K., N.W.). W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań klinicznych w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych, ostateczne stanowisko uzgadniano na drodze konsensusu, przy udziale osoby trzeciej (P.K.).

### **4.2. Wyniki przeglądu medycznych baz danych**

W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano jedno randomizowane, podwójnie zamaskowane badanie kliniczne III fazy, w którym oceniano stosowanie leku imatinib w leczeniu adjuwantowym w porównaniu do placebo, w populacji pacjentów po zabiegu usunięcia pierwotnego, KIT (CD 117)-dodatniego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego. Badanie zostało opisane w postaci: jednej pełnotekstowej publikacji [1], jednego raportu z badania [2], doniesienia konferencyjnego [3] oraz opracowania wtórnego [5], omawiającego wyniki uzyskane w pierwotnym badaniu klinicznym. Szczegółowy opis badania przedstawiono również na stronie rejestru badań klinicznych ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), ponieważ badanie nadal jest w toku; jego zakończenie przewidywane jest na rok 2018 [4]. Jako, że do próby klinicznej włączono pacjentów z niezdefiniowanym ryzykiem nawrotu (populacja niezgodna z tą będącą przedmiotem niniejszej analizy klinicznej), zdecydowano o wykorzystaniu nieopublikowanych materiałów dostarczonych przez Zamawiającego opracowanie (firma Novartis Polska Sp. z o.o.), w których przedstawiono wyniki dla subpopulacji z wysokim ryzykiem nawrotu [6], [7]. Wyniki badania klinicznego [1]-[7] zostały zakwalifikowane jako dane o wysokiej wiarygodności, ze względu na wysoką wiarygodność wewnętrzną badania. Dane dotyczące skuteczności klinicznej oceniane w populacji ogólnej ze względu na niewielką przydatność w ramach niniejszej analizy (subpopulacja odmienna od tej ocenianej w niniejszym raporcie) zostały omówione w Aneksie niniejszego opracowania, natomiast wyniki dotyczące oceny profilu bezpieczeństwa analizowanej terapii w populacji ogólnej pacjentów włączonych do badania [1]-[7] w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa (patrz rozdz. 6.2.1.).

Odnaleziono również jedno randomizowane, otwarte badanie kliniczne III fazy, w którym oceniano stosowanie imatynibu w leczeniu adjuwantowym przez 12 miesięcy w porównaniu do 36 miesięcy w populacji pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego. Badanie [8]-[18] zostało zakończone w grudniu 2010 roku. Wyniki badania zostały opisane w postaci jednej pełnotekstowej publikacji [8], jednego doniesienia na konferencji *American Society of Cancer Oncology* (ASCO) [9] i w niniejszym opracowaniu zostały uzupełnione o materiały dostarczone przez Zamawiającego [10]-[16] oraz komentarz do badania [17]. Szczegółowy opis badania przedstawiono również w oparciu o dane zamieszczone na stronie rejestru badań klinicznych ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)) [18]. Wyniki próby klinicznej [8]-[18] zostały zakwalifikowane jako dane o wysokiej wiarygodności, ze względu na wysoką wiarygodność wewnętrzną badania.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odszukano również 20 nierandomizowanych badań (3 badania obserwacyjne i 17 opisowych) dotyczących zastosowania imatynibu w leczeniu adjuwantowym, w populacji pacjentów po zabiegu usunięcia KIT (CD 117)-dodatniego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego. Spośród siedmiu odnalezionych nierandomizowanych badań klinicznych, w których populację stanowili pacjenci z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego, trzy próby kliniczne oceniały zastosowanie imatynibu w porównaniu do braku interwencji medycznej [19]-[21], [22], [23], natomiast cztery badania pozbawione były grupy kontrolnej [24]-[26], [27]-[29], [30]-[31], [32]-[34]. Wiarygodność badań z grupą kontrolną oceniono jako średnią, ze względu na średnią wiarygodność wewnętrzną prób klinicznych (brak randomizacji, niewielkie liczebności poszczególnych grup) [19]-[21], [22], [23]. Podobnie średnią wiarygodność przypisano badaniom bez grupy kontrolnej, ze względu na dostarczenie cennych danych dotyczących efektywności klinicznej analizowanej interwencji w subpopulacji pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu choroby (a więc subpopulacji będącej przedmiotem oceny w niniejszej analizie klinicznej) [24]-[26], [27]-[29], [30]-[31], [32]-[34].

Wyniki badania [19]-[21] opisane zostały w postaci jednej pełnotekstowej publikacji [19], gdzie zaprezentowano wyniki dla okresu obserwacji, którego mediana wynosiła 45 [43,1; 46,9] miesięcy oraz dwóch doniesieniach konferencyjnych przedstawionych w latach 2009 (mediana okresu obserwacji 30 miesięcy) [20] i 2008 [21]. Wyniki dwóch pozostałych badań opisane zostały w postaci dwóch pełnotekstowych publikacji [22], [23].

Wyniki badania [24]-[26] zaprezentowano w postaci dwóch doniesień konferencyjnych przedstawionych na konferencji *American Society of Cancer Oncology* (ASCO) w roku 2005 [24] oraz 2008 [25]. W roku 2005 przedstawiono dane dotyczące profilu bezpieczeństwa zastosowanej terapii

[24], natomiast w roku 2008 wyniki dotyczące oceny skuteczności leczenia [25]. Szczegółowy opis badania przestawiono również na stronie rejestru badań klinicznych ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)) [26]. Wyniki próby klinicznej [27]-[29] zostały opisane w postaci dwóch doniesień zaprezentowanych w 2009 roku na konferencji ASCO [27], [28], natomiast protokół badania odnaleziono na stronie rejestrów badań klinicznych [29]. Wstępne wyniki badania [30]-[31] zostały opisane w roku 2006 w postaci pełnotekstowej publikacji w języku chińskim wraz z abstraktem w języku angielskim [30] oraz w postaci doniesienia przedstawionego na konferencji ASCO w roku 2007, w którym zaprezentowane zostały najnowsze wyniki badania [31]. Badanie [32]-[34] zostało zakończone w kwietniu 2009 roku. Wstępne wyniki zostały jak dotąd przedstawione jedynie w postaci abstraktu [32]. Szczegółowy opis badania przestawiono również w oparciu o dane zamieszczone na stronie rejestrów badań klinicznych [33] oraz raport z badań firmy [34].

W czterech z odszukanych nierandomizowanych badaniach opisowych nie podano szczegółowej charakterystyki pacjentów, stąd nie można było ocenić, czy włączona populacja chorych w pełni odpowiada tej będącej przedmiotem niniejszej analizy klinicznej [35], [36], [37], [38]-[39]. Dziewięć pozostałych odszukanych badań opisowych stanowiło opisy przypadków [40]-[48]. Wiarygodność badań, w których nie można było ocenić, czy włączona populacja jest w pełni zgodna z analizowaną (subpopulacja chorych z wysokim ryzykiem nawrotu) oraz wiarygodność opisów przypadków oceniono jako niską.

Na stronie rejestru badań klinicznych ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)) odnaleziono informacje o trzech trwających badaniach klinicznych, które dotyczyły analizowanego wskazania [49], [50], [51]-[52].

Ponadto, do analizy zakwalifikowano 7 opracowań wtórnych będących przeglądami systematycznymi lub raportami HTA dotyczącymi zastosowania imatinibu w leczeniu adjuwantowym pacjentów po zabiegu usunięcia nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego [66]-[72].

Do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa imatinibu włączono informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego – Glivec® [53], streszczenie EPAR (ang. *European Public Assessment Report*, Europejskie publiczne sprawozdanie oceniające) dla ogółu społeczeństwa wydawane przez Europejską Agencję Leków [54] oraz raport oceniający CHMP (ang. *Committee for Medicinal Products for Human Use*, Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi) dotyczący produktu leczniczego Glivec® [55]. Ponadto, na stronach Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration, FDA*) oraz *Health Canada* odnaleziono raporty o działaniach niepożądanych występujących w trakcie stosowania leku imatinib [56]-[63].

W dodatkowej analizie bezpieczeństwa uwzględniono również wyniki dotyczące stosowania imatynibu w leczeniu adjuwantowym po zabiegu usunięcia nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego, poprzedzonego zastosowaniem imatynibu w leczeniu neoadjuwantowym [64], [65].

W Aneksie przedstawiono diagramy szczegółowo opisujące proces wyszukiwania i selekcji opracowań wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych (łącznie ze schematami QUORUM) (rozdział 13.1.1, 13.1.2., 13.1.3).

W tabeli poniżej przedstawiono poszczególne rodzaje publikacji włączonych do niniejszego opracowania.

**Tabela 1. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej (badań pierwotnych, badań o niższej wiarygodności, opracowań wtórnych i publikacji do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa) wykorzystanych w ramach analizy klinicznej dotyczącej stosowania imatynibu w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia KIT (CD 117)-dodatnich nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST).**

Rodzaj badania	Porównanie	Rodzaj porównania	Wspólny komparator	Zastosowane badania [nr ref.]
<b>Pierwotne badania o wysokiej wiarygodności</b>				
<b>Randomizowane badanie kliniczne</b>	imatynib vs placebo	bezpośrednie	-	[1]-[7] (populacja ogólna: [1]-[5]; subpopulacja pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu: [6]-[7])
<b>Randomizowane badanie kliniczne</b>	imatynib stosowany przez 12 miesięcy vs imatynib stosowany przez 36 miesięcy	bezpośrednie	-	[8]-[18]
<b>Pierwotne badania o średniej wiarygodności</b>				
<b>Nierandomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną</b>	imatynib vs obserwacja (brak interwencji)	bezpośrednie	-	[19]-[21], [22], [23]
<b>Nierandomizowane badania kliniczne bez grupy kontrolnej#</b>	imatynib	-	-	[24]-[26], [27]-[29], [30]-[31], [32]-[34]
<b>Pierwotne badania o niższej wiarygodności (brak zdefiniowanego wysokiego ryzyka nawrotu choroby) oraz opisy przypadków</b>				
<b>Nierandomizowane badania kliniczne bez grupy kontrolnej (rejestry, opisy serii przypadków)</b>	imatynib	-	-	[35], [36], [37], [38]-[39]
<b>Opisy przypadków</b>	imatynib	-	-	[40], [41], [42], [43], [44], [45], [46], [47], [48]

Analiza kliniczna produktu leczniczego Glivec® (imatynib) w porównaniu do placebo lub obserwacji (braku leczenia adjuwantowego) w terapii adjuwantowej dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia KIT (CD 117)-dodatnich nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST). Przegląd systematyczny badań klinicznych.



<b>Inne badania (imatynib w leczeniu adjuwantowym GIST)</b>				
<b>Badania nieopublikowane (będące w toku)</b>	imatynib	-	-	[49], [50], [51]-[52]
<b>Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa</b>	imatynib	-	-	ChPL [53], EPAR [54], raporty o działaniach niepożądanych [55]-[63], inne doniesienia naukowe [64], [65]
<b>Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne)</b>	imatynib	-	-	[66]-[72]

#wiarygodność nierandomizowanych badań bez grupy kontrolnej oceniono jako średnią, ze względu na dostarczenie cennych danych dotyczących efektywności klinicznej analizowanej interwencji w subpopulacji pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu choroby.

Szczegółowa charakterystyka badań włączonych do niniejszej analizy klinicznej dotyczących stosowania leku imatynib w terapii adjuwantowej, w populacji pacjentów po zabiegu usunięcia KIT (CD 117)-dodatniego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego, została omówiona w Aneksie niniejszego opracowania (patrz rozdz. 13.1.4.).

## **5. Analiza kliniczna stosowania imatynibu (Glivec®) w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia KIT (CD 117)-dodatnich nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST)**

Analizę kliniczną oparto na wynikach wszystkich dostępnych źródeł informacji medycznej dotyczących stosowania leku imatynib w terapii adjuwantowej dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia KIT (CD 117)-dodatnich nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST), odnalezionych podczas przeglądu medycznych baz danych oraz otrzymanych od Zamawiającego.

### **5.1. Skuteczność kliniczna imatynibu w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia KIT (CD 117)-dodatnich nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST)**

Podstawą niniejszej analizy stały się wyniki randomizowanego badania klinicznego III fazy z grupą kontrolną przyjmującą placebo [1]-[7], będącego jednocześnie badaniem rejestracyjnym w przypadku produktu leczniczego Glivec®. Ponieważ badanie zostało przeprowadzone w populacji pacjentów z niezdefiniowanym ryzykiem nawrotu poddanych zabiegowi resekcji pierwotnego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego (populacja nieco inna niż ta będąca przedmiotem niniejszego opracowania) w analizie wykorzystano nieopublikowane dane dostarczone przez Zamawiającego, dotyczące wyników oceny efektywności klinicznej imatynibu stosowanego w leczeniu adjuwantowym w subpopulacji pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu choroby [6], [7]. Wyniki dotyczące oceny skuteczności klinicznej imatynibu w całej populacji włączonej do próby klinicznej [1]-[7], ze względu na fakt, że subpopulacja z wysokim ryzykiem nawrotu stanowiła zaledwie 29,7% populacji ogólnej, oceniono jako mało przydatne w niniejszej analizie i przedstawiono w Aneksie niniejszego opracowania (patrz rozdz. 13.9.).

Analizę skuteczności klinicznej terapii adjuwantowej imatynibem oparto również na wynikach trzech nierandomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną niepoddaną żadnej interwencji medycznej, w których populację stanowili pacjenci z wysokim lub pośrednim<sup>4</sup> ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego z wysokim ryzykiem nawrotu [19]-[21], [22], [23].

<sup>4</sup> w badaniach stosowano różne kryteria oceny ryzyka nawrotu, klasyfikacja AJCC-NCCN-AFIP stanowiąca kryterium włączenia do niniejszej analizy obejmuje zarówno chorych z wysokim jak i częściowo grupę z pośrednim ryzykiem nawrotu według kryteriów NIH.

Skuteczność kliniczną leku imatinib w terapii adjuwantowej oceniono także na podstawie wyników randomizowanego badania klinicznego III fazy [8]-[18], przedstawionego w postaci pełnotekstowej publikacji oraz doniesienia konferencyjnego i uzupełnionego o dane otrzymane od Zamawiającego. Próba kliniczna dotyczyła porównania 36-miesięcznej i 12-miesięcznej terapii adjuwantowej imatinibem, w populacji chorych z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego.

W związku ze zidentyfikowaniem randomizowanych badań klinicznych, w których porównywano zastosowanie imatinibu podawanego przez 12 miesięcy z placebo [1]-[7] oraz imatinibu podawanego przez 12 lub 36 miesięcy [8]-[18] rozpatrywano możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego pomiędzy zastosowaniem imatinibu w terapii adjuwantowej przez okres 36 miesięcy w porównaniu z placebo, z wykorzystaniem leczenia imatinibem przez okres 12 miesięcy jako wspólnego komparatora. W ramach przeglądu medycznych baz danych oraz na podstawie danych otrzymanych od Zamawiającego nie zidentyfikowano wystarczająco homogenicznych badań klinicznych do przeprowadzenia porównania pośredniego imatinibu podawanego przez 36 miesięcy względem placebo, poprzez wspólny komparator. Przeciwwskazaniem do przeprowadzenia takiego porównania były:

- duże różnice w czasie obserwacji (mediana 19,7 miesiąca w badaniu [1]-[7] i 54 miesiąca w badaniu [8]-[18]),
- różnice w charakterystyce włączonej populacji (w badaniu [1]-[7] definicję wysokiego ryzyka nawrotu oparto o klasyfikację AJCC-NCCN-AFIP, w badaniu [8]-[18] w oparciu o klasyfikację NIH,
- brak podania wyników punktów końcowych dla podobnego okresu obserwacji,
- różnice w metodyce badania (badanie [1]-[7] było podwójnie zamaskowane, badanie [8]-[18] otwarte; do badań włączono różne liczebności pacjentów o wysokim ryzyku nawrotu, wyniki w badaniu [1]-[7] dotyczące subpopulacji o wysokim ryzyku nawrotu analizowano retrospektywnie (dane nie zostały opublikowane), w badaniu [8]-[18] prospektywnie (dane opublikowane)),
- badanie [1]-[7] zostało zaprojektowane w celu wykazania różnic pomiędzy analizowanymi grupami w odniesieniu do przeżycia całkowitego, natomiast badanie [8]-[18] w celu wykazania różnic pomiędzy analizowanymi grupami w odniesieniu do przeżycia wolnego od nawrotu choroby
- różnice w punktacji Jadad (badanie [1]-[7] 4 punkty vs badanie [8]-[18] 2 punkty).

Szczegółowy opis badań potencjalnie przydatnych do przeprowadzenia porównania pośredniego opisano w Aneksie – patrz rozdz. 13.5. W związku z powyższym przeprowadzenie pośredniego porównania imatinibu podawanego przez 36 miesięcy względem placebo poprzez wspólny komparator (terapia adjuwantowa imatinibem przez 12 miesięcy) jest obecnie niemożliwe.



Do analizy skuteczności klinicznej włączono również wyniki 4 nierandomizowanych badań klinicznych pozbawionych grupy kontrolnej, dotyczących leczenia adjuwantowego imatynibem w analizowanej populacji chorych [24]-[26], [27]-[29], [30]-[31], [32]-[34].

Dodatkowo analizę uzupełniono o wyniki 4 badań opisowych, w których stosowano leczenie adjuwantowe imatynibem po zabiegu usunięcia nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego [35], [36], [37], [38]-[39], jednak ze względu na brak szczegółowej charakterystyki pacjentów nie udało się określić, czy włączona populacja odpowiada w pełni tej będącej przedmiotem niniejszej analizy (chorzy z GIST z wysokim ryzykiem nawrotu). Osiem pozostałych badań opisowych włączonych do analizy skuteczności klinicznej stanowiły opisy przypadków [40], [41], [42], [43], [44], [45], [47], [48] dotyczące stosowania leku imatynib w terapii adjuwantowej pacjentów po zabiegu usunięcia nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego.

### **5.1.1. Skuteczność kliniczna imatynibu względem placebo w populacji pacjentów po zabiegu usunięcia nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego (subpopulacja z wysokim ryzykiem nawrotu) w oparciu o wyniki randomizowanego badania klinicznego**

#### **DeMatteo R i wsp. 2009 [1]-[7]**

Badanie ACOSOG Z9001 [1]-[7] jest randomizowaną, wielośrodkową, podwójnie zamaskowaną, próbą kliniczną III fazy, przeprowadzoną na grupie 778 osób z niezdefiniowanym ryzykiem nawrotu, u których wykonano zabieg usunięcia pierwotnego, KIT (CD 117)-dodatniego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego. Pacjentów uczestniczących w badaniu zrandomizowano w stosunku 1:1 do grupy badanej, otrzymującej leczenie adjuwantowe imatynibem podawanym doustnie w dawce 400 mg raz na dobę przez 12 miesięcy oraz grupy kontrolnej otrzymującej w tym czasie placebo. W przypadku nawrotu choroby, pacjenci z grupy przyjmującej imatynib, którzy zakończyli leczenie oraz pacjenci z grupy otrzymującej placebo byli kwalifikowani do przyjmowania imatynibu w dawce 400 mg dziennie. Imatynib w dawce 800 mg dziennie mógł być zastosowany jedynie w grupie chorych, u których nastąpił nawrót w trakcie stosowania imatynibu w niższej dawce (400 mg).

Do badania zakwalifikowano pierwotnie 778 pacjentów. Ostatecznie randomizacji poddano 713 chorych, 60 pacjentów zostało wyłączonych z powodu błędów w procesie randomizacji, natomiast 5 pacjentów z powodu zakwalifikowania po terminie rozpoczęcia badania. W wyniku randomizacji, do grupy badanej przyjmującej leczenie adjuwantowe imatynibem włączono 359 chorych, natomiast do grupy kontrolnej otrzymującej placebo 354 pacjentów. Mediana okresu obserwacji wynosiła: 14,0 miesięcy [5], 14,4 miesięcy [2] oraz 19,7 miesięcy (zakres: 0-56,4 miesięcy) [1], [3], [6], [7].

Głównym punktem końcowym założonym przez Autorów badania [1]-[7] było przeżycie całkowite.

Przeprowadzona retrospektywnie analiza pozwoliła na wyodrębnienie subpopulacji pacjentów o wysokim ryzyku nawrotu [N=165 (29,7%)] według kryteriów klasyfikacji AJCC-NCCN-AFIP [166]. W wyniku randomizacji 84 pacjentów o wysokim ryzyku nawrotu zostało przydzielonych do grupy otrzymującej imatynib, natomiast 81 do grupy kontrolnej otrzymującej placebo. W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki dotyczące oceny skuteczności analizowanej interwencji w powyższej subpopulacji chorych uczestniczących w badaniu ACOSOG Z9001, pochodzące z materiałów otrzymanych od Zamawiającego opracowanie [6], [7]. Dane dotyczące skuteczności oceniane w populacji ogólnej (o niezdefiniowanym ryzyku nawrotu), ze względu na niewielką przydatność w

ramach niniejszej analizy (subpopulacja odmienna od ocenianej w niniejszym raporcie) zostały omówione w Aneksie niniejszego opracowania (patrz rozdz. 13.9.).

Szczegółowe informacje dotyczące kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów, sposobu dawkowania oraz charakterystyka populacji biorącej udział w badaniu znajdują się w Aneksie niniejszego opracowania (patrz rozdz. 13.4.).

**Tabela 2. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego włączonego do analizy, dotyczącego zastosowania imatynibu w porównaniu do placebo, w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów po zabiegu całkowitego usunięcia pierwotnego, KIT-dodatniego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego (GIST) [1]-[7].**

Badanie	Podtyp badania*	Rok badania	Ocena Jadad	Ośrodki wykonujące	Sponsorzy	Rodzaj badania	Opublikowane
■■■■ ■■■■ ■■■■	IIA	Lipiec 2002- kwiecień 2007	4/5	230 ośrodków klinicznych w Stanach Zjednoczonych i Kanadzie	Public Health Service Grants U10 CA076001(ACOSOG) i CA94503 i CA102613 (RPD) z NCI, NIH oraz Novartis	superiority	tak

NCI - National Cancer Institute; NIH – National Institutes of Health.

\*podtyp badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii; na podstawie: *Undertaking systematic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews.*

Głównymi punktami końcowymi ocenianymi w badaniu o akronimie ACOSOG Z9001, opisanymi w referencjach [6] i [7] były:

- przeżycie całkowite,
- przeżycie wolne od nawrotu,
- ryzyko nawrotu.

#### 5.1.1.1. Przeżycie wolne od nawrotu

W badaniu oceniano przeżycie wolne od nawrotu (ang. *Recurrence-Free Survival, RFS*), definiowane jako czas od daty randomizacji do momentu nawrotu choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. Wartości liczebności pacjentów (N) podane w poniższej tabeli dotyczą początkowej liczby chorych włączonych do badania. Z uwagi na brak informacji, ilu pacjentów zostało utraconych z obserwacji w poszczególnych latach trwania badania nie było możliwe obliczenie różnicy pomiędzy analizowanymi grupami.

Analiza kliniczna produktu leczniczego Glivec® (imatinib) w porównaniu do placebo lub obserwacji (braku leczenia adjuwantowego) w terapii adjuwantowej dorosłych pacjentów z istotnym ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia KIT (CD 117)-dodatnich nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST). Przegląd systematyczny badań klinicznych.



**Tabela 3. Odsetek dorosłych pacjentów po zabiegu całkowitego usunięcia pierwotnego, KIT-dodatniego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego (GIST), u których wystąpiło przeżycie wolne od nawrotu (subpopulacja z wysokim ryzykiem nawrotu) [6], [7].**

Analizowany punkt końcowy: przeżycie wolne od nawrotu	Grupa badana: imatinib % [CI 95%] N=84	Grupa kontrolna: placebo % [CI 95%] N=81	HR [CI 95%]*	Wartość p*
Półroczne [7]	98,7 [96,1; 100,0]	77,9 [68,0; 87,8]	0,265 [0,15; 0,48]	<0,0001
Jednoroczne [6], [7]	98,7 [96,1; 100,0]	56,1 [43,8; 68,5]		
Półtoraroczne [6], [7]	96,7 [92,1; 100,0]	43,9 [30,9; 56,9]		
Dwuletnie [6], [7]	79,9 [67,1; 92,8]	41,5 [28,3; 54,6]		
Dwupółletnie [7]	61,0 [41,4; 80,6]	28,7 [13,5; 43,9]		
Trzyletnie [7]	39,5 [16,0; 63,0]	28,7 [13,5; 43,9]		
Trzypółletnie [7]	39,5 [16,0; 63,0]	14,4 [0,0; 35,7]		
Czteroletnie [7]	0,0	14,4 [0,0; 35,7]		
Czteropółletnie [7]	0,0	14,4 [0,0; 35,7]		

\* wyniki obliczeń przepisane z publikacji referencyjnych [6], [7].

**Wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść stosowania imatynibu w leczeniu adjuwantowym w porównaniu do placebo ( $p < 0,0001$ ) w odniesieniu do przeżycia wolnego od nawrotu choroby w populacji pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu poddanych zabiegowi usunięcia nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego z wysokim ryzykiem nawrotu.** Różnice pomiędzy grupą badaną i kontrolną w odniesieniu do przeżycia wolnego od nawrotu obserwowano już po pół roku od rozpoczęcia terapii [6], [7].

Odsetek pacjentów, u których raportowano jednoroczne, dwuletnie i trzyletnie przeżycie wolne od nawrotu był wyższy o odpowiednio 42,6%, 38,4% oraz 10,8% w grupie przyjmującej imatynib w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo. Wyniki dotyczące dwuletniego i trzyletniego przeżycia wolnego od nawrotu należy traktować z dużą ostrożnością, ze względu na niewielką liczbę pacjentów, u których powyższe parametry podlegały ocenie [6], [7].

Mediana czasu do nawrotu choroby w grupie przyjmującej imatynib w leczeniu adjuwantowym przez 12 miesięcy wynosiła 30,1 (zakres: 27,8; 47,3) miesięcy w porównaniu do mediany 13,7 (zakres: 9,1; 25,4) miesięcy w grupie kontrolnej przyjmującej placebo. Wynik ten oznacza, iż mediana czasu do nawrotu choroby w wyniku zastosowanego 12-miesięcznego leczenia adjuwantowego imatynibem uległa wydłużeniu o 16,4 miesięcy w porównaniu z placebo, w populacji pacjentów poddanych zabiegowi usunięcia nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego o wysokim ryzyku nawrotu. Powyższy wynik należy interpretować z ostrożnością ze względu na niewielką liczbę pacjentów, u których parametr ten podlegał ocenie [6], [7].

#### 5.1.1.2. Ryzyko nawrotu

W badaniu oceniano ryzyko nawrotu definiowane jako wystąpienie nawrotu choroby lub zgon z jakiegokolwiek przyczyny [7].

**Tabela 4. Liczba i odsetek dorosłych pacjentów po zabiegu całkowitego usunięcia pierwotnego, KIT-dodatniego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego (GIST), u których wystąpiło ryzyko nawrotu (subpopulacja o wysokim ryzyku nawrotu) [6], [7].**

Analizowany punkt końcowy	Grupa badana: imatynib n/N (%)	Grupa kontrolna: placebo n/N (%)	RR [CI 95%]*	Wartość p *	NNT [CI 95%]*
Ryzyko nawrotu	16/84 (19)	39/81 (48)	0,40 [0,24; 0,65]	<b>0,0002</b>	<b>4 [3; 7]</b>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

**Wykazano istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby w leczeniu adjuwantowym imatynibem w porównaniu do placebo ( $p=0,0002$ ) w populacji pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu poddanych zabiegowi usunięcia nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego.** Parametr NNT wyniósł 4, co oznacza, że zastosowanie terapii adjuwantowej imatynibem zamiast placebo wobec 4 pacjentów po zabiegu resekcji nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego o wysokim ryzyku nawrotu zapobiega wystąpieniu nawrotu choroby u jednego chorego w analizowanym okresie obserwacji [6], [7].

### **5.1.1.3. Przeżycie całkowite**

W badaniu oceniano przeżycie całkowite (ang. *Overall Survival, OS*) definiowane jako czas od daty randomizacji do momentu zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. Wartości liczebności pacjentów (N) podane w poniższej tabeli dotyczą początkowej liczby pacjentów włączonych do badania. Z uwagi na brak informacji, ilu pacjentów zostało utraconych z obserwacji w poszczególnych latach trwania badania nie było możliwe obliczenie różnicy pomiędzy analizowanymi grupami.

Według autorów badania w żadnej z grup nie raportowano zgonu w trakcie 12-miesięcznego okresu leczenia. W okresie obserwacji wynoszącym 19,7 miesięcy w grupie kontrolnej zmarło 3 pacjentów, natomiast w grupie leczonej imatynibem nie odnotowano przypadków zgonu [6], [7]. W okresie obserwacji zostało utraconych 8 (9,5%) pacjentów z grupy badanej oraz 8 (9,9%) z grupy kontrolnej (nie podano informacji na temat przyczyn z jakich pacjenci ci zostali utraceni). W związku z powyższym, odsetek chorych, którzy uczestniczyli w badaniu w momencie zakończenia obserwacji, i u których nie notowano zgonu wynosił 90,5% w grupie leczonej imatynibem oraz 86,4% w grupie przyjmującej placebo [7].

5.1.1. Skuteczność kliniczna imatynibu względem placebo w populacji pacjentów po zabiegu usunięcia nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego (subpopulacja z wysokim ryzykiem nawrotu) w oparciu o wyniki randomizowanego badania klinicznego



**Tabela 5. Odsetek dorosłych pacjentów po zabiegu całkowitego usunięcia pierwotnego, KIT-dodatniego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego (GIST), u których wystąpiło przeżycie całkowite (subpopulacja o wysokim ryzyku nawrotu) [7].**

Analizowany punkt końcowy: przeżycie całkowite	Grupa badana: imatynib % [CI 95%] N=84	Grupa kontrolna: placebo % [CI 95%] N=81	HR [CI 95%]*	Wartość p *
Półroczne	100,0 [100,0; 100,0]	100,0 [100,0; 100,0]	brak danych	0,0764
Jednoroczne	100,0 [100,0; 100,0]	100,0 [100,0; 100,0]		
Półtoraroczne	100,0 [100,0; 100,0]	98 [94,0; 100,0]		
Dwuletnie	100,0 [100,0; 100,0]	94,7 [87,3; 100,0]		
Dwuiipółletnie	100,0 [100,0; 100,0]	90,9 [80,8; 100,0]		
Trzyletnie	100,0 [100,0; 100,0]	90,9 [80,8; 100,0]		
Trzyipółletnie	100,0 [100,0; 100,0]	90,9 [80,8; 100,0]		
Czteroletnie	100,0 [100,0; 100,0]	90,9 [80,8; 100,0]		
Czteroiipółletnie	100,0 [100,0; 100,0]	90,9 [80,8; 100,0]		

\*wyniki obliczeń przepisano z publikacji referencyjnych [7].

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy ( $p > 0,05$ ) pomiędzy zastosowaniem imatinibu w leczeniu adjuwantowym w porównaniu do placebo w odniesieniu do przeżycia całkowitego w populacji pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu poddanych zabiegowi usunięcia nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego [7].

### **5.1.2. Skuteczność kliniczna imatinibu względem braku zastosowania interwencji medycznej w populacji pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego w oparciu o wyniki badań obserwacyjnych**

Do analizy skuteczności klinicznej leku imatinib włączono również wyniki 3 nierandomizowanych badań klinicznych o średniej wiarygodności z grupą kontrolną, dotyczących zastosowania imatinibu w leczeniu adjuwantowym w populacji dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu całkowitego usunięcia nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego [19]-[21], [22], [23]. W badaniach porównywano stosowanie imatinibu podawanego doustnie w dawce 400 mg na dobę w leczeniu adjuwantowym z grupą kontrolną, która nie otrzymywała żadnej interwencji medycznej. W badaniu [23] pacjentów z grupy badanej porównywano z historyczną grupą kontrolną, wybraną z poprzednich opisów serii przypadków i odpowiadającą grupie badanej w odniesieniu do rozmiaru i aktywności proliferacyjnej guza.

W badaniach [19]-[21], [22] ryzyko nawrotu oceniano w oparciu o system klasyfikacji NIH (ang. *National Institutes of Health*) uzgodniony w roku 2001 [167], uwzględniający jedynie wielkość i aktywność proliferacyjną guza. Populację będącą przedmiotem niniejszej analizy stanowią chorzy z wysokim ryzykiem nawrotu nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego opartym na klasyfikacji AJCC-NCCN-AFIP, która oprócz wielkości i aktywności proliferacyjnej guza uwzględnia również pierwotną lokalizację nowotworu w obrębie przewodu pokarmowego [163]. **Populacja pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu według klasyfikacji AJCC-NCCN-AFIP obejmuje zarówno chorych z wysokim jak i częściowo grupę z pośrednim ryzykiem nawrotu według kryteriów NIH. W związku z powyższym zdecydowano o przedstawieniu wyników zarówno dla populacji ogólnej pacjentów (z wysokim lub pośrednim ryzykiem nawrotu według klasyfikacji NIH) jak również dla chorych z odpowiednio wysokim i pośrednim ryzykiem nawrotu według klasyfikacji NIH.** Należy jednak podkreślić, iż populację w pełni odpowiadającą rozpatrywanej w niniejszej analizie stanowią chorzy z wysokim ryzykiem nawrotu według kryteriów NIH. Klasyfikację oceny ryzyka nawrotu nowotworu podścieliskowego przewodu



pokarmowego po resekcji pierwotnego GIST według kryteriów NIH i AJCC-NCCN-AFIP przedstawiono w Aneksie niniejszego opracowania.

Wyniki badania [19]-[21] opisane zostały w trzech referencjach, gdzie zaprezentowano dane dla okresu obserwacji, którego mediana wynosiła 45 miesięcy [19] i 30 miesięcy [20]; w referencji [21] nie podano okresu obserwacji, dla którego zaprezentowano wyniki.

Szczegółowe informacje dotyczące charakterystyki analizowanych badań przedstawione zostały w Aneksie niniejszego opracowania (patrz rozdz. 13.6.).

W badaniach [19]-[21], [22], [23] oceniano następujące punkty końcowe z zakresu skuteczności klinicznej:

- przeżycie wolne od nawrotu,
- ryzyko nawrotu,
- przeżycie całkowite.

#### **5.1.2.1. Przeżycie wolne od nawrotu**

W badaniu [19]-[21] oceniano przeżycie wolne od nawrotu w ogólnej populacji pacjentów oraz w populacji pacjentów o odpowiednio pośrednim i wysokim ryzyku nawrotu. Jedynie w badaniu [22] podano definicję przeżycia wolnego od nawrotu jako czasu od momentu przeprowadzenia operacji usunięcia guza do momentu nawrotu choroby lub zgonu z jakichkolwiek przyczyn.

Wartości liczebności pacjentów (N) podane w poniższej tabeli dotyczą początkowej liczby pacjentów włączonych do badania. Z uwagi na brak podania informacji w badaniach, w jaki sposób obliczano wartości odsetka pacjentów, u których notowano przeżycie wolne od nawrotu (czy uwzględniono pacjentów utraconych z okresu obserwacji) nie było możliwe obliczenie różnicy pomiędzy analizowanymi grupami (dotyczyło to analizy parametru przeżycia wolnego od nawrotu we wszystkich subpopulacjach pacjentów).

Analiza kliniczna produktu leczniczego Glivec® (imatinib) w porównaniu do placebo lub obserwacji (braku leczenia adjuwantowego) w terapii adjuwantowej dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia KIT (CD 117)-dodatnich nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST). Przegląd systematyczny badań klinicznych.



*Subpopulacja pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu*

**Tabela 6. Liczba i odsetek dorosłych pacjentów po zabiegu całkowitego usunięcia pierwotnego, KIT-dodatniego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego (GIST), u których wystąpiło przeżycie wolne od nawrotu (subpopulacja z wysokim ryzykiem nawrotu) [19]-[20], [22].**

Analizowany punkt końcowy: przeżycie wolne od nawrotu	Referencja	Grupa badana: imatinib %	Grupa kontrolna: brak interwencji %	HR [CI 95%]*	Wartość p *
Jednoroczne	[19]	100 N=35	82 N=28	brak danych	brak danych
	[22]	100 N=35	70,9 N=55	brak danych	brak danych
Dwuletnie	[19]	97 N=35	43 N=28	brak danych	brak danych
	[20]	91,5 N=35	46,2 N=28	0,11 [0,03; 0,37]	<b>&lt;0,001</b>
	[22]	88,0 N=35	37,8 N=55	brak danych	brak danych
Trzyletnie	[19]	85 N=35	31 N=28	0,16 [0,07; 0,38]	<b>0,000</b>
	[22]	88,0 N=35	27,5 N=55	0,12 [0,04; 0,36]	<b>0,000</b>

\* wyniki obliczeń przepisano z publikacji referencyjnych [19]-[20], [22].

Referencja [20] w formie doniesienie konferencyjnego.

**Wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść stosowania imatynibu w leczeniu adjuwantowym w porównaniu do braku interwencji ( $p < 0,001$ ) w odniesieniu do przeżycia wolnego od nawrotu (dwuletniego [20] oraz trzyletniego [19], [22]), w populacji pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu poddanych zabiegowi usunięcia nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego [19]-[20], [22].**

Odsetek pacjentów, u których raportowano jednoroczne przeżycie wolne od nawrotu był w zależności od badania wyższy o 18% [19] i 29,1% [22] w grupie przyjmującej imatynib w porównaniu do grupy kontrolnej. Zastosowanie imatynibu zwiększało prawdopodobieństwo dwuletniego przeżycia wolnego od nawrotu o 54% [19], 45,3% [20] i 50,2% [22] oraz trzyletniego przeżycia wolnego od nawrotu o 54% [19] i 60,5% [22] w porównaniu do grupy kontrolnej w subpopulacji pacjentów poddanych zabiegowi usunięcia nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego z wysokim ryzyku nawrotu.

*Populacja pacjentów z wysokim lub pośrednim ryzykiem nawrotu*

**Tabela 7. Odsetek dorosłych pacjentów z wysokim lub pośrednim ryzykiem nawrotu po zabiegu całkowitego usunięcia pierwotnego, KIT-dodatniego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego (GIST) (populacja ogólna), u których wystąpiło przeżycie wolne od nawrotu [19]-[21].**

Analizowany punkt końcowy: przeżycie wolne od nawrotu	Referencja	Grupa badana: imatinib % N=56	Grupa kontrolna: brak interwencji % N=49	HR *	Wartość p *
Jednoroczne	[19], [20]	100	90	<b>0,19</b>	<b>&lt;0,001</b> [19], [20]; <b>0,04</b> [21]
Półtoraroczne	[21]	100	82,1		
Dwuletnie	[19]	96	57		
	[20]	94,4	60		
	[21]	88,2	60,5		
Trzyletnie	[19]	89	48		

\*wyniki obliczeń przepisano z publikacji referencyjnych [19]-[21].

**Wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść stosowania imatynibu w leczeniu adjuwantowym w porównaniu do braku interwencji ( $p < 0,05$ ) w odniesieniu do przeżycia wolnego od nawrotu, w populacji pacjentów z wysokim lub pośrednim ryzykiem nawrotu poddanych zabiegowi usunięcia nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego [19], [20], [21].**

Odsetek pacjentów, u których raportowano jednoroczne i półtoraroczne przeżycie wolne od nawrotu był wyższy o odpowiednio 10% [19], [20] i 17,9% w grupie przyjmującej imatynib w porównaniu do grupy kontrolnej. Zastosowanie imatynibu zwiększało prawdopodobieństwo dwuletniego przeżycia wolnego od nawrotu o 39% [19], 34,4% [20] i 27,7% [21] oraz trzyletniego przeżycia wolnego od nawrotu o 41% [19] w porównaniu do grupy kontrolnej w populacji pacjentów poddanych zabiegowi usunięcia nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego z wysokim lub pośrednim ryzykiem nawrotu.

Analiza kliniczna produktu leczniczego Glivec® (imatynib) w porównaniu do placebo lub obserwacji (braku leczenia adjuwantowego) w terapii adjuwantowej dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia KIT (CD 117)-dodatnich nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST). Przegląd systematyczny badań klinicznych.



*Subpopulacja pacjentów z pośrednim ryzykiem nawrotu*

**Tabela 8. Odsetek dorosłych pacjentów po zabiegu całkowitego usunięcia pierwotnego, KIT-dodatniego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego (GIST), u których wystąpiło przeżycie wolne od nawrotu (subpopulacja z pośrednim ryzykiem nawrotu) [19].**

Analizowany punkt końcowy: przeżycie wolne od nawrotu	Grupa badana: imatynib % N=21	Grupa kontrolna: brak interwencji % N=21	HR [CI 95%]*	Wartość p *
Jednoroczne	100	100	0,14 [0,02; 1,15]	0,031
Dwuletnie	100	78		
Trzyletnie	95	73		

\*wyniki obliczeń przepisano z publikacji referencyjnej [19].

**Wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść stosowania imatynibu w leczeniu adjuwantowym w porównaniu do braku interwencji ( $p=0,031$ ), w odniesieniu do przeżycia wolnego od nawrotu w populacji pacjentów z pośrednim ryzykiem nawrotu poddanych zabiegowi usunięcia nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego [19].**

Odsetek pacjentów, u których raportowano jednoroczne przeżycie wolne od nawrotu był taki sam (100%) w grupie przyjmującej imatynib jak w grupie kontrolnej. Zastosowanie imatynibu zwiększało prawdopodobieństwo zarówno dwuletniego, jak i trzyletniego przeżycia wolnego od nawrotu o 22% w porównaniu do grupy kontrolnej w subpopulacji pacjentów poddanych zabiegowi usunięcia nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego o pośrednim ryzyku nawrotu [19].

**Analiza powyższych danych wskazuje na wyższą skuteczność terapii adjuwantowej imatynibem w subpopulacji pacjentów o wysokim ryzyku nawrotu nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego poddanego resekcji względem subpopulacji pacjentów o pośrednim ryzyku nawrotu choroby [19], [20].**

#### **5.1.2.2. Meta-analiza wyników dotyczących przeżycia wolnego od nawrotu**

Przeprowadzono meta-analizę wyników dotyczących przeżycia wolnego od nawrotu. Zdecydowano o możliwości przeprowadzenia meta-analizy wyników pochodzących z badań [19], [22] ze względu na:

- taką samą metodykę obu badań,
- takie same kryteria włączenia pacjentów do badań,
- taki sam schemat dawkowania imatynibu,
- porównanie grupy badanej z grupą kontrolną nieprzyjmującą żadnej interwencji,
- zbliżony okres leczenia i obserwacji,
- podobne liczebności w analizowanych grupach,
- ocenę takiego samego punktu końcowego (patrz rozdz. 13.6.).

Analiza kliniczna produktu leczniczego Glivec® (imatynib) w porównaniu do placebo lub obserwacji (braku leczenia adjuwantowego) w terapii adjuwantowej dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia KIT (CD 117)-dodatnich nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST). Przegląd systematyczny badań klinicznych.



**Tabela 9. Meta-analiza wyników dotyczących odsetka dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu całkowitego usunięcia pierwotnego, KIT-dodatniego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego (GIST) , u których wystąpiło trzyletnie przeżycie wolne od nawrotu [19], [22].**

Analizowany punkt końcowy	Okres leczenia adjuwantowego	Referencja	Grupa badana: imatynib	Grupa kontrolna: brak interwencji	HR [CI 95%]*	Wartość p *
Trzyletnie przeżycie wolne od nawrotu	36 miesięcy	[19]	85% N=35	31% N=28	0,16 [0,07; 0,38]	<b>0,000</b>
	mediana 33,8 miesiące	[22]	88,% N=35	27,5% N=55	0,12 [0,04; 0,36]	<b>0,000</b>
	<b>Meta-analiza (fixed effects) Cochran Q=0,1221</b>				<b>0,14 [0,12; 0,17]^</b>	<b>0,000^</b>

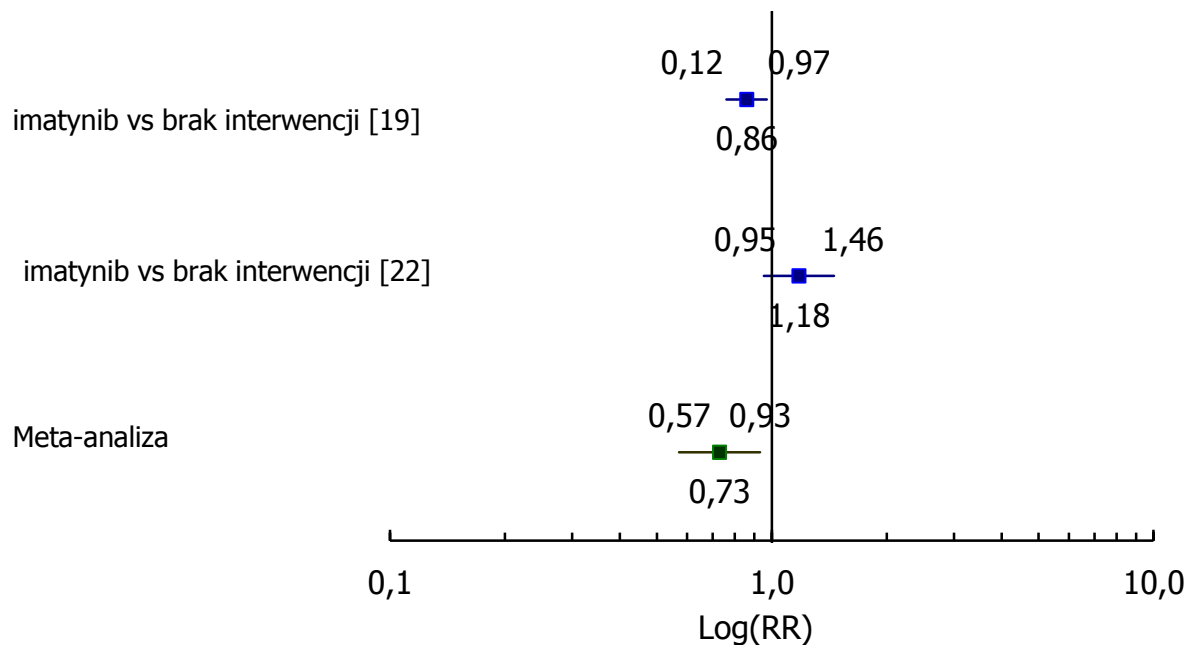
\* wyniki obliczeń przepisano z publikacji referencyjnych [19], [22].

^ wartości dla meta-analiz obliczono na podstawie dostępnych danych.

**Przeprowadzona meta-analiza wyników wykazała istotną statystycznie różnicę na korzyść stosowania imatynibu w leczeniu adjuwantowym w porównaniu do braku interwencji (p=0,000) w odniesieniu do trzyletniego przeżycia wolnego od nawrotu, w populacji pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu poddanych zabiegowi usunięcia nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego [19], [22].**



Wynik meta-analizy dotyczącej trzyletniego przeżycia wolnego od nawrotu



**Wykres 1. Wynik meta-analizy dotyczącej trzyletniego przeżycia wolnego od nawrotu w grupie otrzymującej leczenie adjuwantowe imatynibem w porównaniu do braku interwencji u dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu całkowitego usunięcia pierwotnego, KIT-dodatniego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego (GIST) [19], [22].**

Analiza kliniczna produktu leczniczego Glivec® (imatynib) w porównaniu do placebo lub obserwacji (braku leczenia adjuwantowego) w terapii adjuwantowej dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia KIT (CD 117)-dodatnich nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST). Przegląd systematyczny badań klinicznych.



### 5.1.2.3. Ryzyko nawrotu

**Tabela 10. Liczba i odsetek dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu całkowitego usunięcia pierwotnego, KIT-dodatniego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego (GIST), w których wystąpiło ryzyko nawrotu [22], [23].**

Analizowany punkt końcowy	Lokalizacja nawrotu	Referencja	Grupa badana: imatynib n/N (%)	Grupa kontrolna: brak interwencji n/N(%)	RR/Peto OR [CI 95%] <sup>#</sup>	Wartość p <sup>#</sup>	NNT [CI 95%] <sup>#</sup>
Ryzyko nawrotu	ogółem	[22]	6/35 (17,1)	43/55 (78,2)	0,22 [0,10; 0,43]	<b>0,000*</b>	<b>2 [2; 3]</b>
		[23]	1/23 (4)	32/48 (67)	0,07 [0,01; 0,32]	<b>0,006</b>	<b>2 [2; 3]</b>
	lokalny	[22]	0/35 (0)	2/55 (3,6)	Peto OR=0,19 [0,01; 3,33]	0,26	-
	wątroba	[22]	0/35 (0)	13/55 (23,6)	Peto OR=0,06 [0,003; 0,94]	<b>0,045</b>	<b>5 [3; 8]</b>
	otrzewna	[22]	4/35 (11,4)	15/55 (27,3)	0,42 [0,15; 1,16]	0,09	-
	wątroba i otrzewna	[22]	2/35 (5,7)	13/55 (23,6)	0,24 [0,06; 1,01]	0,051	-

W przypadku nie wystąpienia określonego punktu końcowego w jednej z grup, wynik obliczano za pomocą Peto OR.

<sup>#</sup> obliczono na podstawie dostępnych danych.

\* wyniki obliczeń przepisano z publikacji referencyjnej [22], [23].

**Przeprowadzona analiza wyników wykazała istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby ogółem oraz ryzyka przerzutów do wątroby w grupie przyjmującej terapię adjuwantową imatynibem w porównaniu do braku interwencji ( $p < 0,05$ ).**

Zastosowana interwencja zmniejszała również ryzyko wystąpienia nawrotu lokalnego oraz przerzutów do wątroby, jednak wynik ten nie był istotny statystycznie ( $p > 0,05$ ). Parametr NNT wyniósł 2 co oznacza, że zastosowanie terapii adjuwantowej imatynibem zamiast braku interwencji wobec 2 pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu resekcji nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego zapobiega wystąpieniu nawrotu ogólnego u jednego chorego w analizowanym okresie obserwacji (mediana: 44 miesiące [22], 40 miesięcy [23]). Zastosowanie terapii adjuwantowej imatynibem zamiast braku interwencji wobec 5 pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu resekcji nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego zapobiega wystąpieniu przerzutów do wątroby u jednego chorego w analizowanym okresie obserwacji (mediana: 44 miesiące [22]).

#### **5.1.2.4. Meta-analiza wyników dotyczących ryzyka nawrotu**

Przeprowadzono meta-analizę wyników dotyczących ryzyka nawrotu. Zdecydowano o możliwości przeprowadzenia meta-analizy wyników pochodzących z badań [22], [23] ze względu na:

- zbliżone kryteria włączenia pacjentów do badań,
- taki sam schemat dawkowania imatynibu,
- porównanie grupy badanej z grupą kontrolną nieprzyjmującą żadnej interwencji,
- zbliżony okres obserwacji,
- podobne liczebności w analizowanych grupach,
- ocenę takiego samego punktu końcowego (patrz tab. 13.6.).

Z uwagi na dostępne dane możliwa była jedynie meta-analiza wyników dotyczących ryzyka nawrotu ogółem.

Analiza kliniczna produktu leczniczego Glivec® (imatinib) w porównaniu do placebo lub obserwacji (braku leczenia adjuwantowego) w terapii adjuwantowej dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia KIT (CD 117)-dodatnich nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST). Przegląd systematyczny badań klinicznych.



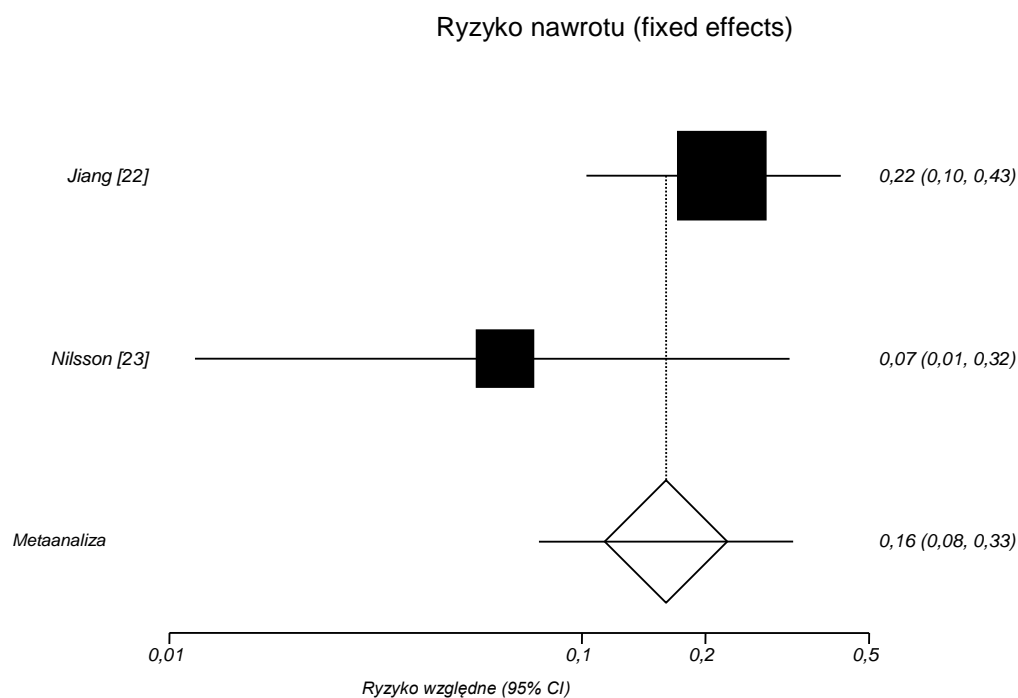
**Tabela 11. Meta-analiza wyników dotyczących ryzyka nawrotu u dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu całkowitego usunięcia pierwotnego, KIT-dodatniego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego (GIST) [22], [23].**

Analizowany punkt końcowy	Okres leczenia adjuwantowego	Referencja	Grupa badana: imatinib n/N (%)	Grupa kontrolna: brak interwencji n/N (%)	RR [CI 95%] <sup>#</sup>	Wartość p <sup>#</sup>
Ryzyko nawrotu	mediana 33,8 miesięcy	[22]	6/35 (17,1)	43/55 (78,2)	0,22 [0,10; 0,43]	<b>0,000*</b>
	12 miesięcy	[23]	1/23 (4)	32/48 (67)	0,07 [0,01; 0,32]	<b>0,006</b>
	<b>Meta-analiza (<i>fixed effects</i>)</b> Cochran Q=1,52; (df=1); p=0,22				<b>0,16</b> <b>[0,08; 0,33]</b>	<b>&lt;0,0001</b>

# obliczono na podstawie dostępnych danych.

^ wartości dla meta-analiz obliczono na podstawie dostępnych danych w programie StatsDirect.

Nie stwierdzono heterogeniczności danych (Cochran Q=1,52, df=1, p=0,22) odnośnie ryzyka wystąpienia nawrotu choroby, dlatego też w analizie zastosowano metodę *fixed*. **Przeprowadzona meta-analiza wykazała istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka nawrotu ogółem na korzyść stosowania imatinibu w leczeniu adjuwantowym w porównaniu do braku interwencji (p<0,0001), w populacji pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu poddanych zabiegowi usunięcia nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego [22], [23]**



**Wykres 2. Wynik meta-analizy dotyczącej ryzyka nawrotu w grupie otrzymującej leczenie adjuwantowe imatynibem w porównaniu do braku interwencji u dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu całkowitego usunięcia pierwotnego, KIT-dodatniego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego (GIST) [22], [23].**

#### 5.1.2.5. Przeżycie całkowite

Tylko w jednym badaniu oceniano parametr przeżycia całkowitego [19]. Przeżycie całkowite oceniano w populacji ogólnej (pacjenci o pośrednim lub wysokim ryzyku nawrotu). Autorzy badania podali, że w grupie badanej jeden pacjent zmarł w trakcie terapii adjuwantowej w wyniku progresji choroby nowotworowej, podczas gdy w grupie kontrolnej z tego powodu zmarło 9 pacjentów [19].

Analiza kliniczna produktu leczniczego Glivec® (imatynib) w porównaniu do placebo lub obserwacji (braku leczenia adjuwantowego) w terapii adjuwantowej dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia KIT (CD 117)-dodatnich nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST). Przegląd systematyczny badań klinicznych.



**Tabela 12. Przeżycie całkowite, u dorosłych pacjentów po zabiegu całkowitego usunięcia pierwotnego, KIT-dodatniego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego (GIST) z wysokim lub pośrednim ryzykiem nawrotu [19].**

Analizowany punkt końcowy	Grupa badana: imatynib N=56	Grupa kontrolna: brak interwencji N=49	HR [CI 95%]*	Wartość p *
Przeżycie całkowite	brak danych	brak danych	0,25 [0,07; 0,93]	<b>0,025</b>

\*wyniki obliczeń przepisano z publikacji referencyjnej [19].

**W badaniu wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść stosowania imatynibu w leczeniu adjuwantowym w porównaniu do braku interwencji ( $p=0,025$ ) w odniesieniu do przeżycia całkowitego, w populacji pacjentów z wysokim lub pośrednim ryzykiem nawrotu poddanych zabiegowi usunięcia nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego [19].**

### **5.1.3. Skuteczność kliniczna imatynibu podawanego w 36-miesięcznej terapii adjuwantowej w porównaniu do imatynibu podawanego w terapii 12-miesięcznej w populacji pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego w oparciu o wyniki randomizowanego badania klinicznego**

Do analizy skuteczności leku imatynib włączono także wyniki randomizowanego badania klinicznego z grupą kontrolną, dotyczącego zastosowania imatynibu w leczeniu adjuwantowym, w populacji dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu całkowitego usunięcia nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego [8]-[18]. Wiarygodność wyników badania oceniono wysoko.

#### **Joensuu S i wsp. 2011 [8]-[18]**

Badanie SSG XVIII AIG [8]-[18] jest randomizowaną, prospektywną, wielośrodkową, otwartą, próbą kliniczną III fazy, przeprowadzoną na grupie 400 osób, u których wykonano zabieg usunięcia pierwotnego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego o wysokim ryzyku nawrotu. Pacjentów uczestniczących w badaniu zrandomizowano w stosunku 1:1 do grupy badanej otrzymującej leczenie adjuwantowe imatynibem podawanym doustnie w dawce 400 mg na dobę przez 12 miesięcy oraz grupy kontrolnej otrzymującej leczenie adjuwantowe imatynibem przez okres 36 miesięcy. Randomizacji poddano 400 chorych, spośród których 3 pacjentów wycofało swoją zgodę na udział w badaniu, stąd zmodyfikowana populacja ITT obejmowała 198 pacjentów w grupie badanej i 199 w grupie kontrolnej. Wyniki dotyczące skuteczności oceniano również w populacji oceny skuteczności „ang. *Efficacy Population*” (N=177 w grupie badanej i N=181 w grupie kontrolnej), do której zakwalifikowano pacjentów, którzy podpisali zgodę na udział w badaniu, u których potwierdzono GIST w centralnej ocenie oraz u których nie przeprowadzono resekcji przerzutów przed włączeniem do badania. Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji pacjentów, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku. Mediana okresu obserwacji wynosiła 54 miesiące (zakres [41; 66]).

Głównym punktem końcowym założonym przez Autorów badania było przeżycie wolne od nawrotu. Ocenę histopatologiczną nowotworu i ocenę ryzyka nawrotu przeprowadzono w ośrodkach lokalnych, przed włączeniem pacjentów do badania. Ocena lokalna była weryfikowana na podstawie oceny centralnej, przeprowadzanej w dwóch ośrodkach, po włączeniu chorych do badania. Ryzyko nawrotu

Analiza kliniczna produktu leczniczego Glivec® (imatinib) w porównaniu do placebo lub obserwacji (braku leczenia adjuwantowego) w terapii adjuwantowej dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia KIT (CD 117)-dodatnich nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST). Przegląd systematyczny badań klinicznych.



oceniano w oparciu o zmodyfikowane kryteria konsensusu NIH (ang. *National Institutes of Health*) [167], [168].

Szczegółowe informacje dotyczące kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów, sposobu dawkowania oraz charakterystyka populacji biorącej udział w badaniu znajdują się w Aneksie niniejszego opracowania (patrz rozdz. 13.4.).

**Tabela 13. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego włączonego do analizy, dotyczącego zastosowania leku imatinib przez okres 36 miesięcy w porównaniu do 12 miesięcy, w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów po zabiegu całkowitego usunięcia pierwotnego, KIT-dodatniego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego (GIST) o wysokim ryzyku nawrotu [8]-[18].**

Badanie	Podtyp badania*	Rok badania	Ocena Jadad	Ośrodki wykonujące	Sponsorzy	Rodzaj badania	Opublikowane
██████████ ██████████ ██████████ ██████████	IIA	Luty 2004- wrzesień 2008	2/5	24 ośrodki kliniczne w Skandynawii i Niemczech	<i>Novartis</i>	<i>superiority</i>	opublikowane

\*podtyp badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii; na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews.*

W badaniu [8]-[18] oceniano następujące punkty końcowe z zakresu skuteczności klinicznej:

- przeżycie wolne od nawrotu,
- przeżycie całkowite,
- przeżycie całkowite bez GIST.

#### 5.1.3.1. Przeżycie wolne od nawrotu

W badaniu oceniano czas przeżycie wolne od nawrotu (ang. *Recurrence-Free Survival, RFS*), definiowane jako czas od daty randomizacji do momentu nawrotu choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (do oceny punktu końcowego nie włączano przypadków wystąpienia innego nowotworu). Wobec pacjentów, u których nie raportowano zgonu lub nawrotu, informacje o powyższym punkcie końcowym oceniano na podstawie wyników uzyskanych na koniec okresu obserwacji. Autorzy badania oceniali przeżycie wolne od nawrotu w zmodyfikowanej populacji ITT oraz w populacji oceny skuteczności. Z uwagi na brak informacji, ilu pacjentów zostało utraconych z obserwacji w poszczególnych latach trwania badania nie było możliwe obliczenie różnicy pomiędzy analizowanymi grupami w odniesieniu do trzyletniego przeżycia wolnego od nawrotu.



5.1.3. Skuteczność kliniczna imatynibu podawanego w 36-miesięcznej terapii adjuwantowej w porównaniu do imatynibu podawanego w terapii 12-miesięcznej w populacji pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego w oparciu o wyniki randomizowanego badania klinicznego



**Tabela 14. Odsetek dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu całkowitego usunięcia pierwotnego, KIT-dodatniego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego (GIST), u których wystąpiło przeżycie wolne od nawrotu [8]-[17].**

Analizowany punkt końcowy	Populacja	Referencja	Grupa badana: imatynib podawany przez 36 miesięcy %	Grupa kontrolna: imatynib podawany przez 12 miesięcy %	HR [CI 95%]*	Wartość p *
Trzyletnie przeżycie wolne od nawrotu	zmodyfikowana populacja ITT	[10]	86,6 N=198	60,1 N=199	bd.	bd.
Pięcioletnie przeżycie wolne od nawrotu	zmodyfikowana populacja ITT	[9], [10], [12]-[17]	65,6 N=198	47,9 N=199	0,46 [0,32; 0,65]	<0,0001
	populacja oceny skuteczności	[8],[11]	67,4 N=177	50,3 N=181	0,46 [0,31; 0,68]	<0,0001

\*wyniki obliczeń przepisano z publikacji referencyjnych [8]-[17].

**Wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść stosowania imatynibu w leczeniu adjuwantowym przez 36 miesięcy w porównaniu do 12 miesięcy ( $p < 0,0001$ ) w odniesieniu do przeżycia wolnego od nawrotu w populacji pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu poddanych zabiegowi usunięcia nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego [8]-[17].**

Odsetek pacjentów, u których raportowano pięcioletnie przeżycie wolne od nawrotu był wyższy o 17,7% w zmodyfikowanej populacji ITT oraz o 17,1% w populacji oceny skuteczności, w grupie przyjmującej imatynib przez 36 miesięcy w porównaniu do 12 miesięcy w populacji pacjentów o z wysokim ryzykiem nawrotu poddanych zabiegowi usunięcia nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego.

**Tabela 15. Przeżycie wolne od nawrotu w okresie pierwszych 12 miesięcy, 36 miesięcy oraz 12-24 i 24-36 miesięcy od randomizacji, w populacji dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu całkowitego usunięcia pierwotnego, KIT-dodatniego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego (GIST) (zmodyfikowana populacja ITT) [8].**

Analizowany punkt końcowy	Okres obserwacji	Grupa badana: imatynib podawany przez 36 miesięcy N=198	Grupa kontrolna: imatynib podawany przez 12 miesięcy N=199	HR [CI 95%]*	Wartość p *
Przeżycie wolne od nawrotu	pierwszych 12 miesięcy od randomizacji	bd.	bd.	0,64 [0,26; 1,57]	>0,05
	36 miesięcy od randomizacji	bd.	bd.	1,31 [0,65; 2,62]	>0,05
	12-24 miesiące od randomizacji	bd.	bd.	0,26 [0,13; 0,53]	<b>&lt;0,05</b>
	24-36 miesięcy od randomizacji	bd.	bd.	0,17 [0,07; 0,39]	<b>&lt;0,05</b>

\*wyniki obliczeń przepisano z publikacji referencyjnej [8].

Autorzy badania nie wykazali różnicy pomiędzy zastosowaniem imatynibu w leczeniu adjuwantowym przez 36 miesięcy w porównaniu do 12 miesięcy, w odniesieniu do przeżycia wolnego od nawrotu, w okresie pierwszych 12 miesięcy od randomizacji oraz 36 miesięcy od randomizacji ( $p > 0,05$ ). Istotna statystycznie różnica na korzyść stosowania imatynibu przez 36 miesięcy w porównaniu do 12 miesięcy, w odniesieniu do parametru przeżycia wolnego od nawrotu, obserwowana była w okresie czasu 12-24 miesięcy oraz 24-36 miesięcy ( $p < 0,05$ ) [8].

Wyniki uzyskane w badaniu [8], [10] wykazały przewagę zastosowania imatynibu przez 36 miesięcy w porównaniu do 12 miesięcy ( $< 0,05$ ), w odniesieniu do przeżycia wolnego od nawrotu w następujących subpopulacjach pacjentów:

- chorzy  $\leq 65$  roku życia: HR [CI 95%]=0,47 [0,30; 0,74],
- chorzy  $> 65$  roku życia: HR [CI 95%]=0,49 [0,28; 0,85],
- chorzy z lokalizacją GIST w żołądku: HR [CI 95%]=0,42 [0,23; 0,78],
- chorzy z inną lokalizacją GIST: HR [CI 95%]=0,47 [0,31; 0,73],
- chorzy z rozmiarem guza  $\leq 10$  cm: HR [CI 95%]=0,40 [0,23; 0,69],
- chorzy z rozmiarem guza  $> 10$  cm: HR [CI 95%]=0,47 [0,29; 0,76],
- chorzy z indeksem mitotycznym w ocenie lokalnej  $> 10/50$  HPF: HR [CI 95%]=0,29 [0,17; 0,49],
- chorzy z indeksem mitotycznym w ocenie centralnej  $\leq 10/50$  HPF: HR [CI 95%]=0,58 [0,34; 0,99],

- chorzy z indeksem mitotycznym w ocenie centralnej  $>10/50$  HPF: HR [CI 95%]=0,37 [0,23; 0,61],
- chorzy bez peknięcia guza: HR [CI 95%]=0,43 [0,28; 0,66],
- chorzy z peknięciem guza: HR [CI 95%]=0,47 [0,25; 0,89],
- chorzy ze statusem R0 (całkowita resekcja): HR [CI 95%]=0,45 [0,30; 0,67],
- chorzy z statusem R1 (zajęcie przez raka marginesów cięcia chirurgicznego): HR [CI 95%]=0,46 [0,22; 0,94],
- chorzy z mutacją w eksonie 11 genu *KIT*: HR [CI 95%]=0,35 [0,22; 0,56].

Nie obserwowano różnic ( $p>0,05$ ) pomiędzy zastosowaniem imatynibu w leczeniu adjuwantowym przez okres 12 i 36 miesięcy w odniesieniu do parametru przeżycia wolnego od nawrotu w następujących subpopulacjach pacjentów: chorzy z indeksem mitotycznym w ocenie lokalnej  $\leq 10/50$  HPF, chorzy z mutacją w eksonie 9 genu *KIT* oraz chorzy u których nie wykryto mutacji w genach *KIT* i *PDGFRA* lub u których mutacje występowały w innych rejonach genów [8], [10].

#### 5.1.3.2. Przeżycie całkowite

W badaniu oceniano przeżycie całkowite, definiowane jako czas od daty randomizacji do zgonu pacjenta (ang. *Overall Survival, OS*). Z uwagi na brak informacji, ilu pacjentów zostało utraconych z obserwacji w poszczególnych latach trwania badania nie było możliwe obliczenie różnicy pomiędzy analizowanymi grupami w odniesieniu do trzyletniego przeżycia wolnego od nawrotu.

**Tabela 16. Odsetek dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu całkowitego usunięcia pierwotnego, KIT-dodatniego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego (GIST), u których wystąpiło pięcioletnie przeżycie całkowite (zmodyfikowana populacja ITT) [8]-[17].**

Analizowany punkt końcowy	Populacja	Referencja	Grupa badana: imatinib podawany przez 36 miesięcy %	Grupa kontrolna: imatinib podawany przez 12 miesięcy %	HR [CI 95%]*	Wartość p *
Trzyletnie przeżycie całkowite	zmodyfikowana populacja ITT	[10]	96,3 N=198	94 N=199	bd.	bd.
Pięcioletnie przeżycie całkowite	zmodyfikowana populacja ITT	[8]-[17]	92,0 N=198	81,7 N=199	0,45 [0,22; 0,89]	<b>0,019</b>
	populacja oceny skuteczności	[8]	93,9 N=177	81,7 N=181	0,37 [0,16; 0,85]	<b>0,02</b>

\* wyniki obliczeń przepisano z publikacji referencyjnych [8]-[17].

**W badaniu wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść stosowania imatinibu w leczeniu adjuwantowym przez 36 miesięcy w porównaniu do 12 miesięcy ( $p < 0,05$ ) w odniesieniu do przeżycia całkowitego w populacji pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu poddanych zabiegowi usunięcia nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego (zarówno w zmodyfikowanej populacji ITT, jak i populacji oceny skuteczności) [8]-[17].**

### 5.1.3.3. Przeżycie całkowite bez GIST

W badaniu oceniano przeżycie całkowite bez GIST, definiowane jako czas od daty randomizacji do zgonu pacjenta, kwalifikowanego jako zgon z powodu GIST (do analizy punktu końcowego nie włączano pacjentów, u których zgon nastąpił z innych przyczyn).

5.1.3. Skuteczność kliniczna imatynibu podawanego w 36-miesięcznej terapii adjuwantowej w porównaniu do imatynibu podawanego w terapii 12-miesięcznej w populacji pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego w oparciu o wyniki randomizowanego badania klinicznego



**Tabela 17. Pięćletnie przeżycie całkowite bez GIST, w populacji dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu całkowitego usunięcia pierwotnego, KIT-dodatniego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego (GIST), (zmodyfikowana populacja ITT) [8].**

Analizowany punkt końcowy	Grupa badana: imatynib podawany przez 36 miesięcy N=198 %	Grupa kontrolna: imatynib podawany przez 12 miesięcy N=199 %	HR [CI 95%]*	Wartość p *
Pięćletnie przeżycie całkowite bez GIST	95,1	88,5	0,46 [0,19; 1,14]	0,09

\* wyniki obliczeń przepisano z publikacji referencyjnej [8].

W badaniu nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy zastosowaniem imatynibu w leczeniu adjuwantowym przez 36 miesięcy w porównaniu do 12 miesięcy, w odniesieniu do przeżycia całkowitego bez GIST ( $p=0,09$ ), w populacji pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu, poddanych zabiegowi usunięcia nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego [8].

#### **5.1.3.4. Odpowiedź na leczenie imatynibem po nawrocie choroby**

W badaniu oceniano odpowiedź na leczenie imatynibem zastosowanym wobec pacjentów, u których nastąpił nawrót choroby po zakończeniu terapii adjuwantowej (należy zaznaczyć, że dane te wykraczają poza zakres niniejszej analizy). Wobec 81 pacjentów, u których nastąpił nawrót choroby zastosowano ponownie imatynib w dawce: 400 mg na dobę (87,7%), 100 mg na dobę (3,7%), 600 mg na dobę (1,2%), 800 mg na dobę (7,4%).

Analiza kliniczna produktu leczniczego Glivec® (imatynib) w porównaniu do placebo lub obserwacji (braku leczenia adjuwantowego) w terapii adjuwantowej dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia KIT (CD 117)-dodatnich nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST). Przegląd systematyczny badań klinicznych.



**Tabela 18. Odpowiedź na wznowienie leczenia imatynibem po nawrocie choroby w grupie otrzymującej wcześniej terapię adjuwantową imatynibem przez okres 36 miesięcy w porównaniu do 12 miesięcy, u dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu całkowitego usunięcia pierwotnego, KIT-dodatniego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego (GIST) [8], [11].**

Analizowany punkt końcowy	Grupa badana: imatynib podawany przez 36 miesięcy n/N (%)	Grupa kontrolna: imatynib podawany przez 12 miesięcy n/N (%)	RR [CI 95%]*	Wartość p*	NNT/NNH [CI 95%]
<b>Całkowita odpowiedź</b>	5/27 (18,5)	11/54 (20,4)	0,91 [0,35; 2,21]	p>0,05	-
<b>Częściowa odpowiedź</b>	4/27 (14,8)	12/54 (22,2)	0,67 [0,24; 1,73]	p>0,05	-
<b>Stabilna choroba</b>	3/27 (11,1)	8/54 (14,8)	0,75 [0,23; 2,34]	p>0,05	-
<b>Progresywna choroba</b>	4/27 (14,8)	5/54 (9,3)	1,60 [0,49; 5,06]	p>0,05	-
<b>Nie przeprowadzono oceny</b>	2/27 (7,4)	4/54 (7,4)	1,00 [0,22; 4,34]	p>0,05	-
<b>Brak danych</b>	9/27 (33,3)	14/54 (25,9)	1,29 [0,63; 2,51]	p>0,05	-

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

5.1.3. Skuteczność kliniczna imatynibu podawanego w 36-miesięcznej terapii adjuwantowej w porównaniu do imatynibu podawanego w terapii 12-miesięcznej w populacji pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego w oparciu o wyniki randomizowanego badania klinicznego

---



Przeprowadzona analiza nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy obiema grupami (grupa otrzymująca wcześniejszą terapię adjuwantową imatynibem przez okres 36 miesięcy w porównaniu do grupy otrzymującej leczenie przez 12 miesięcy) odnośnie wszystkich składowych odpowiedzi na wznowienie leczenia imatynibem (omówionych w tabeli powyżej) u dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu całkowitego usunięcia pierwotnego, KIT-dodatniego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego (GIST) ( $p > 0,05$ ).

Autorzy badania podali, iż wskaźnik całkowitej korzyści klinicznej wynosił 86% oraz 75% w grupie przyjmującej wcześniej terapię adjuwantową imatynibem przez odpowiednio 12 i 36 miesięcy, pomiędzy grupami nie obserwowano istotnych statystycznie różnic ( $p = 0,431$ ) [8], [11].

#### **5.1.4. Skuteczności kliniczna imatinibu w populacji pacjentów z wysokim lub pośrednim ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego w oparciu o wyniki badań obserwacyjnych bez grupy kontrolnej**

Do analizy skuteczności klinicznej imatinibu włączono 4 nierandomizowane badania o średniej wiarygodności bez grupy kontrolnej dotyczące zastosowania imatinibu w leczeniu adjuwantowym w populacji dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu całkowitego usunięcia nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego [24]-[26], [27]-[29], [30]-[31], [32]-[34]. W badaniach oceniano stosowanie imatinibu podawanego doustnie w dawce 400 mg na dobę w leczeniu adjuwantowym.

Populację pacjentów włączonych do wszystkich 4 badań stanowili pacjenci z wysokim ryzykiem nawrotu z nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego, jednak kryteria, według których chorych kwalifikowano do grupy wysokiego ryzyka nawrotu choroby nie były jednolite. Jedynie w badaniu [32]-[34] podano informację o ocenie ryzyka nawrotu według klasyfikacji NIH. Kryteria włączenia pacjentów do badań [27]-[29], [30]-[31] również są zgodne z klasyfikacją NIH. Nie podano natomiast informacji z jakiego systemu oceny ryzyka nawrotu choroby korzystali autorzy badania [24]-[26] (kryteria włączenia nie są zgodne z klasyfikacją NIH).

Szczegółowe informacje dotyczące charakterystyki analizowanych badań przedstawione zostały w Aneksie niniejszego opracowania (patrz rozdz. 13.7.).

W badaniach [24]-[26], [27]-[29], [30]-[31], [32]-[34] oceniano następujące punkty końcowe z zakresu skuteczności klinicznej:

- przeżycie wolne od nawrotu,
- przeżycie całkowite,
- ocena jakości życia.

##### **5.1.4.1. Przeżycie wolne od nawrotu**

W badaniach nie podano definicji ocenianego parametru.



**Tabela 19. Odsetek dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu całkowitego usunięcia pierwotnego, KIT-dodatniego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego (GIST), u których wystąpiło przeżycie wolne od nawrotu [25], [27]-[28], [32].**

Analizowany punkt końcowy: przeżycie wolne od nawrotu	Referencja	Grupa badana: imatynib %
Jednoroczne	[25]	94 N=107
	[27]	97,9 N=47
	[28]	97,7 N=47
Dwuletnie	[25]	73 N=107
	[27]	93,3 N=47
	[28]	92,7 N=47
Trzyletnie	[25]	61 N=107
	[32]	59 N=64

\* wyniki przepisano z publikacji referencyjnych [25], [27]-[28], [32].

Na podstawie wyników uzyskanych w badaniach [25], [27]-[28], [32] można zaobserwować, iż w analizowanych próbach klinicznych jednoroczne przeżycie wolne od nawrotu mieściło się w zakresie 94-97,9%; dwuletnie przeżycie wolne od nawrotu w zakresie 73-93,3%, natomiast trzyletnie przeżycie wolne od nawrotu raportowano odpowiednio u 59% lub 61% pacjentów poddanych leczeniu adjuwantowemu imatynibem w populacji pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu całkowitego usunięcia nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego.

Należy zauważyć, iż w trzech z analizowanych badań okres leczenia był taki sam i wynosił 12 miesięcy [24]-[26], [30]-[31], [32]-[34], natomiast w próbie klinicznej [27]-[29] 24 miesiące. Długość trwania terapii ma odzwierciedlenie w parametrze przeżycia wolnego od nawrotu. W okresie dwóch lat parametr przeżycia wolnego od nawrotu wynosił 73% w populacji pacjentów leczonych imatynibem przez okres 12 miesięcy oraz około 93% w grupie chorych przyjmujących imatynib przez okres 24 miesięcy, wskazując na korzyści kliniczne wynikające z wydłużenia leczenia imatynibem ponad 12 miesięcy. Wskaźnik trzyletniego przeżycia wolnego od nawrotu był zbliżony w badaniach, w których terapia adjuwantowa trwała 12 miesięcy i wynosił około 60%.

#### **5.1.4.2. Przeżycie całkowite**

Autorzy badań oceniali jednoroczne, dwuletnie i trzyletnie przeżycie całkowite [25], [32]. W badaniu [30]-[31] podano informację, iż podczas okresu obserwacji nie zanotowano przypadku zgonu w populacji pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego poddanych leczeniu adjuwantowemu imatynibem.

**Tabela 20. Odsetek dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu całkowitego usunięcia pierwotnego, KIT-dodatniego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego (GIST), u których wystąpiło przeżycie całkowite [25], [32].**

Analizowany punkt końcowy: przeżycie całkowite	Referencja	Grupa badana: imatynib %*
Jednoroczne	[25]	99 N=107
Dwuletnie	[25]	97 N=107
Trzyletnie	[25]	97 N=107
Dłamediany 109 tygodni	[32]	59 N=64

\* wyniki przepisano z publikacji referencyjnych [25], [32].

W badaniu [25] parametr przeżycia całkowitego był wysoki i wynosił odpowiednio 99%, 97% i 97% dla jedno, dwu i trzyletniego przeżycia całkowitego. W badaniu [32] przeżycie całkowite oceniono na poziomie 59% w okresie czasu, dla którego mediana wynosiła 109 tygodni (zakres: 0; 150). W obu badaniach [25] i [32] okres leczenia pacjentów wynosił 12 miesięcy.

#### 5.1.4.3. Ocena jakości życia

Ocenę jakości życia przeprowadzono jedynie w próbie klinicznej [30]-[31], w której nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy momentem rozpoczęcia badania oraz okresem leczenia w ocenie jakości życia chorych.

### **5.1.5. Skuteczność kliniczna imatynibu w populacji pacjentów po zabiegu usunięcia nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego w oparciu o wyniki badań o niskiej wiarygodności**

Do analizy skuteczności klinicznej imatynibu włączono również 4 nierandomizowane badania będące opisami serii przypadków lub rejestrami, dotyczącymi zastosowania leczenia adjuwantowego imatynibem w grupie chorych po zabiegu usunięcia nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego [35], [36], [37], [38]-[39]. W badaniach tych nie podano szczegółowej charakterystyki pacjentów (brak oceny ryzyka nawrotu, brak informacji o tym czy nowotwór był pierwotny i KIT-pozytywny), stąd nie można było ocenić czy włączona populacja chorych odpowiada w pełni tej będącej przedmiotem niniejszej analizy klinicznej (dorośli pacjenci z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu całkowitego usunięcia KIT-dodatnich nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego). W związku z powyższym wiarygodność włączonych badań oceniono jako niską.

Szczegółowe informacje dotyczące metodyki analizowanych badań oraz uzyskanych wyników dotyczących oceny skuteczności omówione zostały w Aneksie niniejszego opracowania (rozdział 13.8.).

#### **5.1.5.1. Podsumowanie wyników badań o niskiej wiarygodności**

Wyniki nierandomizowanych badań o niskiej wiarygodności wskazują na skuteczność leczenia adjuwantowego imatynibem w populacji pacjentów z nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego [35], [36]. Wykazano, iż zastosowanie imatynibu zmniejsza ryzyko konieczności przeprowadzenia kolejnego zabiegu usunięcia nawracającego nowotworu [37]. W praktyce klinicznej większość pacjentów przyjmuje imatynib przez okres ponad roku; nie zaobserwowano korelacji pomiędzy długością trwania terapii a wielkością guza lub indeksem mitotycznym, a pacjenci nie są poddawani ocenie ryzyka nawrotu choroby przed rozpoczęciem leczenia imatynibem [38]-[39].

Przedstawione w niniejszym opracowaniu opisy przypadków klinicznych [40], [41], [42], [43], [44], [45], [47], [48] potwierdzają, iż leczenie adjuwantowe imatynibem prowadzi do wydłużenia czasu przeżycia wolnego od nawrotu choroby. W żadnym z analizowanych opisów przypadków, nie odnotowano nawrotu choroby w czasie trwania terapii adjuwantowej imatynibem.

### **5.1.6. Podsumowanie wyników dotyczących skuteczności klinicznej stosowania imatynibu w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia KIT (CD 117)-dodatnich nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST)**

Przeprowadzona na podstawie wyników randomizowanego badania klinicznego III fazy analiza wykazała, że podanie imatynibu w terapii adjuwantowej w porównaniu do placebo w subpopulacji pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia KIT-dodatnich nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego prowadzi do istotnej statystycznie ( $p < 0,05$ ) różnicy na korzyść imatynibu w odniesieniu do przeżycia wolnego od nawrotu oraz ryzyka nawrotu [6], [7].

Nie wykazano statystycznie istotnych różnic ( $p > 0,05$ ) pomiędzy obiema analizowanymi grupami w odniesieniu do przeżycia całkowitego.

W nierandomizowanych badaniach klinicznych o średniej wiarygodności imatynib w leczeniu adjuwantowym wykazywał przewagę nad grupą kontrolną nieprzyjmującą żadnej interwencji w odniesieniu do przeżycia wolnego od nawrotu zarówno w subpopulacji pacjentów z wysokim jak i w populacji pacjentów z wysokim lub pośrednim ryzykiem nawrotu nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego. W grupie chorych z pośrednim ryzykiem nawrotu również raportowano przewagę zastosowanej terapii nad brakiem interwencji w odniesieniu do przeżycia wolnego od nawrotu, jednak analiza odsetka pacjentów, u których notowano przeżycie wolne od nawrotu w poszczególnych latach trwania badania wskazuje na wyższą skuteczność terapii adjuwantowej imatynibem w subpopulacji pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego poddanego resekcji względem subpopulacji pacjentów z pośrednim ryzykiem nawrotu choroby [19]-[21], [22]. W populacji chorych z wysokim lub pośrednim ryzykiem nawrotu, leczenie adjuwantowe imatynibem było istotnie bardziej skuteczne od braku zastosowania jakiegokolwiek interwencji w odniesieniu do przeżycia całkowitego, zmniejszało również ryzyko nawrotu choroby w subpopulacji pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu [19]-[21].

Wyniki randomizowanego badania klinicznego III fazy wskazują, iż przedłużenie leczenia adjuwantowego imatynibem z 12 do 36 miesięcy prowadzi do istotnie statystycznie korzystniejszych wyników terapii mierzonych przeżyciem wolnym od nawrotu oraz przeżyciem całkowitym w populacji chorych z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu resekcji nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego [8]-[18].

Pomimo identyfikacji randomizowanych badań klinicznych, w których porównywano zastosowanie imatinibu podawanego przez 12 miesięcy z placebo [1]-[7] oraz imatinibu podawanego przez 12 lub 36 miesięcy [8]-[18] przeprowadzenie porównania pośredniego pomiędzy zastosowaniem imatinibu w terapii adjuwantowej przez okres 36 miesięcy w porównaniu z placebo, z wykorzystaniem leczenia imatinibem przez okres 12 miesięcy jako wspólnego komparatora jest przeciwwskazane. Wynika to z faktu, iż nie zidentyfikowano wystarczająco homogenicznych badań klinicznych do przeprowadzenia takiego porównania (szczegółowy opis badań potencjalnie przydatnych do przeprowadzenia porównania pośredniego opisano w Aneksie – patrz rozdz. 13.5). W związku z powyższym przeprowadzenie pośredniego porównania jest obecnie niemożliwe.

W nierandomizowanych badaniach klinicznych bez grupy kontrolnej przeprowadzonych w populacji pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu odsetek pacjentów z jednorocznym, dwuletnim i trzyletnim przeżyciem wolnym od nawrotu był zbliżony do wyników uzyskanych w badaniach randomizowanych II i III fazy [6], [24], [32] lub wyników badań nierandomizowanych z grupą kontrolną [27], [28], [19], [22] i korespondował jednoznacznie z długością trwania leczenia imatinibem (leczenie przez okres czasu dłuższy niż 12 miesięcy prowadziło do poprawy przeżycia wolnego od nawrotu w porównaniu do rocznej terapii).

Wyniki badań o niskiej wiarygodności potwierdzają skuteczność leczenia adjuwantowego imatinibem w populacji pacjentów po zabiegu resekcji nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego w praktyce klinicznej [35], [36], [37], [38]-[39]. W żadnym z analizowanych opisów przypadków nie odnotowano nawrotu choroby podczas stosowania terapii adjuwantowej imatinibem [40], [41], [42], [43], [44], [45], [47], [48].

## **5.2. Profil bezpieczeństwa imatynibu w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów po zabiegu usunięcia KIT (CD 117)-dodatnich nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST)**

Podstawą przeprowadzonej analizy profilu bezpieczeństwa były wyniki randomizowanego badania klinicznego III fazy, w którym porównywano zastosowanie 12-miesięcznej terapii adjuwantowej imatynibem z placebo w populacji pacjentów po zabiegu całkowitej resekcji nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego. W analizie profilu bezpieczeństwa imatynibu uwzględniono zarówno subpopulację chorych z wysokim ryzykiem nawrotu [6], [7] jak również ogólną populację chorych włączonych do próby klinicznej [1]-[7]. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania imatynibu w leczeniu adjuwantowym chorych z niezdefiniowanym ryzykiem nawrotu [1]-[5] przedstawiono w Dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa (patrz rozdz. 6.2.1.).

Ocenę ryzyka wystąpienia działań niepożądanych towarzyszących stosowaniu imatynibu przeprowadzono również w oparciu o wyniki drugiego randomizowanego badania klinicznego III fazy, w którym porównywano stosowanie imatynibu przez okres 12 i 36 miesięcy w grupie chorych z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu całkowitej resekcji nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego [8]-[18].

Profil bezpieczeństwa oceniono również w oparciu o: wyniki badań obserwacyjnych, w których raportowano ryzyko wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych w grupie pacjentów poddanych leczeniu adjuwantowemu imatynibem [19]-[21], [22], [24]-[26], [27]-[29], [30]-[31], [32]-[34] oraz opisy trzech przypadków [45], [46], [47].

### **5.2.1. Profil bezpieczeństwa imatynibu w porównaniu do placebo w populacji pacjentów po zabiegu usunięcia nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego (subpopulacja pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu) w oparciu o wyniki randomizowanego badania klinicznego**

W randomizowanym badaniu [1]-[7] analizowano działania niepożądane, jakie wystąpiły w leczeniu adjuwantowym imatynibem, w grupie pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego [6], [7]. Lek podawany był doustnie w dawce 400 mg na dobę przez okres 12 miesięcy. Modyfikacje dawki przeprowadzano w przypadku wystąpienia działań niepożądanych 3 lub 4 stopnia nasilenia (z wykluczeniem anemii), które choć w

niewielkim stopniu wiązano z zastosowanym leczeniem. Mediana okresu obserwacji wynosiła 19,7 miesięcy (zakres: 0-56,4 miesięcy). W przypadku wystąpienia działań niepożądanych leczenie imatynibem mogło być przerwane i wznowione w dawce 300 lub 400 mg.

Raportowane przez pacjentów działania niepożądane klasyfikowano w zależności od stopnia nasilenia według *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* (NCI CTCEA) w wersji 3.0. Powyższa skala jest skalą pięciopunktową, gdzie pierwszy stopień odpowiada najłagodniejszym i najmniej odczuwalnym działaniom niepożądanym, a stopień 5 to zgon. Ocena bezpieczeństwa została przeprowadzona w populacji pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku.

Spośród 165 zrandomizowanych pacjentów należących do grupy wysokiego ryzyka imatynib przyjęło 83 chorych, natomiast placebo - 80 pacjentów. Populacja pacjentów poddanych ocenie bezpieczeństwa obejmowała 163 chorych, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę imatynibu lub placebo. Mediana stosowania preparatu wynosiła 11,3 miesięcy w grupie stosującej imatynib (zakres: 0,7-12,8; średnia±SD: 8,7±4,03) oraz 8,6 miesięcy w grupie kontrolnej (zakres: 0,5-13,8; średnia±SD: 7,8±4,06) [6], [7].

W grupie badanej 12-miesięczny okres leczenia ukończyło 45 chorych (53,6%), natomiast w grupie kontrolnej 29 chorych (35,8%). W okresie obserwacji, dla którego mediana wynosiła 19,7 miesiąca, 17 pacjentów (20,2%) w grupie badanej nadal otrzymywało imatynib, natomiast 14 pacjentów (17,3%) w grupie kontrolnej nadal przyjmowało placebo [6], [7]. Odsetek pacjentów przyjmujących imatynib przez następujący okres czasu: >0-<1 miesiąca, 1-<3 miesięcy, 3-<6 miesięcy, 6-<9 miesięcy, 9-<11 miesięcy, ≥11 miesięcy wynosił odpowiednio: 2,4%; 12,0%, 14,5%, 13,3%, 3,6%, 54,2%. W grupie kontrolnej, placebo w powyższych interwałach czasowych przyjmowało odpowiednio: 5,0%, 8,8%, 26,3%, 13,8%, 5,0% oraz 41,3% pacjentów [7].

#### **5.2.1.1. Ryzyko wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych**

W tabeli poniżej zaprezentowano ryzyko wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych raportowanych u co najmniej 2% pacjentów przyjmujących imatynib. W przypadku, gdy dane działanie niepożądane bez względu na stopień nasilenia było raportowane u co najmniej 2% pacjentów przyjmujących imatynib a w 3/4/5 stopniu nasilenia częstość jego występowania była poniżej 2%, dane te zostały również uwzględniono w tabeli poniżej.



5.2.1. Profil bezpieczeństwa imatynibu w porównaniu do placebo w populacji pacjentów po zabiegu usunięcia nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego (subpopulacja pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu) w oparciu o wyniki randomizowanego badania klinicznego



**Tabela 21. Liczba i odsetek pacjentów po zabiegu całkowitego usunięcia pierwotnego, KIT-dodatniego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego (GIST), u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane w zależności od stopnia nasilenia podczas stosowania imatynibu w terapii adjuwantowej w porównaniu z placebo (subpopulacja z wysokim ryzykiem nawrotu) [6], [7].**

Działanie niepożądane	Stopień nasilenia	Referencja	Grupa badana: imatynib n/N (%)	Grupa kontrolna: placebo n/N (%)	RR/Peto OR [CI 95%]*	Wartość p *	NNH [CI 95%]*
Biegunka	każdy	[6], [7]	53/83 (63,9)	28/80 (35)	<b>RR=1,82 [1,30; 2,56]</b>	<b>0,0005</b>	<b>4 [3; 8]</b>
	3/4/5		3/83 (3,6)	1/80 (1,3)	RR=2,89 [0,31; 27,22]	0,35	-
Zmęczenie	każdy	[6], [7]	43/83 (51,8)	35/80 (43,8)	RR=1,18 [0,86; 1,64]	0,31	-
	3/4/5		0/83 (0)	1/80 (1,3)	Peto OR=0,13 [0,003; 6,57]	0,31	-
Anemia	każdy	[6], [7]	42/83 (50,6)	28/80 (35)	<b>RR=1,45 [1,002; 2,09]</b>	<b>0,049</b>	<b>7 [4; 282]</b>
	3/4/5		0/83 (0)	0/80 (0)	-	-	-
Nudności	każdy	[6], [7]	41/83 (49,4)	27/80 (33,8)	<b>RR=1,46 [1,005; 2,13]</b>	<b>0,047</b>	<b>7 [4; 218]</b>
	3/4/5		3/83 (3,6)	2/80 (2,5)	RR=1,45 [0,25; 8,43]	0,68	-
Obrzęk okołoczołowy	każdy	[6], [7]	37/83 (44,6)	11/80 (13,8)	<b>RR=3,24 [1,78; 5,90]</b>	<b>0,0001</b>	<b>4 [3; 6]</b>
	3/4/5		0/83 (0)	0/80 (0)	-	-	-
Wymioty	każdy	[6], [7]	25/83 (30,1)	12/80 (15)	<b>RR=2,01 [1,08; 3,72]</b>	<b>0,027</b>	<b>7 [4; 44]</b>
	3/4/5		2/83 (2,4)	0/80 (0)	Peto OR=7,21 [0,45; 116,39]	0,16	-
Ból brzucha	każdy	[6], [7]	23/83 (27,7)	23/80 (28,8)	RR=0,96 [0,59; 1,57]	0,88	-
	3/4/5		6/83 (7,2)	1/80 (1,3)	RR=5,78 [0,71; 46,97]	0,10	-

Analiza kliniczna produktu leczniczego Glivec® (imatinib) w porównaniu do placebo lub obserwacji (braku leczenia adjuwantowego) w terapii adjuwantowej dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia KIT (CD 117)-dodatnich nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST). Przegląd systematyczny badań klinicznych.



<b>Złuszczająca się wysypka</b>	<b>każdy</b>	[6], [7]	22/83 (26,5)	15/80 (18,8)	RR=1,41 [0,79; 2,52]	0,24	-
	<b>3/4/5</b>		2/83 (2,4)	0/80 (0)	Peto OR=7,21 [0,45; 116,39]	0,16	-
<b>Obrzęk obwodowy</b>	<b>każdy</b>	[6], [7]	22/83 (26,5)	9/80 (11,3)	<b>RR=2,36 [1,16; 4,80]</b>	<b>0,018</b>	<b>7 [4; 31]</b>
	<b>3/4/5</b>		1/83 (1,2)	0/80 (0)	Peto OR=7,13 [0,14; 359,40]	0,33	-
<b>Jadłowstręt</b>	<b>każdy</b>	[6], [7]	16/83 (19,3)	8/80 (10)	RR=1,93 [0,87; 4,25]	0,10	-
	<b>3/4/5</b>		0/83 (0)	1/80 (1,3)	Peto OR=0,13 [0,002; 6,57]	0,31	-
<b>Skurcze mięśni</b>	<b>każdy</b>	[6], [7]	16/83 (19,3)	3/80 (3,8)	<b>RR=5,14 [1,56; 16,97]</b>	<b>0,007</b>	<b>7 [4; 17]</b>
	<b>3/4/5</b>		0/83 (0)	0/80 (0)	-	-	-
<b>Zwiększenie masy ciała</b>	<b>każdy</b>	[6], [7]	16/83 (19,3)	13/80 (16,3)	RR=1,19 [0,61; 2,31]	0,61	-
	<b>3/4/5</b>		0/83 (0)	0/80 (0)	-	-	-
<b>Podniesienie poziomu ALT</b>	<b>każdy</b>	[6], [7]	15 (18,1)	11/80 (13,8)	RR=1,31 [0,64; 2,69]	0,45	-
	<b>3/4/5</b>		2/83 (2,4)	0/80 (0)	Peto OR=7,21 [0,45; 116,39]	0,16	-
<b>Zawroty głowy</b>	<b>każdy</b>	[6], [7]	15/83 (18,1)	10/80 (12,5)	RR=1,45 [0,69; 3,03]	0,33	-
	<b>3/4/5</b>		0/83 (0)	0/80 (0)	-	-	-
<b>Zaparcia</b>	<b>każdy</b>	[6], [7]	11/83 (13,3)	14/80 (17,5)	RR=0,76 [0,37; 1,57]	0,45	-
	<b>3/4/5</b>		0/83 (0)	0/80 (0)	-	-	-
<b>Ból głowy</b>	<b>każdy</b>	[6], [7]	14/83 (16,9)	13/80 (16,3)	RR=1,04 [0,52; 2,07]	0,92	-
	<b>3/4/5</b>		0/83 (0)	0/80 (0)	-	-	-
<b>Świąd</b>	<b>każdy</b>	[6], [7]	14/83 (16,9)	6/80 (7,5)	RR=2,25 [0,91; 5,56]	0,08	-
	<b>3/4/5</b>		0/83 (0)	0/80 (0)	-	-	-

5.2.1. Profil bezpieczeństwa imatynibu w porównaniu do placebo w populacji pacjentów po zabiegu usunięcia nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego (subpopulacja pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu) w oparciu o wyniki randomizowanego badania klinicznego



<b>Dyspepsja</b>	<b>każdy</b>	[6], [7]	13/83 (15,7)	9/80 (11,3)	RR=1,39 [0,63; 3,08]	0,41	-
	<b>3/4/5</b>		1/83 (1,2)	0/80 (0)	Peto OR=7,13 [0,14; 359,40]	0,33	-
<b>Neutropenia</b>	<b>każdy</b>	[6], [7]	13/83 (15,7)	3/80 (3,8)	<b>RR=4,18 [1,24; 14,11]</b>	<b>0,021</b>	<b>9 [5; 33]</b>
	<b>3/4/5</b>		2/83 (2,4)	0/80 (0)	Peto OR=7,21 [0,45; 116,39]	0,16	-
<b>Ból stawów</b>	<b>każdy</b>	[7]	12/83 (14,5)	8/80 (10)	RR=1,45 [0,62; 3,35]	0,39	-
	<b>3/4/5</b>		0/83 (0)	0/80 (0)	-	-	-
<b>Hiperglikemia</b>	<b>każdy</b>	[7]	12/83 (14,5)	11/80 (13,8)	RR=1,05 [0,49; 2,24]	0,90	-
	<b>3/4/5</b>		0/83 (0)	2/80 (2,5)	Peto OR=0,13 [0,01; 2,08]	0,15	-
<b>Wysypka</b>	<b>każdy</b>	[7]	12/83 (14,5)	4/80 (5)	RR=2,89 [0,97; 8,59]	0,06	-
	<b>3/4/5</b>		2/83 (2,4)	0/80 (0)	Peto OR=7,21 [0,45; 116,39]	0,16	-
<b>Wzdęcia</b>	<b>każdy</b>	[7]	11/83 (13,3)	7/80 (8,8)	RR=1,51 [0,62; 3,71]	0,36	-
	<b>3/4/5</b>		0/83 (0)	0/80 (0)	-	-	-
<b>Hipokaliemia</b>	<b>każdy</b>	[7]	10/83 (12)	1/80 (1,3)	<b>RR=9,64 [1,26; 73,58]</b>	<b>0,029</b>	<b>10 [6; 27]</b>
	<b>3/4/5</b>		1/83 (1,2)	0/80 (0)	Peto OR=7,13 [0,14; 359,40]	0,33	-
<b>Nasilone łzawienie</b>	<b>każdy</b>	[7]	10/83 (12)	1/80 (1,3)	RR=9,64 [1,26; 73,58]	<b>0,029</b>	<b>10 [6; 27]</b>

Analiza kliniczna produktu leczniczego Glivec® (imatinib) w porównaniu do placebo lub obserwacji (braku leczenia adjuwantowego) w terapii adjuwantowej dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia KIT (CD 117)-dodatnich nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST). Przegląd systematyczny badań klinicznych.



	<b>3/4/5</b>		0/83 (0)	0/80 (0)	-	-	-
<b>Kaszel</b>	<b>każdy</b>	[7]	9/83 (10,8)	10/80 (12,5)	RR=0,87 [0,37; 2,02]	0,74	-
	<b>3/4/5</b>		0/83 (0)	0/80 (0)	-	-	-
<b>Podrażnienie oka</b>	<b>każdy</b>	[7]	9/83 (10,8)	2/80 (2,5)	RR=4,34 [0,97; 19,46]	0,06	-
	<b>3/4/5</b>		0/83 (0)	0/80 (0)	-	-	-
<b>Ból mięśni</b>	<b>każdy</b>	[7]	9/83 (10,8)	6/80 (7,5)	RR=1,45 [0,54; 3,88]	0,46	-
	<b>3/4/5</b>		0/83 (0)	0/80 (0)	-	-	-
<b>Podniesienie poziomu AST</b>	<b>każdy</b>	[7]	8/83 (9,6)	7/80 (8,8)	RR=1,10 [0,42; 2,90]	0,84	-
	<b>3/4/5</b>		2/83 (2,4)	0/80 (0)	Peto OR=7,21 [0,45; 116,39]	0,16	-
<b>Podniesienie poziomu kreatyniny we krwi</b>	<b>każdy</b>	[7]	8/83 (9,6)	4/80 (5)	RR=1,93 [0,60; 6,15]	0,27	-
	<b>3/4/5</b>		0/83 (0)	0/80 (0)	-	-	-
<b>Bezsennaść</b>	<b>każdy</b>	[7]	8/83 (9,6)	4/80 (5)	RR=1,93 [0,60; 6,15]	0,27	-
	<b>3/4/5</b>		2/83 (2,4)	0/80 (0)	Peto OR=7,21 [0,45; 116,39]	0,16	-
<b>Spadek liczby leukocytów</b>	<b>każdy</b>	[7]	8/83 (9,6)	3/80 (3,8)	RR=2,57 [0,71; 9,35]	0,15	-
	<b>3/4/5</b>		0/83 (0)	1/80 (1,3)	Peto OR=0,13 [0,002; 6,57]	0,31	-
<b>Rozdęcie brzucha</b>	<b>każdy</b>	[7]	7/83 (8,4)	6/80 (7,5)	RR=1,12 [0,39; 3,20]	0,83	-
	<b>3/4/5</b>		1/83 (1,2)	0/80 (0)	Peto OR=7,13 [0,14; 359,40]	0,33	-
<b>Zapalenie nosogardzieli</b>	<b>każdy</b>	[7]	7/83 (8,4)	2/80 (2,5)	RR=3,37 [0,72; 15,75]	0,12	-
	<b>3/4/5</b>		0/83 (0)	0/80 (0)	-	-	-
<b>Spadek masy ciała</b>	<b>każdy</b>	[7]	7/83 (8,4)	3/80 (3,8)	RR=2,25 [0,60; 8,40]	0,23	-

5.2.1. Profil bezpieczeństwa imatynibu w porównaniu do placebo w populacji pacjentów po zabiegu usunięcia nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego (subpopulacja pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu) w oparciu o wyniki randomizowanego badania klinicznego



	<b>3/4/5</b>		2/83 (2,4)	0/80 (0)	Peto OR=7,21 [0,45; 116,39]	0,16	-
<b>Podniesienie poziomu alkalicznej fosfatazy</b>	<b>każdy</b>	[7]	6/83 (7,2)	10/80 (12,5)	RR=0,58 [0,22; 1,52]	0,27	-
	<b>3/4/5</b>		0/83 (0)	0/80 (0)	-	-	-
<b>Obrzęk twarzy</b>	<b>każdy</b>	[7]	6/83 (7,2)	0/80 (0)	Peto OR=7,59 [1,49; 38,56]	<b>0,015</b>	<b>14</b> <b>[7; 41]</b>
	<b>3/4/5</b>		1/83 (1,2)	0/80 (0)	Peto OR=7,13 [0,14; 359,40]	0,33	-
<b>Hipokalcemia</b>	<b>każdy</b>	[7]	6/83 (7,2)	1/80 (1,3)	RR=5,78 [0,71; 46,97]	0,10	-
	<b>3/4/5</b>		0/83 (0)	0/80 (0)	-	-	-
<b>Ból w kończynach</b>	<b>każdy</b>	[7]	6/83 (7,2)	2/80 (2,5)	RR=2,89 [0,60; 13,91]	0,19	-
	<b>3/4/5</b>		0/83 (0)	0/80 (0)	-	-	-
<b>Ból pleców</b>	<b>każdy</b>	[7]	5/83 (6)	8/80 (10)	RR=0,60 [0,21; 1,76]	0,36	-
	<b>3/4/5</b>		0/83 (0)	0/80 (0)	-	-	-
<b>Suchość skóry</b>	<b>każdy</b>	[7]	5/83 (6)	5/80 (6,3)	RR=0,96 [0,29; 3,20]	0,95	-
	<b>3/4/5</b>		0/83 (0)	0/80 (0)	-	-	-
<b>Zaburzenia percepcji smakowej</b>	<b>każdy</b>	[7]	5/83 (6)	1/80 (1,3)	RR=4,82 [0,58; 40,35]	0,15	-
	<b>3/4/5</b>		0/83 (0)	0/80 (0)	-	-	-
<b>Utrudnione przełykanie</b>	<b>każdy</b>	[7]	5/83 (6)	0/80 (0)	Peto OR=7,49 [1,27; 44,21]	<b>0,026</b>	<b>17</b> <b>[8; 79]</b>
	<b>3/4/5</b>		0/83 (0)	0/80 (0)	-	-	-
<b>Neuropatia obwodowa</b>	<b>każdy</b>	[7]	5/83 (6)	2/80 (2,5)	RR=2,41 [0,48; 12,06]	0,28	-
	<b>3/4/5</b>		0/83 (0)	0/80 (0)	-	-	-

Analiza kliniczna produktu leczniczego Glivec® (imatinib) w porównaniu do placebo lub obserwacji (braku leczenia adjuwantowego) w terapii adjuwantowej dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia KIT (CD 117)-dodatnich nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST). Przegląd systematyczny badań klinicznych.



<b>Ból gardłowo-krtaniowy</b>	<b>każdy</b>	[7]	5/83 (6)	0/80 (0)	Peto OR=7,49 [1,27; 44,21]	<b>0,026</b>	<b>17</b> <b>[8; 79]</b>
	<b>3/4/5</b>		0/83 (0)	0/80 (0)	-	-	-
<b>Ból górnej części brzucha</b>	<b>każdy</b>	[7]	4/83 (4,8)	4/80 (5)	RR=0,96 [0,25; 3,72]	0,96	-
	<b>3/4/5</b>		0/83 (0)	0/80 (0)	-	-	-
<b>Łysienie</b>	<b>każdy</b>	[7]	4/83 (4,8)	3/80 (3,8)	RR=1,29 [0,30; 5,56]	0,74	-
	<b>3/4/5</b>		0/83 (0)	0/80 (0)	-	-	-
<b>Niepokój</b>	<b>każdy</b>	[7]	4/83 (4,8)	4/80 (5)	RR=0,96 [0,25; 3,72]	0,96	-
	<b>3/4/5</b>		0/83 (0)	0/80 (0)	-	-	-
<b>Ból w klatce piersiowej</b>	<b>każdy</b>	[7]	4/83 (4,8)	1/80 (1,3)	RR=3,86 [0,44; 33,76]	0,22	-
	<b>3/4/5</b>		0/83 (0)	1/80 (1,3)	Peto OR=0,13 [0,002; 6,57]	0,31	-
<b>Dreszcze</b>	<b>każdy</b>	[7]	4/83 (4,8)	1/80 (1,3)	RR=3,86 [0,44; 33,76]	0,22	-
	<b>3/4/5</b>		0/83 (0)	0/80 (0)	-	-	-
<b>Suchość w ustach</b>	<b>każdy</b>	[7]	4/83 (4,8)	1/80 (1,3)	RR=3,86 [0,44; 33,76]	0,22	-
	<b>3/4/5</b>		0/83 (0)	0/80 (0)	-	-	-
<b>Uderzenia gorąca</b>	<b>każdy</b>	[7]	4/83 (4,8)	3/80 (3,8)	RR=1,29 [0,30; 5,56]	0,74	-
	<b>3/4/5</b>		0/83 (0)	0/80 (0)	-	-	-
<b>Nadciśnienie</b>	<b>każdy</b>	[7]	4/83 (4,8)	2/80 (2,5)	RR=1,93 [0,36; 10,23]	0,44	-
	<b>3/4/5</b>		0/83 (0)	1/80 (1,3)	Peto OR=0,13 [0,002; 6,57]	0,31	-
<b>Hipoalbuminemia</b>	<b>każdy</b>	[7]	4/83 (4,8)	3/80 (3,8)	RR=1,29 [0,30; 5,56]	0,74	-
	<b>3/4/5</b>		0/83 (0)	0/80 (0)	-	-	-
<b>Leukopenia</b>	<b>każdy</b>	[7]	4/83 (4,8)	3/80 (3,8)	RR=1,29 [0,30; 5,56]	0,74	-

5.2.1. Profil bezpieczeństwa imatynibu w porównaniu do placebo w populacji pacjentów po zabiegu usunięcia nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego (subpopulacja pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu) w oparciu o wyniki randomizowanego badania klinicznego



	<b>3/4/5</b>		0/83 (0)	0/80 (0)	-	-	-
<b>Ból mięśniowo-szkieletowy</b>	<b>każdy</b>	[7]	4/83 (4,8)	2/80 (2,5)	RR=1,93 [0,36; 10,23]	0,44	-
	<b>3/4/5</b>		0/83 (0)	0/80 (0)	-	-	-
<b>Trombocytopenia</b>	<b>każdy</b>	[7]	4/83 (4,8)	2/80 (2,5)	RR=1,93 [0,36; 10,23]	0,44	-
	<b>3/4/5</b>		0/83 (0)	0/80 (0)	-	-	-
<b>Zapalenie jamy ustnej</b>	<b>każdy</b>	[7]	4/83 (4,8)	3/80 (3,8)	RR=1,29 [0,30; 5,56]	0,74	-
	<b>3/4/5</b>		1/83 (1,2)	0/80 (0)	Peto OR=7,13 [0,14; 359,40]	0,33	-
<b>Zaburzenia widzenia</b>	<b>każdy</b>	[7]	4/83 (4,8)	2/80 (2,5)	RR=1,93 [0,36; 10,23]	0,44	-
	<b>3/4/5</b>		0/83 (0)	0/80 (0)	-	-	-
<b>Uczucie dyskomfortu w brzuchu</b>	<b>każdy</b>	[7]	3/83 (3,6)	2/80 (2,5)	RR=1,45 [0,25; 8,43]	0,68	-
	<b>3/4/5</b>		0/83 (0)	0/80 (0)	-	-	-
<b>Pobudzenie</b>	<b>każdy</b>	[7]	3/83 (3,6)	0/80 (0)	Peto OR=7,30 [0,75; 71,24]	0,09	-
	<b>3/4/5</b>		0/83 (0)	0/80 (0)	-	-	-
<b>Spadek poziomu albuminy we krwi</b>	<b>każdy</b>	[7]	3/83 (3,6)	3/80 (3,8)	RR=0,96 [0,20; 4,64]	0,96	-
	<b>3/4/5</b>		0/83 (0)	0/80 (0)	-	-	-
<b>Podniesienie poziomu bilirubiny we krwi</b>	<b>każdy</b>	[7]	3/83 (3,6)	2/80 (2,5)	RR=1,45 [0,25; 8,43]	0,68	-
	<b>3/4/5</b>		0/83 (0)	0/80 (0)	-	-	-
<b>Siniaki</b>	<b>każdy</b>	[7]	3/83 (3,6)	0/80 (0)	Peto OR=7,30 [0,75; 71,24]	0,09	-
	<b>3/4/5</b>		0/83 (0)	0/80 (0)	-	-	-
<b>Hiperbilirubinemia</b>	<b>każdy</b>	[7]	3/83 (3,6)	3/80 (3,8)	RR=0,96 [0,20; 4,64]	0,96	-
	<b>3/4/5</b>		1/83 (1,2)	0/80 (0)	Peto OR=7,13	0,33	-

Analiza kliniczna produktu leczniczego Glivec® (imatinib) w porównaniu do placebo lub obserwacji (braku leczenia adjuwantowego) w terapii adjuwantowej dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia KIT (CD 117)-dodatnich nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST). Przegląd systematyczny badań klinicznych.



					[0,14; 359,40]		
<b>Hipoglikemia</b>	<b>każdy</b>	[7]	3/83 (3,6)	2/80 (2,5)	RR=1,45 [0,25; 8,43]	0,68	-
	<b>3/4/5</b>		0/83 (0)	0/80 (0)	-	-	-
<b>Gorączka</b>	<b>każdy</b>	[7]	3/83 (3,6)	3/80 (3,8)	RR=0,96 [0,20; 4,64]	0,96	-
	<b>3/4/5</b>		0/83 (0)	0/80 (0)	-	-	-
<b>Nieżyt nosa</b>	<b>każdy</b>	[7]	3/83 (3,6)	0/80 (0)	Peto OR=7,30 [0,75; 71,24]	0,09	-
	<b>3/4/5</b>		0/83 (0)	0/80 (0)	-	-	-
<b>Niedrożność jelita cienkiego</b>	<b>każdy</b>	[7]	3/83 (3,6)	2/80 (2,5)	RR=1,45 [0,25; 8,43]	0,68	-
	<b>3/4/5</b>		2/83 (2,4)	2/80 (2,5)	RR=0,96 [0,14; 6,68]	0,97	-
<b>Opuchnięcie twarzy</b>	<b>każdy</b>	[7]	3/83 (3,6)	0/80 (0)	Peto OR=7,30 [0,75; 71,24]	0,09	-
	<b>3/4/5</b>		0/80 (0)	0/80 (0)	-	-	-
<b>Infekcje górnych dróg oddechowych</b>	<b>każdy</b>	[7]	3/83 (3,6)	1/80 (1,3)	RR=2,89 [0,31; 27,22]	0,35	-
	<b>3/4/5</b>		0/80 (0)	0/80 (0)	-	-	-
<b>Zapalenie stawów</b>	<b>każdy</b>	[7]	2/83 (2,4)	2/80 (2,5)	RR=0,96 [0,14; 6,68]	0,97	-
	<b>3/4/5</b>		0/80 (0)	0/80 (0)	-	-	-
<b>Pęcherze (bąble)</b>	<b>każdy</b>	[7]	2/83 (2,4)	0/80 (0)	Peto OR=7,21 [0,45; 116,39]	0,16	-
	<b>3/4/5</b>		0/80 (0)	0/80 (0)	-	-	-
<b>Ból kości</b>	<b>każdy</b>	[7]	2/83 (2,4)	2/80 (2,5)	RR=0,96 [0,14; 6,68]	0,97	-
	<b>3/4/5</b>		0/80 (0)	0/80 (0)	-	-	-
<b>Zapalenie oskrzeli</b>	<b>każdy</b>	[7]	2/83 (2,4)	1/80 (1,3)	RR=1,93 [0,18; 20,84]	0,59	-
	<b>3/4/5</b>		0/80 (0)	0/80 (0)	-	-	-
<b>Zapalenie pęcherzyka żółciowego</b>	<b>każdy</b>	[7]	2/83 (2,4)	0/80 (0)	Peto OR=7,21	0,16	-



5.2.1. Profil bezpieczeństwa imatynibu w porównaniu do placebo w populacji pacjentów po zabiegu usunięcia nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego (subpopulacja pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu) w oparciu o wyniki randomizowanego badania klinicznego



					[0,45; 116,39]		
	<b>3/4/5</b>		2/83 (2,4)	0/80 (0)	Peto OR=7,21 [0,45; 116,39]	0,16	-
<b>Odwodnienie</b>	<b>każdy</b>	[7]	2/83 (2,4)	2/80 (2,5)	RR=0,96 [0,14; 6,68]	0,97	-
	<b>3/4/5</b>		0/80 (0)	0/80 (0)	-	-	-
<b>Depresja</b>	<b>każdy</b>	[7]	2/83 (2,4)	5/80 (6,3)	RR=0,39 [0,08; 1,93]	0,25	-
	<b>3/4/5</b>		0/80 (0)	0/80 (0)	-	-	-
<b>Suchość oka</b>	<b>każdy</b>	[7]	2/83 (2,4)	4/80 (5)	RR=0,48 [0,09; 2,56]	0,39	-
	<b>3/4/5</b>		0/80 (0)	0/80 (0)	-	-	-
<b>Infekcje ucha</b>	<b>każdy</b>	[7]	2/83 (2,4)	0/80 (0)	Peto OR=7,21 [0,45; 116,39]	0,16	-
	<b>3/4/5</b>		0/80 (0)	0/80 (0)	-	-	-
<b>Ból w okolicy lędźwiowej</b>	<b>każdy</b>	[7]	2/83 (2,4)	0/80 (0)	Peto OR=7,21 [0,45; 116,39]	0,16	-
	<b>3/4/5</b>		0/80 (0)	0/80 (0)	-	-	-
<b>Schorzenia żołądkowo-jelitowe</b>	<b>każdy</b>	[7]	2/83 (2,4)	0/80 (0)	Peto OR=7,21 [0,45; 116,39]	0,16	-
	<b>3/4/5</b>		0/80 (0)	0/80 (0)	-	-	-
<b>Krwotok żołądkowo-jelitowy</b>	<b>każdy</b>	[7]	2/83 (2,4)	0/80 (0)	Peto OR=7,21 [0,45; 116,39]	0,16	-
	<b>3/4/5</b>		1/83 (1,2)	0/80 (0)	Peto OR=7,13 [0,14; 359,40]	0,33	-
<b>Choroba reflowowa przełyku</b>	<b>każdy</b>	[7]	2/83 (2,4)	2/80 (2,5)	RR=0,96 [0,14; 6,68]	0,97	-
	<b>3/4/5</b>		0/80 (0)	0/80 (0)	-	-	-

<b>Spadek poziomu hematokrytu</b>	<b>każdy</b>	[7]	2/83 (2,4)	0/80 (0)	Peto OR=7,21 [0,45; 116,39]	0,16	-
	<b>3/4/5</b>		0/80 (0)	0/80 (0)	-	-	-
<b>Hiperkaliemia</b>	<b>każdy</b>	[7]	2/83 (2,4)	3/80 (3,8)	RR=0,64 [0,11; 3,74]	0,62	-
	<b>3/4/5</b>		0/80 (0)	0/80 (0)	-	-	-
<b>Hipofosfatemia</b>	<b>każdy</b>	[7]	2/83 (2,4)	0/80 (0)	Peto OR=7,21 [0,45; 116,39]	0,16	-
	<b>3/4/5</b>		1/83 (1,2)	0/80 (0)	Peto OR=7,13 [0,14; 359,40]	0,33	-
<b>Limfopenia</b>	<b>każdy</b>	[7]	2/83 (2,4)	2/80 (2,5)	RR=0,96 [0,14; 6,68]	0,97	-
	<b>3/4/5</b>		0/80 (0)	1/80 (1,3)	Peto OR=0,13 [0,002; 6,57]	0,31	-
<b>Złe samopoczucie</b>	<b>każdy</b>	[7]	2/83 (2,4)	0/80 (0)	Peto OR=7,21 [0,45; 116,39]	0,16	-
	<b>3/4/5</b>		0/80 (0)	0/80 (0)	-	-	-
<b>Owrzodzenie ust</b>	<b>każdy</b>	[7]	2/83 (2,4)	1/80 (1,3)	RR=1,93 [0,18; 20,84]	0,59	-
	<b>3/4/5</b>		0/80 (0)	0/80 (0)	-	-	-
<b>Słabość mięśni</b>	<b>każdy</b>	[7]	2/83 (2,4)	3/80 (3,8)	RR=0,64 [0,11; 3,74]	0,62	-
	<b>3/4/5</b>		1/83 (1,2)	0/80 (0)	Peto OR=7,13 [0,14; 359,40]	0,33	-
<b>Ból szczęki</b>	<b>każdy</b>	[7]	2/83 (2,4)	1/80 (1,3)	RR=1,93 [0,18; 20,84]	0,59	-
	<b>3/4/5</b>		0/80 (0)	1/80 (1,3)	Peto OR=0,13 [0,002; 6,57]	0,31	-
<b>Obwodowa neuropatia czuciowa</b>	<b>każdy</b>	[7]	2/83 (2,4)	2/80 (2,5)	RR=0,96 [0,14; 6,68]	0,97	-
	<b>3/4/5</b>		0/80 (0)	0/80 (0)	-	-	-
<b>Wysięk opłucnowy</b>	<b>każdy</b>	[7]	2/83 (2,4)	0/80 (0)	Peto OR=7,21	0,16	-

5.2.1. Profil bezpieczeństwa imatynibu w porównaniu do placebo w populacji pacjentów po zabiegu usunięcia nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego (subpopulacja pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu) w oparciu o wyniki randomizowanego badania klinicznego



					[0,45; 116,39]		
	<b>3/4/5</b>		0/80 (0)	0/80 (0)	-	-	-
<b>Częstomocz</b>	<b>każdy</b>	[7]	2/83 (2,4)	4/80 (5)	RR=0,48 [0,09; 2,56]	0,39	-
	<b>3/4/5</b>		0/80 (0)	1/80 (1,3)	Peto OR=0,13 [0,002; 6,57]	0,31	-
<b>Krwotok odbytu</b>	<b>każdy</b>	[7]	2/83 (2,4)	1/80 (1,3)	RR=1,93 [0,18; 20,84]	0,59	-
	<b>3/4/5</b>		0/80 (0)	0/80 (0)	-	-	-
<b>Infekcje dróg oddechowych</b>	<b>każdy</b>	[7]	2/83 (2,4)	0/80 (0)	Peto OR=7,21 [0,45; 116,39]	0,16	-
	<b>3/4/5</b>		0/80 (0)	0/80 (0)	-	-	-
<b>Zapalenie zatok</b>	<b>każdy</b>	[7]	2/83 (2,4)	2/80 (2,5)	RR=0,96 [0,14; 6,68]	0,97	-
	<b>3/4/5</b>		0/80 (0)	0/80 (0)	-	-	-
<b>Senność</b>	<b>każdy</b>	[7]	2/83 (2,4)	0/80 (0)	Peto OR=7,21 [0,45; 116,39]	0,16	-
	<b>3/4/5</b>		0/80 (0)	0/80 (0)	-	-	-
<b>Uczucie dyskomfortu w żołądku</b>	<b>każdy</b>	[7]	2/83 (2,4)	1/80 (1,3)	RR=1,93 [0,18; 20,84]	0,59	-
	<b>3/4/5</b>		0/80 (0)	0/80 (0)	-	-	-
<b>Omdlenia</b>	<b>każdy</b>	[7]	2/83 (2,4)	0/80 (0)	Peto OR=7,21 [0,45; 116,39]	0,16	-
	<b>3/4/5</b>		2/83 (2,4)	0/80 (0)	Peto OR=7,21 [0,45; 116,39]	0,16	-

W przypadku nie wystąpienia określonego punktu końcowego w jednej z grup, wynik obliczano za pomocą Peto OR.

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

**W subpopulacji pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu całkowitego usunięcia nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego wykazano, iż następujące działania niepożądane (bez względu na stopień nasilenia) występowały istotnie statystycznie częściej ( $p < 0,05$ ) w grupie stosującej imatinib w leczeniu adjuwantowym w porównaniu do placebo:** biegunka, anemia, nudności, obrzęk okołoooczodołowy, wymioty, obrzęk obwodowy, skurcze mięśni, neutropenia, hipokaliemia, nasilone łzawienie, obrzęk twarzy, utrudnione przełykanie i ból gardłowo-krtaniowy [6], [7].

Obliczone parametry NNH wskazują, iż w analizowanym okresie obserwacji, w subpopulacji pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu całkowitego usunięcia nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego zastosowanie imatinibu w leczeniu adjuwantowym zamiast placebo u:

- 4 chorych wiąże się z ryzykiem wystąpienia biegunki bez względu na stopień nasilenia u jednego chorego,
- 4 chorych wiąże się z ryzykiem wystąpienia obrzęku okołoooczodołowego bez względu na stopień nasilenia u jednego chorego,
- 7 chorych wiąże się z ryzykiem wystąpienia anemii bez względu na stopień nasilenia u jednego chorego,
- 7 chorych wiąże się z ryzykiem wystąpienia nudności bez względu na stopień nasilenia u jednego chorego,
- 7 chorych wiąże się z ryzykiem wystąpienia wymiotów bez względu na stopień nasilenia u jednego chorego,
- 7 chorych wiąże się z ryzykiem wystąpienia obrzęku obwodowego bez względu na stopień nasilenia u jednego chorego,
- 7 chorych wiąże się z ryzykiem wystąpienia skurczów mięśni bez względu na stopień nasilenia u jednego chorego,
- 9 chorych wiąże się z ryzykiem wystąpienia neutropenii bez względu na stopień nasilenia u jednego chorego,
- 10 chorych wiąże się z ryzykiem wystąpienia hipokaliemii bez względu na stopień nasilenia u jednego chorego,
- 10 chorych wiąże się z ryzykiem wystąpienia nasilonego łzawienia bez względu na stopień nasilenia u jednego chorego,
- 14 chorych wiąże się z ryzykiem wystąpienia obrzęku twarzy bez względu na stopień nasilenia u jednego chorego,
- 17 chorych wiąże się z ryzykiem utrudnionego przełykania bez względu na stopień nasilenia u jednego chorego,

- 17 chorych wiąże się z ryzykiem wystąpienia bólu gardłowo-krtaniowego bez względu na stopień nasilenia u jednego chorego.

Nie obserwowano istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia pozostałych działań niepożądanych. W żadnej z analizowanych grup nie raportowano działań niepożądanych o stopniu nasilenia 5, a więc prowadzących do zgonu [6], [7].

### 5.2.1.2. Ryzyko wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych w systemie AdEERS

W badaniu oceniano ryzyko wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych w systemie AdEERS (ang. *Adverse Event Expedited Reporting System*) przedstawionych w tabeli poniżej (zaprezentowano działania niepożądane raportowane u co najmniej 2% pacjentów przyjmujących imatynib).

**Tabela 22. Liczba i odsetek pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu całkowitego usunięcia pierwotnego, KIT-dodatniego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego, u których wystąpiły działania niepożądane raportowane w systemie AdEERS podczas stosowania imatynibu w terapii adjuwantowej w porównaniu z placebo [7].**

Działania niepożądane	Grupa badana: imatynib n/N (%)	Grupa kontrolna: placebo n/N (%)	RR/Peto OR [CI 95%]*	Wartość p *	NNH [CI 95%]*
Każde	11/83 (13,3)	5/80 (6,3)	RR=2,12 [0,77; 5,83]	0,15	-
Ból brzucha	2/83 (2,4)	1/80 (1,3)	RR=1,93 [0,18; 20,84]	0,59	-
Biegunka	2/83 (2,4)	0/80 (0)	Peto OR=7,21 [0,45; 116,39]	0,16	-
Nudności	2/83 (2,4)	0/80 (0)	Peto OR=7,21 [0,45; 116,39]	0,16	-
Niedrożność jelita cienkiego	2/83 (2,4)	2/80 (2,5)	RR=0,96 [0,14; 6,68]	0,97	-
Omdlenia	2/83 (2,4)	0/80 (0)	Peto OR=7,21 [0,45; 116,39]	0,16	-
Wymioty	2/83 (2,4)	0/80 (0)	Peto OR=7,21 [0,45; 116,39]	0,16	-

W przypadku nie wystąpienia określonego punktu końcowego w jednej z grup, wynik obliczano za pomocą Peto OR. \*obliczono na podstawie dostępnych danych.

Analiza kliniczna produktu leczniczego Glivec® (imatinib) w porównaniu do placebo lub obserwacji (braku leczenia adjuwantowego) w terapii adjuwantowej dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia KIT (CD 117)-dodatnich nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST). Przegląd systematyczny badań klinicznych.

---



Przeprowadzona analiza nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych raportowanych w systemie AdEERS ( $p > 0,05$ ) ocenianych w tabeli powyżej [7].

5.2.1. Profil bezpieczeństwa imatynibu w porównaniu do placebo w populacji pacjentów po zabiegu usunięcia nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego (subpopulacja pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu) w oparciu o wyniki randomizowanego badania klinicznego



### 5.2.1.3. Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych ogółem oraz ryzyko przerwania leczenia

Tabela 23. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane ogółem oraz konieczność przerwania leczenia podczas stosowania imatynibu w terapii adjuwantowej po zabiegu całkowitego usunięcia pierwotnego, KIT-dodatniego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego (GIST) (subpopulacja z wysokim ryzykiem nawrotu) [6], [7].

Analizowany parametr	Stopień nasilenia	Referencja	Grupa badana: imatynib n/N (%)	Grupa kontrolna: placebo n/N (%)	RR [CI 95%]*	Wartość p *	NNT/NNH [CI 95%]*
Działania niepożądane ogółem	każdy	[6], [7]	82/83 (98,8)	76/80 (95)	1,04 [0,98; 1,10]	0,17	-
	3/4/5		26/83 (31,3)	16/80 (20)	1,57 [0,91; 2,69]	0,10	-
Działania niepożądane prowadzące do konieczności zmiany dawki/przerwania leczenia		[6], [7]	16/83 (19,3)	1/80 (1,3)	15,42 [2,09; 113,59]	<b>0,007</b>	<b>NNH=6 [4; 11]</b>
Przerwanie leczenia ogółem		[6], [7]	21/83 (25)	37/80 (45,7)	0,55 [0,35; 0,85]	<b>0,007</b>	<b>NNT=5 [3; 20]</b>
Przerwanie leczenia z powodu nawrotu choroby		[6], [7]	1/83 (1,2)	26/80 (32,1)	0,04 [0,01; 0,27]	<b>0,001</b>	<b>NNT=4 [3; 5]</b>
Przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych		[6], [7]	11/83 (13,1)	2/80 (2,5)	5,30 [1,21;23,17]	<b>0,027</b>	<b>NNH=10 [7; 81]</b>
Przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych/ komplikacji		[7]	9/83 (10,7)	1/80 (1,2)	8,68 [1,48;52,94]	<b>0,038</b>	<b>NNH=11 [6; 37]</b>
Przerwanie leczenia z powodu rezygnacji pacjenta		[6], [7]	3/83 (3,6)	8/80 (9,9)	0,36 [0,10; 1,31]	0,12	-
Przerwanie leczenia z innych powodów		[6], [7]	6/83 (7,1)	1/80 (1,2)	5,78 [0,71; 46,97]	0,10	-

\*obliczono na podstawie dostępnych danych.

**Imatynib stosowany w leczeniu adjuwantowym istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) zwiększał w porównaniu z placebo ryzyko:**

- wystąpienia działań niepożądanych prowadzących do konieczności zmiany dawki/przerwania leczenia,
- przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych,
- przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych/komplikacji [6], [7].

**Zastosowanie imatynibu związane było z istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) mniejszym ryzykiem w porównaniu z placebo wystąpienia:**

- przerwania leczenia ogółem,
- przerwania leczenia z powodu nawrotu choroby [6], [7].

Obliczone parametry NNH wskazują, iż w analizowanym okresie obserwacji w populacji pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu całkowitego usunięcia nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego zastosowanie imatynibu w leczeniu adjuwantowym zamiast placebo u:

- 6 chorych wiąże się z ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych prowadzących do konieczności zmiany dawki/przerwania leczenia u jednego chorego,
- 10 chorych wiąże się z ryzykiem przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych u jednego chorego,
- 11 chorych wiąże się z ryzykiem przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych/komplikacji u jednego chorego.

Parametr NNT wyniósł 5 co oznacza, że zastosowanie terapii adjuwantowej imatynibem zamiast placebo u 5 pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu resekcji nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego zapobiega przerwaniu leczenia ogółem u jednego chorego w analizowanym okresie obserwacji. Zastosowanie terapii adjuwantowej imatynibem zamiast placebo u 4 pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu resekcji nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego zapobiega przerwaniu leczenia z powodu nawrotu choroby u jednego chorego w analizowanym okresie obserwacji [6], [7].

W subpopulacji pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu całkowitego usunięcia nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy zastosowaniem terapii adjuwantowej imatynibem i placebo w odniesieniu do ryzyka wystąpienia działań niepożądanych ogółem zarówno bez względu na stopień nasilenia jak również w 3/4/5 stopniu nasilenia.



5.2.2. Profil bezpieczeństwa imatynibu podawanego w 36-miesięcznej terapii adjuwantowej w porównaniu do imatynibu stosowanego w 12-miesięcznej terapii w populacji pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego w oparciu o wyniki randomizowanego badania klinicznego

---



### **5.2.2. Profil bezpieczeństwa imatynibu podawanego w 36-miesięcznej terapii adjuwantowej w porównaniu do imatynibu stosowanego w 12-miesięcznej terapii w populacji pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego w oparciu o wyniki randomizowanego badania klinicznego**

W randomizowanym badaniu [8]-[18] analizowano działania niepożądane, jakie wystąpiły w leczeniu adjuwantowym imatynibem pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego. Lek podawany był doustnie w dawce 400 mg na dobę przez okres 12 lub 36 miesięcy. Mediana okresu obserwacji wynosiła 54 miesiące [8]. Działania niepożądane klasyfikowano zgodnie z *National Cancer Institute Common Toxicity Criteria version 2.0*. Dawka imatynibu była zmniejszana do 300 mg na dobę w przypadku wystąpienia niehematologicznych działań niepożądanych stopnia 2-4 lub hematologicznych działań niepożądanych stopnia 3-4. Nie stosowano zmniejszenia dawki leku w przypadku wystąpienia anemii stopnia 3 lub 4.

### 5.2.2.1. Wystąpienie działań niepożądanych ogółem

Tabela 24. Liczba i odsetek pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu całkowitego usunięcia pierwotnego, KIT-dodatniego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego (GIST), u których wystąpiły działania niepożądane ogółem podczas stosowania imatinibu w terapii adjuwantowej przez 36 miesięcy w porównaniu do 12 miesięcy - [8], [10], [11], [13], [14], [15], [16].

Działania niepożądane	Referencja	Grupa badana: imatinib podawany przez 36 miesiący n/N (%)	Grupa kontrolna: imatinib podawany przez 12 miesiący n/N (%)	RR/ Peto OR [CI 95%] <sup>§</sup>	Wartość p *	NNH [CI 95%] <sup>§</sup>
Działania niepożądane bez względu na stopień nasilenia	[8], [10], [11], [13], [14], [16]	198/198 (100,0)	192/194 (99,0)	RR=1,01 [0,99; 1,04]	0,24 p>0,05 <sup>§</sup>	-
Działania niepożądane o 3/4 stopniu nasilenia	[8], [11], [13], [16]	65/198 (32,8)	39/194 (20,1)	<b>RR=1,63 [1,16; 2,31]</b>	<b>0,006</b> <b>p&lt;0,05<sup>§</sup></b>	<b>8</b> <b>[5; 25]</b>
Zdarzenia sercowe	[11], [16],	4/198 (2)	8/194 (4)	RR=0,49 [0,16; 1,50]	0,26 p>0,05 <sup>§</sup>	-
Inny nowotwór	[11], [16],	13/198 (7)	14/194 (7)	RR=0,33 [0,00; 3,75]	0,84 p>0,05 <sup>§</sup>	-
Zgon prawdopodobnie związany z zastosowanym leczeniem	[11]	0/198 (0)	1#/194 (1)	Peto OR=0,13 [0,003; 6,68]	0,49 p>0,05 <sup>§</sup>	-
Przerwanie terapii imatinibem niespowodowane nawrotem choroby	[9], [11], [15], [16]	51/198 (26)	25/194 (13)	<b>RR=2,00 [1,30; 3,09]</b>	<b>0,001</b> <b>p&lt;0,05<sup>§</sup></b>	<b>8</b> <b>[5; 20]</b>

W przypadku nie wystąpienia określonego punktu końcowego w jednej z grup, wynik obliczano za pomocą Peto OR. \* wyniki obliczeń przepisano z publikacji referencyjnych [8], [10], [11], [13], [14], [16]. # uszkodzenie płuc.

<sup>§</sup> obliczono na podstawie dostępnych danych.

**Wykazano, iż zastosowanie imatynibu w leczeniu adjuwantowym przez okres 36 miesięcy wiąże się z istotnie statystycznie większym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych w 3/4 ( $p=0,006$ ) stopniu nasilenia [8], [9], [11], [13], [16] oraz przerwaniem leczenia niespowodowanym nawrotem choroby ( $p=0,001$ ) [9], [11], [15], [16] w porównaniu do 12-miesięcznego okresu trwania terapii imatynibem w populacji pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu całkowitego usunięcia nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego.**

Obliczone parametry NNH wskazują, iż w analizowanym okresie obserwacji w populacji pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu całkowitego usunięcia nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego zastosowanie imatynibu w leczeniu adjuwantowym przez 36 miesięcy zamiast 12 miesięcy u:

- 8 chorych wiąże się z ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych o stopniu nasilenia 3/4 u jednego chorego,
- 8 chorych wiąże się z ryzykiem przerwania terapii niespowodowanego nawrotem choroby u jednego chorego.

W przypadku pozostałych działań niepożądanych (jakichkolwiek działań niepożądanych, zdarzeń sercowych, innego nowotworu, zgonu prawdopodobnie związanego z zastosowanym leczeniem) pomiędzy analizowanymi grupami nie wykazano istotnych statystycznie różnic ( $p>0,05$ ) [8], [10], [11], [13], [14], [15], [16].

Analiza kliniczna produktu leczniczego Glivec® (imatinib) w porównaniu do placebo lub obserwacji (braku leczenia adjuwantowego) w terapii adjuwantowej dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia KIT (CD 117)-dodatnich nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST). Przegląd systematyczny badań klinicznych.



### 5.2.2.2. Wystąpienie poszczególnych działań niepożądanych w zależności od stopnia nasilenia

Tabela 25. Liczba i odsetek pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu całkowitego usunięcia pierwotnego, KIT-dodatniego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego (GIST), u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane w zależności od stopnia nasilenia podczas stosowania imatinibu w terapii adjuwantowej przez 36 miesięcy w porównaniu do 12 miesięcy [8], [10], [11], [16].

Działanie niepożądane	Stopień nasilenia	Referencja	Grupa badana: imatinib podawany przez 36 miesiące n/N (%)	Grupa kontrolna: imatinib podawany przez 12 miesiące n/N (%)	RR [CI 95%] <sup>§</sup>	Wartość p *	NNH [CI 95%] <sup>§</sup>
Anemia	każdy	[8], [10], [11], [16]	159/198 (80,3)	140/194 (72,2)	1,11 [1,00; 1,25]	0,08 p>0,05 <sup>§</sup>	-
	3/4	[8], [10], [11]	1/198 (0,5)	1/194 (0,5)	0,98 [0,11; 9,35]	>0,99 p>0,05 <sup>§</sup>	-
Obrzęk okołoczołowy	każdy	[8], [10], [11], [16],	147/198 (74,2)	115/194 (59,3)	<b>1,25 [1,09; 1,45]</b>	<b>0,002</b> <b>p&lt;0,05<sup>§</sup></b>	<b>7 [5; 18]</b>
	3/4	[8], [10], [11]	2/198 (1,0)	1/194 (0,5)	1,96 [0,26; 14,89]	>0,99 p>0,05 <sup>§</sup>	-
Podniesiony poziom kreatyniny we krwi	każdy	[10], [8]	88/198 (44,4)	59/194 (30,4)	<b>1,46 [1,13; 1,91]</b>	<b>0,005</b> <b>p&lt;0,05<sup>§</sup></b>	<b>8 [5; 23]</b>
	3/4	[10], [8]	0/198 (0)	0/194 (0)	-	-	-
Podniesiony poziom dehydrogenazy mleczanowej	każdy	[8], [10], [11], [16],	119/198 (60,1)	84/194 (43,3)	<b>1,34 [1,14; 1,70]</b>	<b>0,001</b> <b>p&lt;0,05<sup>§</sup></b>	<b>6 [4; 9]</b>
	3/4	[8], [10], [11]	0/198 (0)	0/194 (0)	-	-	-
Zmęczenie	każdy	[8], [10], [11], [16],	96/198 (48,5)	94/194 (48,5)	1,00 [0,82; 1,23]	>0,99 p>0,05 <sup>§</sup>	-
	3/4	[8], [10], [11]	1/198 (0,5)	2/194 (1,0)	0,49 [0,07; 3,71]	0,62 p>0,05 <sup>§</sup>	-

5.2.2. Profil bezpieczeństwa imatynibu podawanego w 36-miesięcznej terapii adjuwantowej w porównaniu do imatynibu stosowanego w 12-miesięcznej terapii w populacji pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego w oparciu o wyniki randomizowanego badania klinicznego



<b>Nudności</b>	<b>każdy</b>	[8], [10], [11], [16],	101/198 (51,0)	87/194 (44,8)	1,14 [0,93; 1,40]	0,23 p>0,05 <sup>§</sup>	-
	<b>3/4</b>	[8], [10], [11]	1/198 (0,5)	3/194 (1,5)	0,33 [0,05; 2,26]	0,37 p>0,05 <sup>§</sup>	-
<b>Biegunka</b>	<b>każdy</b>	[8], [10], [11], [16],	107/198 (54,0)	85/194 (43,8)	<b>1,23 [1,01; 1,52]</b>	<b>0,04 p&lt;0,05<sup>§</sup></b>	<b>10 [6; 317]</b>
	<b>3/4</b>	[8], [10], [11]	4/198 (2,0)	1/194 (0,5)	3,92 [0,60; 25,96]	0,37 p>0,05 <sup>§</sup>	-
<b>Leukopenia</b>	<b>każdy</b>	[8], [10], [11], [16],	93/198 (47,0)	67/194 (34,5)	<b>1,36 [1,07; 1,74]</b>	<b>0,014 p&lt;0,05<sup>§</sup></b>	<b>9 [5; 38]</b>
	<b>3/4</b>	[8], [10], [11]	6/198 (3,0)	4/194 (2,1)	1,47 [0,45; 4,79]	0,75 p>0,05 <sup>§</sup>	-
<b>Obrzęk nóg</b>	<b>każdy</b>	[10], [8]	81/198 (40,9)	64/194 (33,0)	1,24 [0,96; 1,61]	0,12 p>0,05 <sup>§</sup>	-
	<b>3/4</b>	[10], [8]	2/198 (1,0)	1/194 (0,5)	1,96 [0,26; 14,89]	>0,99 p>0,05 <sup>§</sup>	-
<b>Skurcze mięśni</b>	<b>każdy</b>	[8], [10], [11], [16],	97/198 (49,0)	60/194 (30,9)	<b>1,58 [1,23; 2,05]</b>	<b>&lt;0,001 p&lt;0,05<sup>§</sup></b>	<b>6 [4; 12]</b>
	<b>3/4</b>	[8], [10], [11]	2/198 (1,0)	1/194 (0,5)	1,96 [0,26; 14,89]	1,00 p>0,05 <sup>§</sup>	-

\* wyniki obliczeń przepisano z publikacji referencyjnych [8], [10], [11], [16]. <sup>§</sup> obliczono na podstawie dostępnych danych.

Przeprowadzona analiza profilu bezpieczeństwa wykazała, iż **36-miesięczna terapia imatynibem w porównaniu do 12-miesięcznego okresu leczenia związana jest z istotnie statystycznie większym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych bez względu na stopień nasilenia:**

- obrzęku okołoczołowego ( $p=0,002$ ),
- podniesienia poziomu kreatyniny we krwi ( $p=0,005$ ),
- podniesienia poziomu dehydrogenazy mleczanowej ( $p=0,001$ ),
- biegunki ( $p=0,04$ ),
- leukopenii ( $p=0,014$ ),
- skurczów mięśni ( $p<0,001$ ).

Należy jednak podkreślić, iż wydłużenie okresu trwania terapii z 12 do 36 miesięcy nie prowadziło do zwiększenia ryzyka wystąpienia jakichkolwiek poważnych lub zagrażających zdrowiu działań niepożądanych w 3/4 stopniu nasilenia.

Obliczone parametry NNH wskazują, iż w analizowanym okresie obserwacji, w populacji pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu całkowitego usunięcia nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego zastosowanie imatynibu w leczeniu adjuwantowym przez 36 miesięcy zamiast 12 miesięcy u:

- 7 chorych wiąże się z ryzykiem wystąpienia obrzęku okołoczołowego bez względu na stopień nasilenia u jednego chorego,
- 6 chorych wiąże się z ryzykiem wystąpienia podniesionego poziomu dehydrogenazy mleczanowej bez względu na nasilenia u jednego chorego,
- 8 chorych wiąże się z ryzykiem wystąpienia podniesionego poziomu kreatyniny we krwi bez względu na nasilenia u jednego chorego,
- 10 chorych wiąże się z ryzykiem wystąpienia biegunki bez względu na stopień nasilenia u jednego chorego,
- 9 chorych wiąże się z ryzykiem wystąpienia leukopenii bez względu na stopień nasilenia u jednego chorego,
- 6 chorych wiąże się z ryzykiem wystąpienia skurczów mięśni bez względu na stopień nasilenia u jednego chorego.

W przypadku pozostały działań niepożądanych analizowanych w tabeli powyżej nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy obiema grupami ( $p>0,05$ ) [8], [10], [11], [16].

### **5.2.3. Profil bezpieczeństwa imatynibu w populacji pacjentów z wysokim lub pośrednim ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego w oparciu o wyniki badań obserwacyjnych bez grupy kontrolnej**

W tabeli poniżej zaprezentowano wyniki dotyczące oceny profilu bezpieczeństwa imatynibu stosowanego w terapii adjuwantowej w populacji pacjentów z wysokim lub pośrednim ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego. Lek podawany był doustnie w dawce 400 mg na dobę przez okres: 12 miesięcy [24]-[26], [30]-[31], [32]-[34], 24 miesięcy [27]-[29], 36 miesięcy [19]-[21] oraz przez okres czasu, dla którego mediana wynosiła 33,8 miesięcy (zakres: 3-60 miesięcy) [22]. Wyniki zaprezentowano w oparciu o 6 nierandomizowanych badań, w których oceniano ryzyko wystąpienia działań niepożądanych jedynie w grupie badanej (przyjmującej imatynib) lub w oparciu o badania bez grupy kontrolnej.

W badaniu [19]-[21] modyfikacje dawki przeprowadzano w przypadku wystąpienia działań niepożądanych w 3 lub 4 stopniu nasilenia. Raportowane przez pacjentów działania niepożądane klasyfikowano w zależności od stopnia nasilenia według odpowiednio: *National Cancer Institute Common Terminology Criteria* (NCI CTC) w wersji 2.0. [19]-[21] oraz *National Cancer Institute Common Toxicity Criteria* (NCI-CTC) w wersji 3.0. [22]. W pozostałych badaniach nie podano kryteriów oceny profilu bezpieczeństwa zastosowanej terapii.

W badaniu [24] trwającą 12 miesięcy terapię imatynibem ukończyło 87 pacjentów (82%). Wobec 72 (68%) pacjentów nie istniała konieczność zmiany dawki leku, 8 chorych wymagało czasowej zmiany dawki leku, tylko 7 pacjentów zakończyło leczenie dawką preparatu niższą od wyjściowej. Spośród 19 pacjentów, którzy nie ukończyli rocznej terapii imatynibem 12 wycofało swoją zgodę na udział w badaniu, u pozostałych 6 chorych trzeba było zakończyć leczenie z powodu występujących działań niepożądanych [24].

Spośród 64 pacjentów włączonych do badania [32], 49 chorych (77%) ukończyło 12-miesięczną terapię adjuwantową imatynibem. Do przyczyn nieukończenia leczenia przez 15 pacjentów (23%) należały: nawrót choroby (n=2), nadmierna toksyczność leczenia (n=10) oraz wycofanie zgody na udział w badaniu (n=3) [32].

Analiza kliniczna produktu leczniczego Glivec® (imatinib) w porównaniu do placebo lub obserwacji (braku leczenia adjuwantowego) w terapii adjuwantowej dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia KIT (CD 117)-dodatnich nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST). Przegląd systematyczny badań klinicznych.



### 5.2.3.1. Wystąpienie poszczególnych działań niepożądanych w zależności od stopnia nasilenia

Tabela 26. Liczba i odsetek pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu całkowitego usunięcia pierwotnego, KIT-dodatniego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego (GIST), u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane w zależności od stopnia nasilenia podczas stosowania imatinibu w terapii adjuwantowej- [19], [22], [24], [27]-[28], [30]-[31], [32]-[34].

Analizowany parametr	Stopień nasilenia	Okres obserwacji mediana [zakres]	Referencja	Grupa badana imatinib n/N (%)
Działania niepożądane ogółem	każdy	109 tygodni [0; 150]	[32], [34]	64/64 (100)
	4/5	nie podano	[24]	0/106 (0)
	4	27,7 miesięcy	[27]	0/47 (0)
	3/4	109 tygodni [0-150]	[32]	19/64 (30)
	3	nie podano	[24]	19/106 (17)
	nie podano	nie podano	[31]	33/57 (57,9)
	nie podano	nie podano	[30]	23/51 (44,4)
Poważne działania niepożądane	każdy	109 tygodni [0-150]	[34]	14/64 (21,9)
	nie podano	nie podano	[31]	0/57 (0)
Działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem w ocenie badaczy	nie podano	nie podano	[31]	29/57 (50,9)
Neutropenia	każdy	109 tygodni [0; 150]	[34]	26/64 (40,6)
	każdy	109 tygodni [0; 150]	[32]	24/64 (38)
	3/4	109 tygodni [0; 150]	[34]	9/64 (14,1)
	3/4	109 tygodni [0; 150]	[32]	8/64 (13)



5.2.3. Profil bezpieczeństwa imatynibu w populacji pacjentów z wysokim lub pośrednim ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego w oparciu o wyniki badań obserwacyjnych bez grupy kontrolnej



	<b>3/4</b>	26,9 miesięcy	[28]	13/47 (27,7)
	<b>3</b>	nie podano	[24]	2/106 (2)
	<b>3</b>	27,7 miesięcy	[27]	11/47 (23)
<b>Zapalenie skóry</b>	<b>3</b>	nie podano	[24]	2/106 (2)
<b>Podniesienie poziomu ALT</b>	<b>3</b>	nie podano	[24]	2/106 (2)
<b>Obrzęk</b>	<b>każdy</b>	nie podano	[24]	58/106 (55)
	<b>3/4</b>	44 miesiące [12; 101]	[22]	3/35 (8,6)
	<b>3/4</b>	45 miesięcy [43,1; 46,9]	[19]	0/56 (0)
	<b>1/2</b>	44 miesiące [12; 101]	[22]	25/35 (71,4)
	<b>1/2</b>	45 miesięcy [43,1; 46,9]	[19]	48/56 (86)
<b>Obrzęk powieki</b>	<b>każdy</b>	109 tygodni [0; 150]	[34]	31/64 (48,4)
	<b>każdy</b>	109 tygodni [0; 150]	[32]	28/64 (44)
	<b>3/4</b>	109 tygodni [0; 150]	[34]	0/64 (0)
<b>Obrzęk okołoczołowy</b>	<b>każdy</b>	109 tygodni [0; 150]	[34]	24/64 (37,5)
	<b>3/4</b>	109 tygodni [0; 150]	[34]	0/64 (0)
<b>Obrzęk twarzy</b>	<b>każdy</b>	109 tygodni [0; 150]	[32], [34]	23/64 (35,9)
	<b>3/4</b>	109 tygodni [0; 150]	[34]	0/64 (0)
<b>Zmęczenie</b>	<b>każdy</b>	nie podano	[24]	46/106 (43)
	<b>3/4</b>	45 miesięcy [43,1; 46,9]	[19]	1/56 (2)
	<b>3/4</b>	44 miesiące [12; 101]	[22]	3/35 (8,6)
	<b>1/2</b>	45 miesięcy [43,1; 46,9]	[19]	12/56 (21)
	<b>1/2</b>	44 miesiące [12; 101]	[22]	12/35 (34,2)
<b>Nudności</b>	<b>każdy</b>	nie podano	[24]	45/106 (42)

Analiza kliniczna produktu leczniczego Glivec® (imatinib) w porównaniu do placebo lub obserwacji (braku leczenia adjuwantowego) w terapii adjuwantowej dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia KIT (CD 117)-dodatnich nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST). Przegląd systematyczny badań klinicznych.



	<b>każdy</b>	109 tygodni [0; 150]	[32], [34]	25/64 (39,1)
	<b>3/4</b>	109 tygodni [0; 150]	[34]	1/64 (1,6)
	<b>3/4</b>	44 miesiące [12; 101]	[22]	1/35 (2,9)
	<b>3/4</b>	45 miesięcy [43,1; 46,9]	[19]	0/56 (0)
	<b>1/2</b>	44 miesiące [12; 101]	[22]	13/35 (37,1)
	<b>1/2</b>	45 miesięcy [43,1; 46,9]	[19]	8 (14)
<b>Biegunka</b>	<b>każdy</b>	nie podano	[24]	45/106 (42)
	<b>każdy</b>	109 tygodni [0; 150]	[34]	21/64 (32,8)
	<b>3/4</b>	109 tygodni [0; 150]	[34]	1/64 (1,6)
	<b>3/4</b>	45 miesięcy [43,1; 46,9]	[19]	0/56 (0)
	<b>3/4</b>	44 miesiące [12; 101]	[22]	1/35 (2,9)
	<b>3</b>	27,7 miesięcy	[27]	1/47 (2,1)
	<b>1/2</b>	45 miesięcy [43,1; 46,9]	[19]	4/56 (7)
<b>Zapalenie skóry</b>	<b>1/2</b>	44 miesiące [12; 101]	[22]	9/35 (25,7)
	<b>każdy</b>	nie podano	[24]	29/106 (27)
<b>Wysypka</b>	<b>każdy</b>	109 tygodni [0; 150]	[32], [34]	24/64 (37,5)
	<b>3/4</b>	26,9 miesięcy	[28]	4/47 (8,5)
	<b>3/4</b>	45 miesięcy [43,1; 46,9]	[19]	2/56 (4)
	<b>3/4</b>	44 miesiące [12; 101]	[22]	1/35 (2,9)
	<b>3/4</b>	109 tygodni [0; 150]	[32], [34]	2/64 (3,1)
	<b>3</b>	27,7 miesięcy	[27]	4/47 (8,3)
	<b>1/2</b>	45 miesięcy [43,1; 46,9]	[19]	15/56 (27)
	<b>1/2</b>	44 miesiące [12; 101]	[22]	8/35 (22,9)
<b>Świąd</b>	<b>3/4</b>	26,9 miesięcy	[28]	1/47 (2,1)

5.2.3. Profil bezpieczeństwa imatynibu w populacji pacjentów z wysokim lub pośrednim ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego w oparciu o wyniki badań obserwacyjnych bez grupy kontrolnej



	<b>3</b>	27,7 miesięcy	[27]	1/47 (2,1)
<b>Zaparcia</b>	<b>3/4</b>	26,9 miesięcy	[28]	2/47 (4,3)
<b>Jadłowstręt</b>	<b>3/4</b>	26,9 miesięcy	[28]	1/47 (2,1)
	<b>3/4</b>	45 miesięcy [43,1; 46,9]	[19]	0/56 (0)
	<b>1/2</b>	45 miesięcy [43,1; 46,9]	[19]	4/56 (7)
<b>Wymioty</b>	<b>3/4</b>	26,9 miesięcy	[28]	1/47 (2,1)
	<b>3/4</b>	44 miesiące [12; 101]	[22]	1/35 (2,9)
	<b>1/2</b>	44 miesiące [12; 101]	[22]	5/35 (14,3)
<b>Gorączka neutropeniczna</b>	<b>każdy</b>	26,9 miesięcy	[28]	0/47 (0)
<b>Granulocytopenia</b>	<b>3/4</b>	45 miesięcy [43,1; 46,9]	[19]	3/56 (5)
	<b>1/2</b>	45 miesięcy [43,1; 46,9]	[19]	19/56 (34)
<b>Anemia</b>	<b>3/4</b>	45 miesięcy [43,1; 46,9]	[19]	█
	<b>3/4</b>	44 miesiące [12; 101]	[22]	2/35 (5,7)
	<b>1/2</b>	45 miesięcy [43,1; 46,9]	[19]	3/56 (5)
	<b>1/2</b>	44 miesiące [12; 101]	[22]	10/35 (28,6)
<b>Trombocytopenia</b>	<b>3/4</b>	45 miesięcy [43,1; 46,9]	[19]	0/56 (0)
	<b>3/4</b>	44 miesiące [12; 101]	[22]	1/35 (2,9)
	<b>1/2</b>	45 miesięcy [43,1; 46,9]	[19]	2/56 (4)
	<b>1/2</b>	44 miesiące [12; 101]	[22]	5/35 (14,3)
<b>Podniesienie poziomu aminotransferazy alaninowej</b>	<b>3/4</b>	45 miesięcy [43,1; 46,9]	[19]	1/56 (2)
	<b>1/2</b>	45 miesięcy [43,1; 46,9]	[19]	2/56 (4)
<b>Niedociśnienie</b>	<b>3/4</b>	45 miesięcy [43,1; 46,9]	[19]	0/56 (0)
	<b>1/2</b>	45 miesięcy [43,1; 46,9]	[19]	2/56 (4)

Analiza kliniczna produktu leczniczego Glivec® (imatinib) w porównaniu do placebo lub obserwacji (braku leczenia adjuwantowego) w terapii adjuwantowej dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia KIT (CD 117)-dodatnich nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST). Przegląd systematyczny badań klinicznych.



<b>Hipoglikemia</b>	<b>3/4</b>	45 miesięcy [43,1; 46,9]	[19]	0/56 (0)
	<b>1/2</b>	45 miesięcy [43,1; 46,9]	[19]	1/56 (2)
<b>Leukopenia</b>	<b>każdy</b>	109 tygodni [0; 150]	[34]	25/64 (39,1)
	<b>3/4</b>	109 tygodni [0; 150]	[34]	3/64 (4,7)
	<b>3/4</b>	44 miesiące [12; 101]	[22]	3/35 (8,6)
<b>Złe samopoczucie</b>	<b>1/2</b>	44 miesiące [12; 101]	[22]	11/35 (31,4)
	<b>każdy</b>	109 tygodni [0; 150]	[34]	20/64 (31,3)
<b>Skurcze mięśni</b>	<b>3/4</b>	109 tygodni [0; 150]	[34]	1/64 (1,6)
	<b>każdy</b>	109 tygodni [0; 150]	[34]	16/64 (25)
<b>Hipofosfatemia</b>	<b>3/4</b>	109 tygodni [0; 150]	[34]	0/64 (0)
	<b>3/4</b>	109 tygodni [0; 150]	[32]	4/64 (6)
<b>Konieczność redukcji dawki z powodu nadmiernej toksyczności leczenia</b>			[24]	23/106 (22)
			[22]	3/35 (8,6)
			[19]	3/56 (5)
<b>Przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych</b>			[34]	9/64 (14,1)
<b>Zgon z powodu zastosowanego leczenia</b>			[27], [28]	0/47 (0)

Wyniki przepisano z publikacji referencyjnych [19], [22], [24], [27]-[28], [30]-[31], [32],[34].

Działania niepożądane jakiegokolwiek stopnia nasilenia raportowano u wszystkich pacjentów biorących udział w badaniu [32], [34]. Do najczęściej występujących działań niepożądanych bez względu na stopień nasilenia należały: obrzęk (55%) [24], obrzęk powieki (48,4%) [34]; (44%) [32], zmęczenie (43%) [24], nudności (42%; [24]; (39,1%) [32], [34], biegunka (42%) [24]; (32,8%) [34], neutropenia (40,6%) [34]; (38%) [32], leukopenia (39,1%) [34], obrzęk okołoczodołowy (37,5%) [34], wysypka (37,5%) [32], [34], obrzęk twarzy (35,9%) [32], [34]. Większość raportowanych działań niepożądanych występowała w stopniu nasilenia łagodnym do umiarkowanego (stopień 1/2).

Podsumowując w populacji pacjentów z wysokim lub pośrednim ryzykiem nawrotu poddanych zabiegowi całkowitej resekcji nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego i leczonych imatynibem w terapii adjuwantowej najczęściej zgłaszano występowanie: obrzęków, zaburzeń ze strony układu pokarmowego oraz zaburzeń dotyczących układu krwionośnego i skóry.

#### **5.2.4. Profil bezpieczeństwa imatynibu w populacji pacjentów po zabiegu usunięcia nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego w oparciu o opisy przypadków**

Pierwszy z opisów przypadków dotyczył pacjentki, u której przeprowadzono zabieg całkowitego usunięcia pierwotnego, KIT-dodatniego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego, a następnie zastosowano imatynib podawany doustnie w dawce 400 mg na dobę. Po dwóch miesiącach od rozpoczęcia leczenia dawka została zmniejszona do 300 mg na dobę z powodu złuszczonego się zapalenia skóry, które objęło kończyny dolne i górne oraz zmęczenia, braku apetytu i depresji. Powyższe działania niepożądane doprowadziły do konieczności przerwania leczenia adjuwantowego imatynibem po 3 miesiącach od rozpoczęcia terapii [46].

W drugim z opisów przypadków pacjent, u którego przeprowadzono zabieg usunięcia pierwotnego, KIT-dodatniego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego został poddany leczeniu imatynibem w dawce 300 mg dwa razy na dobę. Po miesiącu terapii pacjent doświadczył obrzęku powiek prowadzącego do konieczności zmniejszenia dawki leku do 200 mg dwa razy na dobę [45].

W trzecim z badań zaprezentowano opis przypadków dwóch pacjentów, u których przeprowadzono zabieg usunięcia KIT-dodatniego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego. Pacjenci zostali poddani leczeniu adjuwantowemu imatynibem w dawce 300-400 mg na dobę. Podczas zastosowanej terapii pierwszy z chorych doświadczył nudności i obrzęku okołoczodołowego o umiarkowanym stopniu nasilenia, natomiast u drugiego pacjenta raportowano obrzęk twarzy [47].

### **5.2.5. Podsumowanie wyników dotyczących profilu bezpieczeństwa stosowania imatynibu w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów po zabiegu usunięcia KIT (CD 117)-dodatnich nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST)**

Na podstawie wyników uzyskanych w badaniu klinicznym III fazy [1]-[7] można zaobserwować, że spośród działań niepożądanych towarzyszących zastosowaniu leczenia adjuwantowego imatynibem w populacji pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu całkowitej resekcji nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego najczęściej występowały: zaburzenia ze strony układu pokarmowego, zmęczenie, anemia i obrzęki (okołoczołowy i obwodowy). Zastosowanie imatynibu zwiększało istotnie statystycznie ryzyko wystąpienia następujących działań niepożądanych (bez względu na stopień nasilenia): biegunka, anemia, nudności, obrzęk okołoczołowy, wymioty, obrzęk obwodowy, skurcze mięśni, neutropenia, hipokaliemia, nasilone łzawienie, obrzęk twarzy, utrudnione przełykanie i ból gardłowo-krtaniowy, jak również ryzyko wystąpienia działań niepożądanych prowadzących do konieczności zmiany dawki/przerwania leczenia, przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych oraz przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych/komplikacji [6], [7]. Imatynib w leczeniu adjuwantowym zmniejszał istotnie statystycznie w porównaniu z placebo ryzyko przerwania leczenia ogółem oraz przerwania leczenia z powodu nawrotu choroby. Nie obserwowano natomiast różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych stopnia 3/4/5 jak również wszystkich działań niepożądanych stopnia 3/4/5 [6], [7].

Wyniki randomizowanego badania III fazy przeprowadzonego w populacji pacjentów po zabiegu całkowitej resekcji nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego o wysokim ryzyku nawrotu wskazują, iż wydłużenie czasu trwania leczenia adjuwantowego imatynibem z 12 do 36 miesięcy prowadzi do istotnego zwiększenia ryzyka wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych o stopniu nasilenia 3/4 oraz ryzyka przerwania leczenia niespowodowanego nawrotem choroby. Nie obserwowano natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy zastosowaniem imatynibu przez 12 i 36 miesięcy w odniesieniu do ryzyka wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych stopnia 3/4 (do których należały: anemia, biegunka, obrzęk okołoczołowy, zmęczenie, nudności, leukopenia, skurcze mięśni podniesiony poziom dehydrogenazy mleczanowej, podniesiony poziom kreatyniny we krwi, obrzęki nóg) [8], [10], [11], [13], [14], [15], [16].

Pomimo identyfikacji randomizowanych badań klinicznych, w których porównywano zastosowanie imatynibu podawanego przez 12 miesięcy z placebo [1]-[7] oraz imatynibu podawanego przez 12 lub

36 miesięcy [8]-[18] przeprowadzenie porównania pośredniego pomiędzy zastosowaniem imatinibu w terapii adjuwantowej przez okres 36 miesięcy w porównaniu z placebo, z wykorzystaniem leczenia imatinibem przez okres 12 miesięcy jako wspólnego komparatora jest przeciwwskazane. Wynika to z faktu, iż nie zidentyfikowano wystarczająco homogenicznych badań klinicznych do przeprowadzenia takiego porównania (szczegółowy opis badań potencjalnie przydatnych do przeprowadzenia porównania pośredniego opisano w Aneksie – patrz rozdz. 13.5). W związku z powyższym przeprowadzenie pośredniego porównania jest obecnie niemożliwe.

W badaniach nierandomizowanych przeprowadzonych w populacji pacjentów po zabiegu całkowitej resekcji nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego o wysokim ryzyku nawrotu wykazano, iż większość pacjentów doświadczała działań niepożądanych bez względu na stopień nasilenia podczas trwania terapii adjuwantowej imatinibem. Podobnie jak w badaniach randomizowanych do najczęściej występujących działań niepożądanych bez względu na stopień nasilenia należały: obrzęki, zmęczenie, nudności, biegunka, neutropenia, leukopenia, wysypka, a większość raportowanych działań niepożądanych występowała w stopniu łagodnym i umiarkowanym [19]-[21], [22], [24]-[26], [30]-[31], [32]-[34], [27]-[29]. Doniesienia pochodzące z praktyki klinicznej (opisy przypadków) wskazują, iż działania niepożądane prowadzące do konieczności zmiany dawki leku lub przerwania prowadzonej terapii dotyczą występowania zmian skórnych i obrzęków pojawiających się podczas stosowania terapii adjuwantowej w analizowanym schorzeniu [45], [46], [47].

Należy podkreślić, iż autorzy badań włączonych do oceny bezpieczeństwa podkreślali, że toksyczność leczenia imatinibem w terapii adjuwantowej po zabiegu całkowitej resekcji nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego była bardzo zbliżona do tej obserwowanej w badaniach przeprowadzonych w populacji chorych z przewlekłą białaczką szpikową oraz z nieoperacyjnym/przerzutowym GIST.



## 6. Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa

W celu uzupełnienia oceny bezpieczeństwa imatynibu przedstawiono wyniki dotyczące występowania działań niepożądanych, zamieszczone w innych doniesieniach naukowych oraz w badaniach niespełniających kryteriów włączenia do analizy klinicznej.

Ponadto, w celu szerszego określenia profilu bezpieczeństwa imatynibu, w niniejszym opracowaniu przedstawiono również dane z raportów o działaniach niepożądanych, zbieranych i publikowanych przez:

- Europejską Agencję ds. Leków (EMA),
- Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA),
- *Health Canada*,
- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb*,
- *Thompson Micromedex®*.

Ponadto analizę profilu bezpieczeństwa uzupełniono o dane pochodzące z pierwotnych badań klinicznych, w których imatynib stosowany był w leczeniu neoadjuwantowym, po którym przeprowadzono resekcję guza i wprowadzano imatynib w leczeniu adjuwantowym w populacji pacjentów z nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego [64], [65] oraz o wyniki oceny profilu bezpieczeństwa stosowania imatynibu w leczeniu adjuwantowym pacjentów z niezdefiniowanym ryzykiem nawrotu po zabiegu całkowitej resekcji nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego [1]-[7].

### 6.1. Dane z Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz raportów o działaniach niepożądanych

#### **Dane z *European Medicines Agency (EMA)* - Charakterystyka Produktu Leczniczego [53]**

Pacjenci w zaawansowanym stadium nowotworów złośliwych mogą mieć szereg objawów, których związek z działaniami niepożądanymi jest trudny do ustalenia ze względu na różnorodność objawów związanych z chorobą podstawową, jej postępowaniem i jednoczesnym przyjmowaniem licznych produktów leczniczych.

Ogólny profil bezpieczeństwa leku imatynib w leczeniu nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego został przedstawiony w Charakterystyce Produktu Leczniczego Glivec® [53]. Ocena profilu bezpieczeństwa opisana w Charakterystyce Produktu Leczniczego Glivec® przedstawiona została w oparciu o główne badania rejestracyjne. W badaniach klinicznych z przewlekłą białaczką szpikową (CML) przerwanie leczenia ze względu na wystąpienie działań niepożądanych leku odnotowano u 2,4% pacjentów z nowo rozpoznaną chorobą, u 4% pacjentów w późnym okresie fazy przewlekłej, u których terapia interferonem okazała się nieskuteczna, u 4% pacjentów w fazie akceleracji choroby po niepowodzeniu terapii interferonem oraz u 5% pacjentów z przełomem blastycznym po niepowodzeniu terapii interferonem. W badaniach klinicznych dotyczących GIST nieoperacyjnego lub przerzutowego leczenie przerwano u 4% pacjentów z powodu wystąpienia działań niepożądanych związanych z lekiem. Poza dwoma wyjątkami działania niepożądane były podobne we wszystkich wskazaniach. U pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową obserwowano więcej przypadków mielosupresji, niż u pacjentów z GIST (co jest prawdopodobnie związane z chorobą podstawową). W badaniu z udziałem pacjentów z nieoperacyjnymi i (lub) z przerzutami GIST u 7 chorych (5%) wystąpiły działania niepożądane w 3 lub 4 stopniu nasilenia według CTC (ang. *Common Toxicity Criteria*) w postaci: krwawienia z przewodu pokarmowego (3 pacjentów) oraz krwawienia wewnątrz guza (3 pacjentów) lub obydwu rodzajów krwawień (1 pacjent). We wszystkich badaniach często obserwowano powierzchowne obrzęki opisywane głównie jako obrzęki wokół oczu i obrzęki kończyn dolnych. Jednakże rzadko były one ciężkie i ustępowały po podaniu diuretyków, innych środków wspomagających, lub po zmniejszeniu dawki produktu leczniczego Glivec®.

Po podaniu imatynibu w skojarzeniu z chemioterapią w dużych dawkach u pacjentów z Ph+ ALL obserwowano przemijające działanie uszkodzające wątrobę w postaci podwyższonej aktywności aminotransferaz i hiperbilirubinemii.

Różnorodne działania niepożądane, takie jak: wysięk opłucnowy, wodobrzusze, obrzęk płuc i gwałtowne zwiększenie masy ciała w obecności lub bez obecności obrzęków powierzchniowych można ogólnie opisać jako „zatrzymanie płynów”. Działania te najczęściej ustępują po tymczasowym odstawieniu produktu leczniczego Glivec® oraz podaniu diuretyków i innych środków pomocniczych.

Jednak niektóre z wyżej wymienionych działań niepożądanych mogą być poważne, lub stanowić bezpośrednie zagrożenie dla życia - opisano kilka przypadków zgonów pacjentów w przełomie blastycznym, spowodowanych wysiękiem opłucnowym, zastoinową niewydolnością serca i niewydolnością nerek. W badaniach klinicznych u pacjentów pediatrycznych nie stwierdzono szczególnych działań niepożądanych.

Poniżej przedstawiono częstość występowania poszczególnych działań niepożądanych, raportowanych w badaniach klinicznych sklasyfikowanych według częstości występowania. Kategorie częstości określone są zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ); częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane przedstawiono według częstości ich występowania, zaczynając od najczęstszych.

**Tabela 27. Działania niepożądane zgłoszone w badaniach rejestracyjnych produktu leczniczego Glivec® (imatynib) [53].**

<b>Działania niepożądane</b>	
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>	
Niezbyt często	Zakażenia wirusem <i>Herpes zoster</i> , <i>Herpes simplex</i> , zapalenie nosogardła, zapalenie płuc <sup>1</sup> , zapalenie zatok, zapalenie tkanki łącznej, zapalenia górnych dróg oddechowych, grypa, zapalenia układu moczowego, zapalenie żołądka i jelit, posocznica
Rzadko	Zakażenia grzybicze
<b>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</b>	
Rzadko	Zespół rozpadu guza
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>	
Bardzo często	Neutropenia, trombocytopenia, niedokrwistość
Często	Pancytopenia, neutropenia z gorączką
Niezbyt często	Trombocytoza, limfopenia, zahamowanie czynności szpiku kostnego, eozynofilia, powiększenie węzłów chłonnych
Rzadko	Niedokrwistość hemolityczna
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	
Często	Jadłowstręt
Niezbyt często	Hipokaliemia, zwiększony apetyt, hipofosfatemia, zmniejszony apetyt, odwodnienie, dna, hiperurikemia, hiperkalcemia, hiperglikemia, hiponatremia
Rzadko	Hiperkaliemia, hipomagnezemia
<b>Zaburzenia psychiczne</b>	
Często	Bezsenna
Niezbyt często	Depresja, osłabienie popędu płciowego, lęk
Rzadko	Stan splątania
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	
Bardzo często	Ból głowy <sup>2</sup>
Często	Zawroty głowy, parestezje, zaburzenia smaku, niedoczulica
Niezbyt często	Migrena, senność, omdlenia, neuropatia obwodowa, zaburzenia pamięci, rwa kulszowa, zespół niespokojnych nóg, drżenie, krwotok mózgowy
Rzadko	Zwiększenie ciśnienia śródczaszkowego, drgawki, zapalenie nerwu

Analiza kliniczna produktu leczniczego Glivec® (imatinib) w porównaniu do placebo lub obserwacji (braku leczenia adjuwantowego) w terapii adjuwantowej dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia KIT (CD 117)-dodatnich nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST). Przegląd systematyczny badań klinicznych.



	wzrokowego
<b>Zaburzenia oka</b>	
Często	Obrzęk powiek, nasilone łzawienie, krwotok spojówkowy, zapalenie spojówek, suchość oka, nieostre widzenie
Niezbyt często	Podrażnienie oka, ból oka, obrzęk oczodołu, krwotok twardówkowy, krwotok z siatkówki, zapalenie powiek, obrzęk plamki
Rzadko	Zaćma, jaskra, tarcza zastoinowa
<b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>	
Niezbyt często	Zawroty głowy, szum uszny, utrata słuchu
<b>Zaburzenia serca</b>	
Niezbyt często	Kołatania, częstoskurcz, zastoinowa niewydolność serca <sup>3</sup> , obrzęk płuc
Rzadko	Niemiarowość, migotanie przedsionków, zatrzymanie serca, zawał mięśnia sercowego, dławica piersiowa, wysięk osierdziowy
<b>Zaburzenia naczyniowe<sup>4</sup></b>	
Często	Zaczerwienie twarzy, krwotok
Niezbyt często	Nadciśnienie, krwaki, zimne palce nóg i rąk, niedociśnienie, zespół Raynauda
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	
Często	Duszności, krwawienie z nosa, kaszel
Niezbyt często	Wysięk opłucnowy <sup>5</sup> , ból gardła i krtani, zapalenie gardła
Rzadko	Ból związany z zapaleniem opłucnej, zwłóknienie płuc, nadciśnienie płucne, krwotok płucny
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	
Bardzo często	Nudności, biegunka, wymioty, niestrawność, ból brzucha <sup>6</sup>
Często	Wzdęcia, rozdęcie brzucha, refluks żołądkowo-przełykowy, zaparcie, suchość jamy ustnej, zapalenie żołądka
Niezbyt często	Zapalenie jamy ustnej, owrzodzenie jamy ustnej, krwotok z przewodu pokarmowego <sup>7</sup> , odbijanie się, smołowate stolce, zapalenie przełyku, wodobrzusze, wrzód żołądka, krwawe wymioty, zapalenie warg, dysfagia, zapalenie trzustki
Rzadko	Zapalenie okrężnicy, niedrożność jelita, stan zapalny jelita grubego
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>	
Często	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
Niezbyt często	Hiperbilirubinemia, zapalenie wątroby, żółtaczka
Rzadko	Niewydolność wątroby <sup>8</sup> , martwica wątroby
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	
Bardzo często	Obrzęk okołoczodołowy, zapalenie skóry/wypryski/wysypka
Często	Świąd, obrzęk twarzy, sucha skóra, rumień, łysienie, poty nocne, reakcja nadwrażliwości na światło
Niezbyt często	Wysypka krostkowa, siniaki, nasilone pocenie, pokrzywka, wylew krwawy podskórny, wzmożona tendencja do występowania siniaków, skąpe owłosienie, odbarwienie skóry, złuszczające zapalenie skóry, łamliwość paznokci, zapalenie mieszków włosowych, wybroczyny, łuszczyca, plamica, nadmierna pigmentacja skóry, wysypki pęcherzowe
Rzadko	Ostra dermataza z gorączką i neutrofilią (zespół Sweeta),

	przebarwienia paznokci, obrzęk naczyńrochowy, wysypka pęcherzykowa, rumień wielopostaciowy, leukoklastyczne zapalenie naczyń, zespół Stevensa-Johnsona, ostra uogólniona osutka krostkowa (ang. AGEP - <i>acute generalised exanthematous pustulosis</i> )
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	
Bardzo często	Skurcze mięśni, bóle mięśniowo-szkieletowe w tym bóle mięśni, bóle stawów i bóle kości <sup>9</sup>
Często	Obrzęk stawów
Niezbyt często	Sztynność stawów i mięśni
Rzadko	Oslabienie mięśni, zapalenie stawów, rabdomioliza/miopatia
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>	
Niezbyt często	Ból nerki, krwiomocz, ostra niewydolność nerek, częste oddawanie moczu
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>	
Niezbyt często	Ginekomastia, zaburzenia erekcji, krwotok miesięczkowy, nieregularna menstruacja, zaburzenia seksualne, ból brodawek sutkowych, powiększenie piersi, obrzęk moszny
Rzadko	Krwotoczne ciało żółte/krwotoczna torbiel jajnika
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	
Bardzo często	Zatrzymanie płynów i obrzęk, uczucie zmęczenia
Często	Oslabienie, gorączka, obrzęk tkanki podskórnej, dreszcze, zesztynienie mięśni
Niezbyt często	Ból klatki piersiowej, złe samopoczucie
<b>Badania diagnostyczne</b>	
Bardzo często	Zwiększenie masy ciała
Często	Zmniejszenie masy ciała
Niezbyt często	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi, zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi
Rzadko	Zwiększenie aktywności amylazy we krwi

<sup>1</sup> Zapalenie płuc zgłaszano najczęściej u pacjentów z CML po transformacji oraz u pacjentów z GIST.

<sup>2</sup> Ból głowy występował najczęściej u pacjentów z GIST.

<sup>3</sup> W analizie pacjento-lat, zdarzenia niepożądane ze strony serca, w tym zastoinowa niewydolność serca były częściej obserwowane u pacjentów z CML po transformacji niż u pacjentów z CML w fazie przewlekłej.

<sup>4</sup> Zaczerwienienia twarzy występowały najczęściej u pacjentów z GIST, a krwawienie (krwiak, krwotok) było najczęściej obserwowane u pacjentów z GIST oraz u pacjentów z CML po transformacji (CML-AP i CML-BC).

<sup>5</sup> Wyсіek opłucnowy zgłaszano częściej u pacjentów z GIST oraz u pacjentów z CML po transformacji (CML-AP i CML-BC) niż u pacjentów z CML w fazie przewlekłej.

<sup>6+7</sup> Ból brzucha i krwotok z przewodu pokarmowego były najczęściej obserwowane u pacjentów z GIST.

<sup>8</sup> Zgłoszono kilka przypadków niewydolności wątroby i martwicy wątroby zakończonych zgonem.

<sup>9</sup> Bóle mięśniowo-szkieletowe i związane z nimi działania niepożądane występowały częściej u pacjentów z CML w porównaniu z pacjentami z GIST.

Analiza kliniczna produktu leczniczego Glivec® (imatinib) w porównaniu do placebo lub obserwacji (braku leczenia adjuwantowego) w terapii adjuwantowej dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia KIT (CD 117)-dodatnich nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST). Przegląd systematyczny badań klinicznych.



Poniżej przedstawiono różne działania niepożądane, zgłaszane w związku ze stosowaniem produktu leczniczego Glivec® w okresie po wprowadzeniu do obrotu. Należą do nich pojedyncze doniesienia spontaniczne, jak również poważne działania niepożądane z nadal trwających badań, programów z rozszerzonym dostępem, badań farmakologii klinicznej i badań eksploracyjnych w niezarejestrowanych wskazaniach. Ponieważ działania te zgłaszano w populacji o nieokreślonej liczebności, oszacowanie ich częstości lub ustalenie związku przyczynowo-skutkowego z narażeniem na imatinib nie zawsze jest możliwe.

**Tabela 28. Działania niepożądane związane ze stosowaniem imatinibu, zgłaszane po wprowadzeniu produktu leczniczego Glivec® (imatinib) do obrotu [53].**

<b>Działania niepożądane</b>	
<b>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</b>	
Częstość nieznana	Krwotok z guza/martwica guza
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>	
Częstość nieznana	Wstrząs anafilaktyczny
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	
Częstość nieznana	Obrzęk mózgu
<b>Zaburzenia oka</b>	
Częstość nieznana	Krwotok do ciała szklanego
<b>Zaburzenia serca</b>	
Częstość nieznana	Zapalenie osierdzia, tamponada serca
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>	
Częstość nieznana	Zakrzepica/zator
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	
Częstość nieznana	Ostra niewydolność oddechowa <sup>1</sup> , śródmiąższowa choroba płuc
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	
Częstość nieznana	Niedrożność jelita, perforacja w obrębie układu pokarmowego, zapalenie uchyłka
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	
Częstość nieznana	Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa
Częstość nieznana	Rogowacenie liszajowate, liszaj płaski
Częstość nieznana	Martwica toksyczno-rozplywna naskórka
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	
Częstość nieznana	Jałowa martwica głowy kości udowej/martwica głowy kości udowej
Częstość nieznana	Opóźnienie wzrostu u dzieci

<sup>1</sup> Przypadki zgonu zgłaszano u pacjentów z chorobą zaawansowaną, ciężkimi zakażeniami, znaczną neutropenią i innymi poważnymi chorobami współistniejącymi.

### **Streszczenie Europejskiego Publicznego Sprawozdania Oceniającego EPAR dla ogółu społeczeństwa dotyczącego produktu leczniczego Glivec® [54]**

Najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem preparatu Glivec® (obserwowane u więcej niż 1 pacjenta na 10) to: przyrost masy ciała, neutropenia (obniżona liczba krwinek białych zwalczających infekcje), małopłytkowość (obniżona liczba płytek), niedokrwistość (obniżona liczba krwinek czerwonych), bóle głowy, nudności (mdłości), wymioty, biegunka, niestrawność, bóle brzucha, obrzęki (zatrzymanie płynów), wysypka, skurcze mięśni, bóle mięśni i stawów i uczucie zmęczenia.

Preparatu Glivec® nie należy podawać osobom, u których może występować nadwrażliwość (uczulenie) na imatynib lub którykolwiek składnik preparatu.

### **Raport oceniający Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) dotyczący produktu leczniczego Glivec® [55]**

Profil bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Glivec® w populacji pacjentów po zabiegu resekcji guza jest podobny do tego obserwowanego w populacji pacjentów z zaawansowanym (przerzutowym/ nieoperacyjnym) nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego (nie obserwowano wystąpienia nieprzewidzianych działań niepożądanych). W randomizowanym badaniu klinicznym oceniającym efektywność leczenia adjuwantowego w populacji pacjentów z nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego, ryzyko wystąpienia poważnych działań niepożądanych w grupie przyjmującej imatynib w porównaniu do placebo wynosiła odpowiednio 30,9% vs 18%. Większość poważnych działań ( $\geq 3$  stopnia nasilenia) niepożądanych dotyczyła układu pokarmowego oraz spadku liczby neutrofilii, powyższe działania ustępowały po zastosowaniu leczenia zachowawczego. Większość działań niepożądanych występowała podczas pierwszych 3 miesięcy terapii; profil bezpieczeństwa leczenia adjuwantowego imatynibem był akceptowalny w okresie 12-miesięcznej terapii. W grupie stosującej imatynib nie raportowano przypadków zgonów związanych z nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego, jednakże podczas okresu obserwacji dwóch chorych zmarło z powodu innego typu nowotworu (płuc i odbytu). Większy niż początkowo zakładano odsetek pacjentów przerwał terapię w grupie przyjmującej imatynib (17%) niż placebo (3%). Ryzyko zgonu było podobne w obu grupach.

**Informacje z *Food and Drug Administration (FDA): GLEEVEC (imatinib mesylate) tablets for oral use; highlights of prescribing information 2008 [57], 2011 [58]***

Do najczęstszych działań niepożądanych występujących z częstością  $\geq 10\%$  w populacji ogólnej podczas stosowania produktu leczniczego Glivec® (imatinib) należały: obrzęk, nudności, wymioty, skurcze mięśni, bóle mięśniowo-szkieletowe, biegunka, wysypka, zmęczenie oraz ból brzucha. W populacji pacjentów z zaawansowanym (przerzutowym/ nieoperacyjnym) nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego do najczęściej występujących działań niepożądanych towarzyszących stosowaniu produktu leczniczego Glivec® w dawce 400 mg lub 800 mg na dobę raportowanych w badaniach klinicznych III fazy należały: obrzęk, zmęczenie, nudności, ból brzucha, biegunka, wysypka, wymioty, bóle mięśni, anemia i jadłowstręt. Prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych jakiegokolwiek stopnia nasilenia, jak również poważnych działań niepożądanych ( $\geq 3$  stopnia nasilenia) było zbliżone w grupach stosujących imatinib w dawce 400 mg i 800 mg na dobę. Jedynie prawdopodobieństwo wystąpienia obrzęku było wyższe w grupie przyjmującej wyższą dawkę leku (800 mg).

Wyniki dotyczące ryzyka wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych raportowanych podczas stosowania produktu leczniczego Glivec® w leczeniu adjuwantowym po zabiegu resekcji nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego przedstawione w raporcie FDA oparte zostały o wyniki randomizowanego badania III fazy (ACOSOG-Z9001) włączonego do niniejszej analizy klinicznej [1]-[7]. Powyższe wyniki włączono do oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji (rozdział 6.2.1.).

Poniżej przedstawiono zagrożenia i przeciwwskazania związane ze stosowaniem produktu leczniczego Glivec® (imatinib):

- stosowanie produktu leczniczego Glivec® w okresie ciąży może mieć potencjalnie szkodliwy wpływ na rozwój płodu,
- lek może powodować obrzęki i w sporadycznych wypadkach poważne zatrzymanie płynów w organizmie,
- zastosowanie produktu leczniczego Glivec® jest związane z ryzykiem wystąpienia anemii, neutropenii, i trombocytopenii,
- wśród chorych przyjmujących produkt leczniczy Glivec® sporadycznie raportowano przypadki wystąpienia poważnej, zastoinowej niewydolności serca oraz zaburzenia czynności lewej komory serca (większość pacjentów, u których obserwowano powyższe działania niepożądane była w podeszłym wieku i znajdowała się w grupie ryzyka wystąpienia chorób serca),
- stosowanie produktu leczniczego Glivec® może prowadzić do uszkodzenia wątroby, w sporadycznych przypadkach może to być poważne uszkodzenie,



- w badaniach klinicznych, w których stosowano Glivec® obserwowano przypadki wystąpienia krwotoku, w populacji pacjentów z nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego źródłem krwawienia może być przewód pokarmowy,
- stosowanie produktu leczniczego Glivec® może prowadzić do podrażnienia przewodu pokarmowego,
- w grupie pacjentów z zespołem hipereozynofilowym i zajęciem serca rozpoczęcie terapii produktem leczniczym Glivec® może prowadzić do wstrząsu kardiogenego/zaburzenia czynności lewej komory serca,
- terapia produktem leczniczym Glivec® może prowadzić do wystąpienia reakcji skórnych, m. in. rumienia wielopostaciowego oraz zespołu Stevensa-Johnsona,
- w czasie leczenia produktem leczniczym Glivec® donoszono o klinicznych przypadkach niedoczynności tarczycy, występujących u pacjentów po usunięciu gruczołu tarczowego, którym zastępczo podawano lewotyroksynę,
- donoszono o przypadkach opóźnienia wzrostu u otrzymujących produkt leczniczy Glivec® dzieci i młodzieży przed okresem dojrzewania; długoterminowe skutki leczenia imatynibem na wzrost u dzieci nie są znane,
- w czasie leczenia produktem leczniczym Glivec®, donoszono o klinicznych przypadkach zespołu rozpadu guza, prowadzących w pojedynczych przypadkach do zgonu.

**Informacje z *Food and Drug Administration (FDA): Novartis Gleevec® / (imatinib mesylate) 100mg, 400mg tablets Adjuvant GIST Accelerated Approval Commitments [56]***

Ocena profilu bezpieczeństwa produktu leczniczego Glivec® opiera się na licznych badaniach klinicznych przeprowadzonych w różnych wskazaniach oraz działaniach niepożądanych zgłaszanych po wprowadzeniu leku do obrotu. Produkt leczniczy Glivec® jest dobrze tolerowany przez większość przyjmujących go pacjentów. Ocena bezpieczeństwa terapii adjuwantowej produktem leczniczym Glivec® przeprowadzona w populacji pacjentów po zabiegu resekcji nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego była zbliżona do oceny bezpieczeństwa przeprowadzonej w innych wskazaniach i nie wykazała występowania nowych, nieprzewidzianych działań niepożądanych. W badaniu klinicznym III fazy ACOSOG-Z9001 [1]-[7] dotyczącym porównania produktu leczniczego Glivec® z placebo większość pacjentów w obydwu grupach doświadczyła co najmniej jednego działania niepożądanego, natomiast poważne działania niepożądane ( $\geq 3$  stopnia nasilenia) występowały u odpowiednio 104 (31%) oraz 63 (18%) chorych. W odniesieniu do poszczególnych działań niepożądanych ich częstotliwość występowania w stopniu nasilenia  $\geq 3$  była niska i wynosiła maksymalnie 3,3%. Zaburzenia dotyczące układu pokarmowego (m.in.: ból brzucha, wzdęcia,

biegunka, nudności, wymioty) były najczęściej notowanymi działaniami niepożądanymi w obydwu grupach i dotyczyły 90% pacjentów w grupie przyjmującej imatinib i 70% w grupie placebo. Ich występowanie wydaje się być związane z zabiegiem resekcji przeprowadzonym w obrębie układu pokarmowego.

W okresie leczenia i obserwacji zmarło 5 pacjentów z grupy przyjmującej produkt leczniczy Glivec® oraz 8 chorych z grupy placebo. Zgon związany z nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego wystąpił u 5 chorych otrzymujących placebo, w grupie imatinibu nie obserwowano takiego przypadku. Badacze nie zaobserwowali związku pomiędzy zgonem a zastosowanym leczeniem. Dane pochodzące z bazy *Adverse Event Expedited Reporting System* (AdEERS) wskazują, że odsetek pacjentów, u których raportowano co najmniej jedno działanie niepożądane był porównywalny pomiędzy grupami (30 chorych w grupie przyjmującej produkt leczniczy Glivec® oraz 29 chorych w grupie placebo). Zaburzenia dotyczące układu pokarmowego były najczęściej raportowanymi działaniami niepożądanymi w obydwu grupach (10 chorych w grupie przyjmującej produkt leczniczy Glivec® oraz 9 chorych w grupie placebo). W odniesieniu do 18 pacjentów z grupy badanej i 14 z grupy kontrolnej występujące działania niepożądane zostały sklasyfikowane przez badaczy jako potencjalnie związane z zastosowanym leczeniem. Przerwanie terapii z powodu występujących działań niepożądanych (głównie obrzęk, zaburzenia ze strony układu pokarmowego, zmęczenie, anemia, wysypka) raportowano u 57 chorych przyjmujących produkt leczniczy Glivec® i 11 pacjentów z grupy placebo.

**Informacje z *Health Canada* z 21 września 2006 [60], [62] oraz *Food and Drug Administration* z 19 października 2006 [59]**

W odpowiedzi na artykuł opublikowany na stronach *Nature Medicine* [169] dotyczący 10 przypadków występowania poważnej, zastoinowej niewydolności serca oraz zaburzenia czynności lewej komory serca podczas terapii produktem leczniczym Glivec®, Podmiot Odpowiedzialny (Novartis) przedstawił szczegółowe informacje dotyczące tego doniesienia. Wszyscy pacjenci, u których wystąpiły wspomniane wyżej zaburzenia zostali zakwalifikowani jako chorzy z I klasą niewydolności krążenia według NYHA oraz prawidłową frakcją wyrzutową lewej komory przed rozpoczęciem leczenia produktem Glivec®. Jednakże u większości chorych zdiagnozowano czynniki predysponujące do wystąpienia zaburzeń pracy serca, do których należały: nadciśnienie, cukrzyca oraz choroba wieńcowa. Po dokładnej weryfikacji wszystkich dostępnych danych pochodzących z prób klinicznych oraz doniesień wykazano pojedyncze przypadki (<1%) występowania poważnej, zastoinowej niewydolności serca oraz zaburzenia czynności lewej komory serca podczas terapii produktem leczniczym Glivec®. W związku z powyższym pacjenci z rozpoznaną chorobą serca lub czynnikami

ryzyka niewydolności serca powinni być uważnie monitorowani, natomiast chorzy z objawami odpowiadającymi niewydolności serca wymagają oceny lekarskiej i leczenia. W grupie pacjentów z podwyższonym ryzykiem chorób serca i osób w podeszłym wieku zaleca się przeprowadzenie oceny frakcji wyrzutowej lewej komory przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Glivec®. Powyższa informacja została umieszczona w Charakterystyce Produktu Leczniczego Glivec®. W ulotce dla pacjenta zamieszczono ostrzeżenia dotyczące stosowania produktu Glivec® u pacjentów z cukrzycą, nadciśnieniem lub chorobami serca. Podmiot Odpowiedzialny zobowiązuje się do dalszego monitoringu i informowania o jakichkolwiek nowych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Glivec®.

### **Informacje z *Health Canada* z 10 grudnia 2009 [61]**

Na stronach *Health Canada* przedstawiono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Glivec® oparte o wyniki badania ACOSOG-Z9001 [1]-[7]. Produkt leczniczy Glivec® stosowany w leczeniu adjuwantowym jest dobrze tolerowany przez większość pacjentów, po zabiegu usunięcia nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego. Większość pacjentów w grupach przyjmujących Glivec® lub placebo doświadczyło co najmniej jednego działania niepożądanego. Najczęstsze działania niepożądane były zbliżone do tych raportowanych w innych wskazaniach i obejmowały: biegunkę, zmęczenie, nudności, obrzęk, anemię, wysypkę oraz ból brzucha. W analizowanej populacji nie wykazano występowania nowych, nieprzewidzianych działań niepożądanych.

W oparciu o zintegrowaną bazę danych dotyczących bezpieczeństwa produktu leczniczego Glivec® przedstawiono podsumowanie dotyczące poważnych ostrzeżeń i przeciwwskazań związanych z zastosowaniem produktu leczniczego Glivec®:

- wśród chorych przyjmujących produkt leczniczy Glivec® sporadycznie raportowano przypadki wystąpienia poważnej, zastoinowej niewydolności serca oraz redukcji frakcji wyrzutowej lewej komory serca,
- sporadycznie raportowano przypadki wystąpienia rabdomiolizy (uszkodzenie tkanki mięśniowej poprzecznie prążkowanej),
- obserwowano przypadki wystąpienia poważnego krwotoku,
- lek może powodować zatrzymanie płynów w organizmie,
- stosowanie produktu leczniczego Glivec® może prowadzić do uszkodzenia wątroby, w sporadycznych przypadkach zakończonego zgonem,

Analiza kliniczna produktu leczniczego Glivec® (imatinib) w porównaniu do placebo lub obserwacji (braku leczenia adjuwantowego) w terapii adjuwantowej dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia KIT (CD 117)-dodatnich nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST). Przegląd systematyczny badań klinicznych.



- stosowanie produktu leczniczego Glivec® może prowadzić do perforacji przewodu pokarmowego, w sporadycznych przypadkach zakończonej zgonem.

### **Informacje z Health Canada z października 2003 [63]**

Na stronach *Health Canada* przedstawiono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Glivec® w terapii przewlekłej białaczki szpikowej. Do działań niepożądanych występujących często ( $\geq 10\%$ ) bez względu na stopień nasilenia należą: zatrzymanie płynów w organizmie (obrzęki powierzchniowe i inne), nudności, skurcze mięśni, ból mięśniowo szkieletowy, wysypka, zmęczenie, biegunka, ból głowy, ból stawów, ból brzucha, ból mięśni, zapalenie nosogardzieli, krwotok, dyspepsja, wymioty, ból gardłowo-krtaniowy, zawroty głowy, kaszel, infekcje górnych dróg oddechowych, gorączka, zwiększenie masy ciała, bezsenność, depresja, zaparcia, uszkodzenie wątroby, dreszcze, niepokój, duszności, świąd, objawy grypopodobne, nocne poty, jadłowstręt, nadmierna potliwość, łysienie, spadek masy ciała, astenia, suchość w ustach, zapalenie błon śluzowych. Do działań niepożądanych występujących z częstotliwością  $< 1\%$  w stopniu średnim lub poważnym zaliczono: wysięk opłucnowy, wysięk doosierdziowy, obrzęk płucny, wysięk do jamy brzusznej, obrzęki powierzchniowe. W rzadkich przypadkach ( $< 0,1\%$ ) obserwowano występowanie poważnych działań niepożądanych: zwłóknienie płuc, śródmiąższowe zapalenie płuc, rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, nekroza wątroby, cytolityczne i cholestatyczne zapalenie wątroby, poważne zatrzymanie płynów, zgon.

### **Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb*, *Thompson Micromedex*®**

Na stronach internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych ([www.urpl.gov.pl](http://www.urpl.gov.pl)), *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* ([www.lareb.nl](http://www.lareb.nl)) oraz *Thompson Micromedex*® ([www.micromedex.com](http://www.micromedex.com)) nie odnaleziono informacji w zakresie działań niepożądanych związanych z zastosowaniem leczenia imatinibem pacjentów po zabiegu usunięcia nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego.

## **6.2. Inne doniesienia naukowe**

Dodatkową ocenę profilu bezpieczeństwa stosowania leku imatinib uzupełniono również o dane pochodzące z badania [1]-[7] dotyczącego zastosowania imatinibu w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów po zabiegu usunięcia KIT (CD 117)-dodatnich nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego raportowane dla populacji ogólnej włączonej do badania (populacja z

niezdefiniowanym ryzykiem nawrotu). Ponadto analizę profilu bezpieczeństwa uzupełniono o dane pochodzące z pierwotnych badań klinicznych, w których imatynib stosowany był w leczeniu neoadjuwantowym, po którym przeprowadzono resekcję guza i wprowadzano imatynib w leczeniu adjuwantowym w populacji pacjentów z nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego [64], [65].

### **6.2.1. Profil bezpieczeństwa imatynibu w porównaniu do placebo w populacji pacjentów z niezdefiniowanym ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego w oparciu o wyniki randomizowanego badania klinicznego**

W populacji pacjentów z niezdefiniowanym ryzykiem nawrotu odsetek pacjentów, którzy przyjęli średnio mniejszą niż zaplanowano w protokole dawkę preparatu był wyższy w grupie przyjmującej imatynib (18%) niż w grupie placebo (4%). Średnia dobowa dawka imatynibu wynosiła  $381 \pm 41$  mg w porównaniu z  $397 \pm 20$  mg placebo. Mediana stosowania preparatu wynosiła 11,1 miesiący w grupie imatynibu oraz 11,5 miesiąca w grupie kontrolnej. Czas trwania leczenia adjuwantowego imatynibem wynosił odpowiednio: 0-1 miesiąc (6,5% pacjentów), 3-6 miesięcy (14,5% pacjentów), 6-9 miesięcy (9,2% pacjentów), 9-11 miesięcy (52,5% pacjentów) [5]. W poniższej tabeli zaprezentowano również wyniki oceny profilu bezpieczeństwa dotyczącego badania [1]-[7], opisane w raporcie FDA [58].

#### **6.2.1.1. Wystąpienie poszczególnych działań niepożądanych w zależności od stopnia nasilenia**

Ocenę istotności statystycznej różnic pomiędzy grupami przeprowadzono dla działań niepożądanych  $\geq 3$  stopnia, ze względu na fakt, iż działania niepożądane niższego stopnia nie były przyczyną jakichkolwiek modyfikacji w zastosowanym leczeniu i należą do działań niepożądanych o łagodnym lub umiarkowanym stopniu nasilenia.

**Tabela 29. Analiza profilu bezpieczeństwa imatinibu stosowanego w terapii adjuwantowej w porównaniu z placebo u dorosłych pacjentów po zabiegu całkowitego usunięcia pierwotnego, KIT-dodatniego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego (GIST); (subpopulacja z niezdefiniowanym ryzykiem nawrotu) - liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane o stopniu nasilenia 1-4 [1], [5], [58]#.**

Analizowany parametr	Stopień nasilenia	Ref.	Grupa badana: imatinib n/N (%)	Grupa kontrolna: placebo n/N (%)	RR/ Peto OR [CI 95%]*	Wartość p *	NNH [CI 95%]*
Neutropenia	1	[1]	23/337 (6)	11/345 (3)			
	2		26/337 (7)	8/345 (2)			
	3		7/337 (2)	3/345 (<1)	RR=2,39 [0,68; 8,43]	>0,05	-
	4		5/337 (1)	1/345 (<1)	RR=5,12 [0,60; 43,58]	0,13	-
	każdy	[5], [58]#	54/337 (16)	21/345 (6,1)	<b>RR=2,63 [1,63; 4,26]</b>	<b>&lt; 0,0001</b>	<b>11 [7; 19]</b>
	≥3		11/337 (3,3)	3/345 (0,9)	<b>RR=3,75 [1,06;13,34]</b>	<b>0,041</b>	<b>42 [21; 331]</b>
Zmęczenie	1	[1]	117/337 (33)	134/345 (39)			
	2		20/337 (5)	51/345 (15)			
	3		5/337 (1)	4/345 (1)	RR=1,28 [0,35; 4,72]	0,71	-
	4		2/337 (<1)	0/345 (0)	Peto OR=7,59 [0,47; 121,60]	0,15	-
	każdy	[5], [58]#	192/337 (57)	141/345 (40,9)	<b>RR=1,39 [1,19; 1,63]</b>	<b>&lt; 0,0001</b>	<b>7 [5; 12]</b>
	≥3		7/337 (2,1)	4/345 (1,2)	RR=1,79 [0,53; 6,06]	0,35	-
Zapalenie skóry	1	[1]	54/337 (15)	75/345 (22)			
	2		15/337 (4)	32/345 (9)			
	3		11/337 (3)	0/345 (0)	<b>Peto OR=7,80 [2,37;25,65]</b>	<b>0,0007</b>	<b>31 [18; 55]</b>

6.2.1. Profil bezpieczeństwa imatynibu w porównaniu do placebo w populacji pacjentów z niezdefiniowanym ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego w oparciu o wyniki randomizowanego badania klinicznego



	<b>4</b>		0/337 (0)	0/345 (0)	-	-	-
<b>Ból brzucha</b>	<b>1</b>	[1]	61/337 (17)	64/345 (18)			
	<b>2</b>		25/337 (7)	10/345 (2)			
	<b>3</b>		12/337 (3)	6/345 (1)	RR=2,05 [0,78; 5,39]	0,15	-
	<b>4</b>		0/337 (0)	0/345 (0)	-	-	-
	<b>każdy</b>	[5], [58]#	71/337 (21,1)	77/345 (22,3)	RR=0,94 [0,71; 1,26]	0,69	-
	<b>≥3</b>		10/337 (3)	5/345 (1,4)	RR=2,05 [0,71; 5,93]	0,19	-
<b>Nudności</b>	<b>1</b>	[1]	78/337 (22)	144/345 (42)			
	<b>2</b>		14/337 (4)	27/345 (8)			
	<b>3</b>		8/337 (2)	4/345 (1)	RR=2,05 [0,62; 6,74]	0,24	-
	<b>4</b>		0/337 (0)	0/345 (0)	-	-	-
	<b>każdy</b>	[5], [58]#	179/337 (53,1)	96/345 (27,8)	<b>RR=1,91 [1,57; 2,33]</b>	<b>&lt; 0,0001</b>	<b>4 [4; 6]</b>
	<b>≥3</b>		8/337 (2,4)	4/345 (1,2)	RR=2,05 [0,62; 6,74]	0,24	-
<b>Wymioty</b>	<b>1</b>	[1]	37/337 (10)	60/345 (17)			
	<b>2</b>		9/337 (2)	18/345 (5)			
	<b>3</b>		8/337 (2)	2/345 (<1)	RR=4,09 [0,88; 19,14]	0,07	-
	<b>4</b>		0/337 (0)	0/345 (0)	-	-	-
	<b>każdy</b>	[5], [58]#	86/337 (25,5)	48/345 (13,9)	<b>RR=1,83 [1,33; 2,52]</b>	<b>0,0002</b>	<b>9 [6; 18]</b>
	<b>≥3</b>		8/337 (2,4)	2/345 (0,6)	RR=4,09 [0,88; 19,14]	0,07	-
<b>Biegunka</b>	<b>1</b>	[1]	79/337 (22)	147/345 (43)			
	<b>2</b>		17/337 (4)	42/345 (12)			

	<b>3</b>		10/337 (2)	5/345 (1)	RR=2,05 [0,71; 5,93]	0,19	-
	<b>4</b>		0/337 (0)	0/345 (0)	-	-	-
	<b>każdy</b>	[5], [58] #	200/337 (59,3)	10/345 (3)	<b>RR=20,47</b> <b>[11,05; 37,95]</b>	<b>&lt; 0,0001</b>	<b>2 [2; 2]</b>
	<b>≥3</b>		99/337 (29,3)	5/345 (1,4)	<b>RR=20,27</b> <b>[8,36; 49,15]</b>	<b>&lt; 0,0001</b>	<b>4 [4; 5]</b>
<b>Podniesienie poziomu ALT</b>	<b>1</b>	[1]	38/337 (11)	42/345 (12)			
	<b>2</b>		9/337 (2)	6/345 (1)			
	<b>3</b>		7/337 (2)	0/345 (0)	<b>Peto OR=7,70</b> <b>[1,74; 34,12]</b>	<b>0,007</b>	<b>49</b> <b>[24; 104]</b>
	<b>4</b>	2/337 (<1)	0/345 (0)	Peto OR=7,59 [0,47; 121,60]	0,15	-	
	<b>każdy</b>	[5], [58]#	56/337 (16,6)	45/345 (13)	RR=1,27 [0,89; 1,83]	0,19	-
	<b>≥3</b>		9/337 (2,7)	0/345 (0)	<b>Peto OR=7,75</b> <b>[2,08; 28,85]</b>	<b>0,002</b>	<b>38 [21; 71]</b>
<b>Podniesienie poziomu AST</b>	<b>1</b>	[1]	31/337 (9)	27/345 (7)			
	<b>2</b>		4/337 (1)	3/345 (<1)			
	<b>3</b>		4/337 (1)	0/345 (0)	<b>Peto OR=7,63</b> <b>[1,07;54,44]</b>	<b>0,042</b>	<b>85</b> <b>[34; 1290]</b>
	<b>4</b>	3/337 (<1)	0/345 (0)	Peto OR=7,61 [0,79; 73,43]	0,08	-	
	<b>każdy</b>	[5], [58]#	41/337 (12,2)	26/345 (7,5)	<b>RR=1,61[1,01; 2,58]</b>	<b>0,045</b>	<b>22</b> <b>[11; 619]</b>
	<b>≥3</b>		7/337 (2,1)	0/345 (0)	<b>Peto OR=7,70</b> <b>[1,74;34,12]</b>	<b>0,007</b>	<b>49</b> <b>[24; 104]</b>



6.2.1. Profil bezpieczeństwa imatynibu w porównaniu do placebo w populacji pacjentów z niezdefiniowanym ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego w oparciu o wyniki randomizowanego badania klinicznego



<b>Obrzęk</b>	<b>1</b>	[1]	220/337 (65)	96/345 (28)			
	<b>2</b>		32/337 (9)	5/345 (1)			
	<b>3</b>		7/337 (2)	1/345 (<1)	RR=7,17 [0,89; 57,93]	0,065	-
	<b>4</b>		0/337 (0)	0/345 (0)	-	-	-
	<b>każdy</b>	[5], [58]#	90/337 (26,7)	51/345 (14,8)	<b>RR=1,81 [1,33; 2,46]</b>	<b>0,0002</b>	<b>9 [6; 17]</b>
	<b>≥3</b>		1/337 (0,3)	0/345 (0)	Peto OR=7,57 [0,15; 381,43]	0,31	-
<b>Hiperglikemia</b>	<b>1</b>	[1]	27/337 (8)	34/345 (9)			
	<b>2</b>		9/337 (2)	6/345 (1)			
	<b>3</b>		2/337 (<1)	7/345 (2)	RR=0,29 [0,06; 1,40]	0,12	-
	<b>4</b>		0/337 (0)	0/345 (0)	-	-	-
	<b>każdy</b>	[5], [58]#	33/337 (9,8)	38/345 (11,3)	RR=0,89 [0,57; 1,38]	0,60	-
	<b>≥3</b>		2/337 (0,6)	6/345 (1,7)	RR=0,34 [0,07; 1,68]	0,19	-
<b>Hipokaliemia</b>	<b>1</b>	[1]	28/337 (8)	9/345 (2)			
	<b>2</b>		0/337 (0)	1/345 (<1)			
	<b>3</b>		4/337 (1)	3/345 (<1)	RR=1,36 [0,31; 6,05]	0,68	-
	<b>4</b>		0/337 (0)	0/345 (0)	-	-	-
	<b>każdy</b>	[5], [58]#	24/337 (7,1)	7/345 (2,0)	<b>RR=3,51 [1,53; 8,04]</b>	<b>0,003</b>	<b>20 [12; 49]</b>
	<b>≥3</b>		3/337 (0,9)	2/345 (0,6)	RR=1,54 [0,26; 9,13]	0,64	-
<b>Omdlenia</b>	<b>1</b>	[1]	1/337 (<1)	1/345 (<1)			
	<b>2</b>		0/337 (0)	0/345 (0)			

	<b>3</b>		4/337 (1)	0/345 (0)	<b>Peto OR=7,63 [1,07; 54,44]</b>	<b>0,042</b>	<b>85 [34; 1290]</b>
	<b>4</b>		0/337 (0)	0/345 (0)	-	-	-
<b>Duszność</b>	<b>1</b>	[1]	13/337 (3)	16/345 (4)			
	<b>2</b>		1/337 (1)	5/345 (1)			
	<b>3</b>		4/337 (1)	2/345 (<1)	RR=2,05 [0,38; 11,10]	0,41	-
	<b>4</b>		0/337 (0)	0/345 (0)	-	-	-
<b>Obrzęk okołoczołowy</b>	<b>każdy</b>	[5], [58]#	159/337 (47,2)	50/345 (14,5)	<b>RR=3,26 [2,46; 4,31]</b>	<b>&lt; 0,0001</b>	<b>4 [3; 4]</b>
	<b>≥3</b>		4/337 (1,2)	0/345 (0)	<b>Peto OR=7,63 [1,07; 54,44]</b>	<b>0,042</b>	<b>85 [34; 1290]</b>
<b>Anemia</b>	<b>każdy</b>	[5], [58]#	158/337 (46,9)	93/345 (27)	<b>RR=1,74 [1,41; 2,14]</b>	<b>&lt; 0,0001</b>	<b>6 [4; 8]</b>
	<b>≥3</b>		2/337 (0,6)	0/345 (0)	Peto OR=7,59 [0,47; 121,60]	0,15	-
<b>Złuszczająca się wysypka</b>	<b>każdy</b>	[5], [58]#	88/337 (26,1)	44/345 (12,8)	<b>RR=2,05 [1,47; 2,85]</b>	<b>&lt; 0,0001</b>	<b>8 [6; 14]</b>
	<b>≥3</b>		9/337 (2,7)	0/345 (0)	<b>Peto OR=7,75 [2,08; 28,85]</b>	<b>0,002</b>	<b>38 [21; 71]</b>
<b>Ból głowy</b>	<b>każdy</b>	[5], [58]#	65/337 (19,3)	70/345 (20,3)	RR=0,95 [0,70; 1,29]	0,74	-
	<b>≥3</b>		2/337 (0,6)	0/345 (0)	Peto OR=7,59 [0,47; 121,60]	0,15	-
<b>Dyspepsja</b>	<b>każdy</b>	[5], [58]#	58/337 (17,2)	45/345 (13)	RR=1,32 [0,92; 1,89]	0,13	-
	<b>≥3</b>		3/337 (0,9)	0/345 (0)	Peto OR=7,61 [0,79; 73,43]	0,08	-
<b>Jadłowstręt</b>	<b>każdy</b>	[5], [58]#	57/337 (16,9)	30/345 (8,7)	<b>RR=1,95 [1,28; 2,95]</b>	<b>0,002</b>	<b>13 [8; 31]</b>

	≥3		1/337 (0,3)	0/345 (0)	Peto OR=7,57 [0,15; 381,43]	0,31	-
Zwiększenie masy ciała	każdy	[5], [58]#	57/337 (16,9)	40/345 (11,6)	<b>RR=1,46 [1,00; 2,12]</b>	<b>0,045</b>	<b>19 [10; 1362]</b>
	≥3		1/337 (0,3)	0/345 (0)	Peto OR=7,57 [0,15; 381,43]	0,31	-
Skurcze mięśni	każdy	[5], [58]#	55/337 (16,3)	11/345 (3,3)	<b>RR=5,12 [2,73; 9,61]</b>	<b>&lt; 0,0001</b>	<b>8 [6; 12]</b>
	≥3		0/337 (0)	0/345 (0)	-	-	-
Ból stawów	każdy	[5], [58]#	51/337 (15,1)	50/345 (14,5)	RR=1,04 [0,73; 1,50]	0,81	-
	≥3		0/337 (0)	1/345 (0,3)	Peto OR=0,14 [0,003; 6,98]	0,32	-
Leukopenia	każdy	[5], [58]#	49/337 (14,5)	15/345 (4,3)	<b>RR=3,34 [1,91; 5,85]</b>	<b>&lt; 0,0001</b>	<b>10 [7; 17]</b>
	≥3		2/337 (0,6)	1/345 (0,3)	RR=2,05 [0,19; 22,47]	0,56	-
Zaparcia	każdy	[5], [58]#	43/337 (12,8)	61/345 (17,7)	RR=0,72 [0,50; 1,03]	0,08	-
	≥3		0/337 (0)	1/345 (0,3)	Peto OR=0,14 [0,003; 6,98]	0,32	-
Zawroty głowy	każdy	[5], [58]#	42/337 (12,5)	37/345 (10,7)	RR=1,16 [0,77; 1,76]	0,48	-
	≥3		0/337 (0)	1/345 (0,3)	Peto OR=0,14 [0,003; 6,98]	0,32	-
Ból mięśni	każdy	[5], [58]#	41/337 (12,2)	40/345 (11,6)	RR=1,05 [0,70; 1,58]	0,82	-
	≥3		0/337 (0)	1/345 (0,3)	Peto OR=0,14 [0,003; 6,98]	0,32	-
Podniesienie poziomu	każdy	[5], [58]#	39/337 (11,6)	20/345 (5,8)	<b>RR=2,00 [1,19; 3,35]</b>	<b>0,009</b>	<b>18 [10; 63]</b>

<b>kreatyniny we krwi</b>	<b>≥3</b>		0/337 (0)	1/345 (0,3)	Peto OR=0,14 [0,003; 6,98]	0,32	-
<b>Kaszel</b>	<b>każdy</b>	[5], [58]#	37/337 (11)	39/345 (11,3)	RR=0,97 [0,64; 1,48]	0,89	-
	<b>≥3</b>		0/337 (0)	0/345 (0)	-	-	-
<b>Świąd</b>	<b>każdy</b>	[5], [58]#	37/337 (11)	27/345 (7,8)	RR=1,40 [0,87; 2,25]	0,16	-
	<b>≥3</b>		3/337 (0,9)	0/345 (0)	Peto OR=7,61 [0,79; 73,43]	0,08	-
<b>Zmniejszenie masy ciała</b>	<b>każdy</b>	[5], [58]#	34/337 (10,1)	18/345 (5,2)	<b>RR=1,93 [1,11; 3,36]</b>	<b>0,019</b>	<b>21 [12; 110]</b>
	<b>≥3</b>		0/337 (0)	0/345 (0)	-	-	-
<b>Bezsenna</b>	<b>każdy</b>	[5], [58]#	33/337 (9,8)	25/345 (7,2)	RR=1,35 [0,82; 2,22]	0,24	-
	<b>≥3</b>		3/337 (0,9)	0/345 (0)	Peto OR=7,61 [0,79; 73,43]	0,08	-
<b>Nasilone łzawienie</b>	<b>każdy</b>	[5], [58]#	33/337 (9,8)	13/345 (3,8)	<b>RR=2,60 [1,39; 4,85]</b>	<b>0,003</b>	<b>17 [10; 43]</b>
	<b>≥3</b>		0/337 (0)	0/345 (0)	-	-	-
<b>Łysienie</b>	<b>każdy</b>	[5], [58]#	32/337 (9,5)	23/345 (6,7)	RR=1,42 [0,85; 2,38]	0,18	-
	<b>≥3</b>		0/337 (0)	0/345 (0)	-	-	-
<b>Wzdęcia</b>	<b>każdy</b>	[5], [58]#	30/337 (8,9)	33/345 (9,6)	RR=0,93 [0,58; 1,49]	0,77	-
	<b>≥3</b>		0/337 (0)	0/345 (0)	-	-	-
<b>Wysypka</b>	<b>każdy</b>	[5], [58]#	30/337 (8,9)	18/345 (5,2)	RR=1,71 [0,97; 3,00]	0,06	-
	<b>≥3</b>		3/337 (0,9)	0/345 (0)	Peto OR=7,61 [0,79; 73,43]	0,08	-
<b>Rozdęcie brzucha</b>	<b>każdy</b>	[5], [58]#	25/337 (7,4)	22/345 (6,4)	RR=1,16 [0,67; 2,02]	0,59	-

	≥3		1/337 (0,3)	1/345 (0,3)	RR=1,02 [0,06; 16,30]	0,99	-
Ból pleców	każdy	[5], [58]#	25/337 (7,4)	28/345 (8,1)	RR=0,91 [0,54; 1,53]	0,73	-
	≥3		2/337 (0,6)	0/345 (0)	Peto OR=7,59 [0,47; 121,60]	0,15	-
Ból w kończynach	każdy	[5], [58]#	25/337 (7,4)	25/345 (7,2)	RR=1,02 [0,60; 1,75]	0,93	-
	≥3		1/337 (0,3)	0/345 (0)	Peto OR=7,57 [0,15; 381,43]	0,31	-
Depresja	każdy	[5], [58]#	23/337 (6,8)	22/345 (6,4)	RR=1,07 [0,61; 1,88]	0,81	-
	≥3		3/337 (0,9)	2/345 (0,6)	RR=1,54 [0,26; 9,13]	0,64	-
Obrzęk twarzy	każdy	[5], [58]#	23/337 (6,8)	4/345 (1,2)	<b>RR=5,89 [2,06; 16,84]</b>	<b>0,001</b>	<b>18 [12; 34]</b>
	≥3		1/337 (0,3)	0/345 (0)	Peto OR=7,57 [0,15; 381,43]	0,31	-
Podwyższenie poziomu alkalicznej fosfatazy	każdy	[5], [58]#	22/337 (6,5)	26/345 (7,5)	RR=0,87 [0,50; 1,50]	0,61	-
	≥3		0/337 (0)	0/345 (0)	-	-	-
Suchość skóry	każdy	[5], [58]#	22/337 (6,5)	18/345 (5,2)	RR=1,25 [0,68; 2,29]	0,47	-
	≥3		0/337 (0)	0/345 (0)	-	-	-
Zaburzenia percepcji smakowej	każdy	[5], [58]#	22/337 (6,5)	10/345 (2,9)	<b>RR=2,25 [1,08; 4,68]</b>	<b>0,03</b>	<b>28 [15; 210]</b>
	≥3		0/337 (0)	0/345 (0)	-	-	-
Ból górnej części brzucha	każdy	[58]#	21/337 (6,2)	22/345 (6,4)	RR=0,98 [0,55; 1,74]	0,94	-
	≥3	[58]#	1/337 (0,3)	0/345 (0)	Peto OR=7,57 [0,15; 381,43]	0,31	-
Neuropatia obwodowa	każdy	[58]#	20/337 (5,9)	22/345 (6,4)	RR=0,93 [0,52; 1,67]	0,81	-
	≥3	[58]#	0/337 (0)	0/345 (0)	-	-	-
Hipokalcemia	każdy	[58]#	19/337 (5,6)	6/345 (1,7)	<b>RR=3,24 [1,31; 8,02]</b>	<b>0,011</b>	<b>26 [15; 87]</b>

	≥3	[58]#	1/337 (0,3)	0/345 (0)	Peto OR=7,57 [0,15; 381,43]	0,31	-
<b>Leukopenia</b>	każdy	[58]#	17/337 (5)	9/345 (2,6)	RR=1,93 [0,87; 4,28]	0,10	
	≥3	[58]#	1/337 (0,3)	0/345 (0)	Peto OR=7,57 [0,15; 381,43]	0,31	-
<b>Trombocytopenia</b>	każdy	[58]#	17/337 (5)	12/345 (3,5)	RR=1,45 [0,70; 2,99]	0,31	-
	≥3	[58]#	0/337 (0)	0/345 (0)	-	-	-
<b>Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej</b>	każdy	[58]#	17/337 (5)	6/345 (1,7)	<b>RR=2,90 [1,16; 7,27]</b>	<b>0,023</b>	<b>31 [16; 157]</b>
	≥3	[58]#	2/337 (0,6)	0/345 (0)	Peto OR=7,59 [0,47; 121,60]	0,15	-
<b>Infekcja górnych dróg oddechowych</b>	każdy	[58]#	17/337 (5)	12/345 (3,5)	RR=1,45 [0,70; 2,99]	0,31	-
	≥3	[58]#	0/337 (0)	0/345 (0)	-	-	-
<b>Zaburzenia widzenia</b>	każdy	[58]#	17/337 (5)	8/345 (2,3)	RR=2,18 [0,95; 4,97]	0,07	-
	≥3	[58]#	0/337 (0)	0/345 (0)	-	-	-

W przypadku nie wystąpienia określonego punktu końcowego w jednej z grup, wynik obliczano za pomocą Peto OR.

#liczbę pacjentów, u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane (n) obliczono na podstawie dostępnych w referencjach [5], [58] danych.

§ obliczono na podstawie dostępnych danych.

W populacji pacjentów z niezdefiniowanym ryzykiem nawrotu po zabiegu całkowitego usunięcia nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego przeprowadzono szeroką ocenę profilu bezpieczeństwa zastosowanej terapii, która wykazała, iż **następujące działania niepożądane (bez względu na stopień nasilenia) występowały istotnie statystycznie częściej w grupie stosującej imatynib w leczeniu adjuwantowym w porównaniu do grupy przyjmującej placebo**: neutropenia, zmęczenie, nudności, wymioty, biegunka, podniesienie poziomu AST, obrzęk, hipokaliemia, obrzęk okołoczołowy, anemia, złuszcząca się wysypka, podniesienie poziomu kreatyniny we krwi, zmniejszenie masy ciała, nasilone łzawienie, jadłowstręt, zwiększenie masy ciała, skurcze mięśni, leukopenia, obrzęk twarzy, zaburzenie percepcji smakowej, hipokalcemia, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej. Większość powyższych działań niepożądanych występowała w stopniu łagodnym do umiarkowanego (1-2). **Do poważnych działań niepożądanych w 3 stopniu nasilenia występujących istotnie statystycznie częściej w grupie przyjmującej imatynib w porównaniu z grupą stosującą placebo należały**: zapalenie skóry, podniesienie poziomu ALT i AST oraz omdlenia. **Działania niepożądane  $\geq 3$  stopnia nasilenia raportowane istotnie statystycznie częściej w grupie przyjmującej leczenie adjuwantowe obejmowały**: neutropenię, biegunkę, podniesienie poziomu ALT i AST, obrzęk okołoczołowy oraz złuszczącą się wysypkę [1], [5], [58].

Obliczone parametry NNH wskazują, iż w analizowanym okresie obserwacji, w populacji pacjentów po zabiegu całkowitego usunięcia nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego o niezdefiniowanym ryzyku nawrotu, zastosowanie imatynibu w leczeniu adjuwantowym zamiast placebo u:

- 11 chorych wiąże się z ryzykiem wystąpienia neutropenii bez względu na stopień nasilenia u jednego chorego,
- 7 chorych wiąże się z ryzykiem wystąpienia zmęczenia bez względu na stopień nasilenia u jednego chorego,
- 4 chorych wiąże się z ryzykiem wystąpienia nudności bez względu na stopień nasilenia u jednego chorego,
- 9 chorych wiąże się z ryzykiem wystąpienia wymiotów bez względu na stopień nasilenia u jednego chorego,
- 2 chorych wiąże się z ryzykiem wystąpienia biegunki bez względu na stopień nasilenia u jednego chorego,
- 22 chorych wiąże się z ryzykiem podniesienia poziomu AST bez względu na stopień nasilenia u jednego chorego,

- 9 chorych wiąże się z ryzykiem wystąpienia obrzęku bez względu na stopień nasilenia u jednego chorego,
- 20 chorych wiąże się z ryzykiem wystąpienia hipokaliemii bez względu na stopień nasilenia u jednego chorego,
- 4 chorych wiąże się z ryzykiem wystąpienia obrzęku okołoczołowego bez względu na stopień nasilenia u jednego chorego,
- 6 chorych wiąże się z ryzykiem wystąpienia anemii bez względu na stopień nasilenia u jednego chorego,
- 8 chorych wiąże się z ryzykiem wystąpienia złuszczonej się wysypki bez względu na stopień nasilenia u jednego chorego,
- 13 chorych wiąże się z ryzykiem wystąpienia jadłowstrętu bez względu na stopień nasilenia u jednego chorego,
- 19 chorych wiąże się z ryzykiem zwiększenia masy ciała bez względu na stopień nasilenia u jednego chorego,
- 8 chorych wiąże się z ryzykiem wystąpienia skurczów mięśni bez względu na stopień nasilenia u jednego chorego,
- 10 chorych wiąże się z ryzykiem wystąpienia leukopenii bez względu na stopień nasilenia u jednego chorego,
- 18 chorych wiąże się z ryzykiem podniesienia poziomu kreatyniny we krwi bez względu na stopień nasilenia u jednego chorego,
- 21 chorych wiąże się z ryzykiem zmniejszenia masy ciała bez względu na stopień nasilenia u jednego chorego,
- 17 chorych wiąże się z ryzykiem wystąpienia nasilonego łzawienia bez względu na stopień nasilenia u jednego chorego,
- 18 chorych wiąże się z ryzykiem wystąpienia obrzęku twarzy bez względu na stopień nasilenia u jednego chorego,
- 28 chorych wiąże się z ryzykiem wystąpienia zaburzeń percepcji smakowej bez względu na stopień nasilenia u jednego chorego,
- 26 chorych wiąże się z ryzykiem wystąpienia hipokalcemii bez względu na stopień nasilenia u jednego chorego,
- 31 chorych wiąże się z ryzykiem wystąpienia zapalenia jamy ustnej bez względu na stopień nasilenia u jednego chorego,
- 42 chorych wiąże się z ryzykiem wystąpienia neutropenii o stopniu nasilenia  $\geq 3$  u jednego chorego,
- 4 chorych wiąże się z ryzykiem wystąpienia biegunki o stopniu nasilenia  $\geq 3$  u jednego chorego,



- 38 chorych wiąże się z ryzykiem podniesienia poziomu ALT o stopniu nasilenia  $\geq 3$  u jednego chorego,
- 49 chorych wiąże się z ryzykiem podniesienia poziomu AST o stopniu nasilenia  $\geq 3$  u jednego chorego,
- 85 chorych wiąże się z ryzykiem wystąpienia obrzęku okołoczołowego o stopniu nasilenia  $\geq 3$  u jednego chorego,
- 38 chorych wiąże się z ryzykiem wystąpienia złuszczonej się wysypki o stopniu nasilenia  $\geq 3$  u jednego chorego,
- 31 chorych wiąże się z ryzykiem wystąpienia zapalenia skóry o stopniu nasilenia 3 u jednego chorego,
- 49 chorych wiąże się z ryzykiem podniesienia poziomu ALT o stopniu nasilenia 3 u jednego chorego,
- 85 chorych wiąże się z ryzykiem podniesienia poziomu AST o stopniu nasilenia 3 u jednego chorego,
- 85 chorych wiąże się z ryzykiem omdlenia o stopniu nasilenia 3 u jednego chorego.

W przypadku pozostałych analizowanych w tabeli powyżej działań niepożądanych nie wyjazono istotnych statystycznie różnic pomiędzy obiema grupami ( $p > 0,05$ ).

### 6.2.1.2. Wystąpienie jakichkolwiek działań niepożądanych w zależności od stopnia nasilenia

**Tabela 30. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane ogółem w zależności od stopnia nasilenia podczas stosowania imatynibu w terapii adjuwantowej w porównaniu z placebo zabiegu całkowitego usunięcia pierwotnego, KIT-dodatniego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego (GIST) (subpopulacja z niezdefiniowanym ryzykiem nawrotu) [1].**

Stopień nasilenia działania niepożądanego	Grupa badana: imatynib n/N (%)	Grupa kontrolna: placebo n/N (%)	RR [CI 95%]*	Wartość p *	NNH [CI 95%]*
1	81/337 (24)	101/345 (29)	0,82 [0,64; 1,06]	0,12	-
2	148/337 (44)	150/345 (43)	1,01 [0,85; 1,20]	0,91	-
1/2	229/337 (68)**	251/345 (73)**	0,93 [0,85; 1,03]	0,17	-
3	86/337 (26)	56/345 (16)	1,57 [1,16; 2,12]	<b>0,003</b>	<b>11 [7; 32]</b>
4	15/337 (4)	7/345 (2)	2,19 [0,91; 5,31]	0,08	-
3/4	104/337 (31)**	63/345 (18)**	1,69 [1,28; 2,22]	<b>0,0002</b>	<b>8 [6; 17]</b>
5	3/337 (1)	0/345 (0)	7,61 [0,79; 73,43]	0,08	-

\* obliczono na podstawie dostępnych danych. \*\* dane przepisane z referencji [1].

**Przeprowadzona analiza wykazała istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) wyższe ryzyko wystąpienia działań niepożądanych ogółem w 3 oraz 3/4 stopniu nasilenia ogółem w grupie stosującej terapię adjuwantową w porównaniu do placebo w populacji pacjentów z każdym ryzykiem nawrotu po zabiegu całkowitego usunięcia nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego [1].**

Obliczone parametry NNH wskazują, iż w analizowanym okresie obserwacji, w populacji pacjentów z niezdefiniowanym ryzykiem nawrotu po zabiegu całkowitego usunięcia nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego z zastosowaniem imatinibu w leczeniu adjuwantowym zamiast placebo u:

- 11 chorych wiąże się z ryzykiem wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych stopnia 3 u jednego chorego,
- 8 chorych wiąże się z ryzykiem wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych stopnia 3/4 u jednego chorego.

W przypadku pozostałych analizowanych w tabeli powyżej działań niepożądanych nie wyznaczono istotnych statystycznie różnic pomiędzy obiema grupami ( $p > 0,05$ ).

### 6.2.1.3. Wystąpienie działań niepożądanych wymagających zmiany schematu leczenia

**Tabela 31. Analiza profilu bezpieczeństwa imatinibu w terapii adjuwantowej w porównaniu z placebo, u dorosłych pacjentów po zabiegu całkowitego usunięcia pierwotnego, KIT-dodatniego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego (GIST); (subpopulacja z niezdefiniowanym ryzykiem nawrotu) - liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła konieczność zmiany schematu leczenia [1].**

Przerwanie terapii lub zmiana dawki	Grupa badana: imatinib n/N (%)	Grupa kontrolna: placebo n/N (%)	RR [CI 95%]*	Wartość p*	NNH [CI 95%]*
z jakiegokolwiek powodu	59/337 (16)	17/345 (5)	3,55 [2,12; 5,97]	<0,0001	8 [6; 13]
z powodu występujących działań niepożądanych	52/337 (15)	10/345 (3)	5,32 [2,75; 10,30]	<0,0001	8 [6; 12]

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

**Przerwanie zastosowanej terapii** wystąpiło u 184 (26%) pacjentów w obu grupach; **w grupie leczonej imatinibem zmiana schematu leczenia była istotnie statystycznie częściej spowodowana występowaniem działań niepożądanych** ( $p < 0,0001$ ), natomiast **w grupie**

6.2.1. Profil bezpieczeństwa imatynibu w porównaniu do placebo w populacji pacjentów z niezdefiniowanym ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego w oparciu o wyniki randomizowanego badania klinicznego



6.2.2. Profil bezpieczeństwa imatynibu w oparciu o wyniki badań klinicznych, w których imatynib stosowany był w leczeniu adjuwantowym poprzedzonym terapią neoadjuwantową

**stosującej placebo - nawrotem choroby ( $p < 0,0001$ ). Przerwanie zastosowanej terapii lub konieczność zmiany dawki zarówno z jakichkolwiek powodów, jak również z powodu występujących działań niepożądanych raportowano istotnie statystycznie częściej w grupie przyjmującej imatynib w porównaniu z placebo w populacji pacjentów z niezdefiniowanym ryzykiem nawrotu po zabiegu całkowitego usunięcia nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego [1].**

Obliczone parametry NNH wskazują, iż w analizowanym okresie obserwacji, w populacji pacjentów z niezdefiniowanym ryzykiem nawrotu po zabiegu całkowitego usunięcia nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego, zastosowanie imatynibu w leczeniu adjuwantowym zamiast placebo u:

- 8 chorych wiąże się z ryzykiem przerwania terapii lub zmiany dawki leku z jakiegokolwiek powodu u jednego chorego,
- 8 chorych wiąże się z ryzykiem przerwania terapii lub zmiany dawki leku z powodu występujących działań niepożądanych u jednego chorego.

#### **6.2.2. Profil bezpieczeństwa imatynibu w oparciu o wyniki badań klinicznych, w których imatynib stosowany był w leczeniu adjuwantowym poprzedzonym terapią neoadjuwantową**

##### **Eisenberg B. i wsp. 2009 [64]**

Nierandomizowane badanie kliniczne II fazy, w którym oceniano skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa zastosowania imatynibu w leczeniu neoadjuwantowym (przedoperacyjnym) z następującą 24-miesięczną kontynuacją terapii imatynibem w leczeniu adjuwantowym, po przeprowadzeniu zabiegu resekcji guza. Do próby włączono 52 chorych z pierwotnym i operacyjnym przerzutowym nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego. Imatynib stosowany był w dawce 600 mg na dobę.

Do działań niepożądanych w 4 stopniu nasilenia raportowanych w leczeniu adjuwantowym imatynibem pacjentów po zabiegu usunięcia nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego należały: jadłowstręt, przetoka tchawiczo-przełykowa, niedrożność jelit, wymioty, gorączka, hipoksja, zaburzenia płucne, obrzęk, hipokalcemia, podniesienie poziomu amylazy we krwi, anemia. Do działań niepożądanych w 5 stopniu nasilenia zaliczono: działania ogólnoustrojowe oraz udar krwotoczny.

Ryzyko wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych 3, 4 i 5 stopnia nasilenia wynosiło odpowiednio 29%, 16% i 4%.

### **McAuliffe J. i wsp. 2009 [65]**

Randomizowane badanie kliniczne II fazy, w którym oceniano skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa zastosowania imatynibu w leczeniu neoadjuwantowym (przedoperacyjnym) z następującą 24-miesięczną kontynuacją terapii imatynibem w leczeniu adjuwantowym, po przeprowadzeniu zabiegu resekcji guza. Pacjentów zrandomizowano do grup przyjmujących imatynib w leczeniu neoadjuwantowym przez okres 3, 5 i 7 dni. Do próby włączono 19 chorych z nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego, wobec których imatynib stosowany był w dawce 600 mg na dobę.

Do działań niepożądanych w 3 stopniu nasilenia raportowanych podczas leczenia adjuwantowego należały: obrzęk, nudności/wymioty, arytmia nadkomorowa, hipokalcemia, zawroty głowy, osłabienie pamięci, zmęczenie, jadłowstręt oraz krwawienie z pochwy. Jedynym działaniem niepożądanym, które wystąpiło w 4 stopniu nasilenia była anemia. Ogółem działania niepożądane w 3/4 stopniu nasilenia wystąpiły u 10 (52,6%) chorych, natomiast w 4 stopniu nasilenia - u 1 (5,3%) pacjenta.

### **6.3. Podsumowanie dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa stosowania imatynibu**

Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa leku imatynib została przeprowadzona w oparciu o informacje zawarte w: Charakterystyce Produktu Leczniczego Glivec® [53], streszczeniu EPAR dla ogółu społeczeństwa [54], raporcie CHMP [55], raportach dotyczących oceny bezpieczeństwa produktu leczniczego Glivec® przedstawionych na stronach międzynarodowych agencji do spraw leków [56], [57], [58], [61], [63] oraz doniesieniach o poważnych działaniach niepożądanych zgłaszanych podczas leczenia imatynibem [59], [60], [62]. Dodatkową ocenę profilu bezpieczeństwa uzupełniono również o dane pochodzące z dwóch prób klinicznych, w których imatynib stosowany był z leczeniu adjuwantowym w dawce wyższej (600 mg) od tej rozpatrywanej w niniejszej analizie (400 mg) [64], [65] oraz o wyniki oceny profilu bezpieczeństwa stosowania imatynibu w leczeniu adjuwantowym pacjentów po zabiegu całkowitej resekcji nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego o niezdefiniowanym ryzyku nawrotu [1]-[7].

Do najczęstszych działań niepożądanych towarzyszących stosowaniu produktu leczniczego Glivec® w leczeniu adjuwantowym należą: przyrost masy ciała, neutropenia, małopłytkowość, niedokrwistość, bóle głowy, nudności, wymioty, biegunka, niestrawność, bóle brzucha, obrzęki, wysypka, skurcze

mięśni, bóle mięśni i stawów i uczucie zmęczenia [53]. Podobne działania niepożądane raportowano w populacji pacjentów z zaawansowanym (przerzutowym/ nieoperacyjnym) nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego oraz przewlekłą białaczką szpikową. Profil bezpieczeństwa imatynibu stosowanego w leczeniu adjuwantowym pacjentów po zabiegu resekcji nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego nie odbiegał znacząco od tego raportowanego w populacji ogólnej chorych przyjmujących imatynib w jakimkolwiek wskazaniu. W leczeniu adjuwantowym imatynibem do najczęstszych działań niepożądanych raportowanych przez pacjentów należały zaburzenia ze strony układu pokarmowego (m.in. ból brzucha, wzdęcia, biegunka, nudności, wymioty), których występowanie wydaje się mieć związek z zabiegiem resekcji przeprowadzonym w obrębie układu pokarmowego.

W populacji pacjentów z zaawansowanym (przerzutowym/ nieoperacyjnym) nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego, u których stosowano imatynib w zakresie dawek 400-800 mg na dobę, prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych bez względu na stopień nasilenia jak również poważnych działań niepożądanych ( $\geq 3$  stopnia nasilenia) było zbliżone w grupach stosujących imatynib w dawce 400 mg i 800 mg na dobę. Imatynib w wyższej dawce zwiększał jedynie istotnie statystycznie ryzyko wystąpienia obrzęków ogółem. Zastosowanie produktu leczniczego Glivec<sup>®</sup> w populacji pacjentów wysokiego ryzyka wystąpienia zaburzeń sercowych wiąże się z pojedynczymi przypadkami występowania poważnej, zastoinowej niewydolności serca oraz zaburzenia czynności lewej komory [59], [60], [62].

Szeroka ocena profilu bezpieczeństwa przeprowadzona w populacji o niezdefiniowanym ryzyku nawrotu uczestniczącej w badaniu [1]-[7] wykazała ponadto, iż do działań niepożądanych istotnie statystycznie częściej występujących w grupie leczonej imatynibem w porównaniu do placebo zaliczono: zaburzenia ze strony układu krwionośnego (neutropenia, anemia, leukopenia), zmęczenie, zaburzenia ze strony układu pokarmowego, podniesienie poziomu AST, obrzęki, hipokaliemia, złuszcząca się wysypka, podniesienie poziomu kreatyniny we krwi, zmniejszenie masy ciała, nasilone łzawienie, jądłowstręt, zwiększenie masy ciała, skurcze mięśni. Należy zauważyć, iż większość powyższych działań niepożądanych występowała w stopniu łagodnym do umiarkowanego, a do poważnych działań niepożądanych raportowanych istotnie statystycznie częściej w grupie imatynibu niż w grupie placebo należały jedynie: zmiany skórne (zapalenie skóry, złuszcząca się wysypka), podniesienie poziomu ALT i AST, biegunka, neutropenia, obrzęk okołoczołowy oraz omdlenia. Ogółem działania niepożądane w 3 i 3/4 stopniu nasilenia występowały częściej w grupie chorych przyjmujących imatynib w porównaniu do placebo; zastosowanie terapii adjuwantowej zwiększało również ryzyko konieczności przerwania leczenia z jakiegokolwiek powodu lub z powodu nadmiernej toksyczności terapii [1]-[7].

Profil bezpieczeństwa terapii adjuwantowej imatynibem stosowanym w dawce 600 mg na dobę był dobry i porównywalny do tego raportowanego w odniesieniu do dawki 400 mg [65], jednakże u jednego pacjenta zanotowano udar krwotoczny, który zakwalifikowano jako związany z zastosowanym leczeniem i który doprowadził do zgonu [64].

**Podsumowując**, dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa potwierdziła, że imatynib jest dobrze tolerowany przez większość stosujących go pacjentów. Działania niepożądane, które często towarzyszą stosowaniu imatynibu, i do których należą m. in. obrzęki, zmęczenie, zaburzenia ze strony układu pokarmowego (nudności, biegunka) oraz zaburzenia ze strony układu krwionośnego (anemia, leukopenia) mają nasilenie od łagodnego do umiarkowanego i nie wymagają przerwania leczenia. Lek jest dobrze tolerowany w szerokim zakresie dawek 400-800 mg.

## 7. Opracowania wtórne

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych odnaleziono 7 opracowań wtórnych dotyczących oceny efektów klinicznych terapii adjuwantowej pacjentów po zabiegu usunięcia nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego [66]-[72]. Poniżej przedstawiono podsumowanie analizy opracowań wtórnych. Szczegółowe omówienie opracowań wtórnych włączonych do analizy przedstawione w Aneksie niniejszego opracowania (rozdział 13.10.).

W uwzględnionych opracowaniach wtórnych odnaleziono jedno randomizowane badanie III fazy dotyczące leczenia adjuwantowego imatynibem, w grupie pacjentów po zabiegu całkowitego usunięcia KIT-dodatniego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego [1]-[5]. Odszukano również 6 badań o niższej wiarygodności (badania kohortowe, badania II fazy) dotyczących zastosowania terapii adjuwantowej imatynibem w analizowanej populacji [19]-[21], [22], [23], [24]-[26], [27]-[29], [30]-[31] oraz 9 opisów przypadków [40], [41], [42], [43], [44], [45], [46], [47], [48]. Zidentyfikowano również 4 badania będące w toku [8]-[18], [49], [50], [51]-[52] (jedno z nich zostało już zakończone i jego wyniki przedstawiono w niniejszym opracowaniu [8]-[18]). Wszystkie badania zostały uwzględnione w niniejszej analizie klinicznej i wykorzystane do oceny skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa leku imatynib stosowanego w terapii adjuwantowej.

Autorzy zidentyfikowanych opracowań wtórnych opierają się głównie na wynikach randomizowanego badania III fazy [1]-[5], w którym wykazano istotne wydłużenie czasu przeżycia wolnego od nawrotu w grupie przyjmującej leczenie adjuwantowe imatynibem w porównaniu z placebo. Zastosowanie imatynibu przyniosło większe korzyści kliniczne w grupie chorych o wysokim lub pośrednim ryzykiem nawrotu. Profil bezpieczeństwa ocenianej interwencji był akceptowalny. Autorzy podkreślają jednak, iż powyższe badanie nie wykazało istotnej przewagi analizowanej interwencji nad placebo w odniesieniu do przeżycia całkowitego. Wyniki badań o niższej wiarygodności sugerują, iż wydłużenie leczenia adjuwantowego imatynibem ponad okres 12 miesięcy może przyczynić się do zmniejszenia ryzyka nawrotu u pacjentów poddanych resekcji nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego.

Niezbędne są dalsze badania, które pozwolą na określenie optymalnego czasu trwania leczenia adjuwantowego oraz oceny ewentualnego rozwoju oporności na imatynib. Pozwolą one również na weryfikację wpływu analizowanej interwencji na parametr przeżycia całkowitego w dłuższym okresie niż 12 miesięcy leczenia i obserwacji.

## 8. Dyskusja

Nowotwór podścieliskowy przewodu pokarmowego (ang. *Gastrointestinal Stromal Tumors*; GIST) należy do najczęściej występujących nowotworów mezenchymalnych przewodu pokarmowego [74]. Komórki, z których pochodzi GIST wywodzą się najprawdopodobniej z prekursorów komórek „rozrusznikowych” Cajala (odpowiedzialnych za ruch perystaltyczny jelit) i wykazują ekspresję genu receptora kinazy tyrozyny (*KIT*) [170], [174]. Produkt białkowy genu *KIT* jest receptorem błonowym o charakterze kinazy tyrozynowej, regulującym procesy wzrostu i różnicowania komórek [75]. Mutacje w genie *KIT* występujące w przebiegu GIST sprawiają, iż receptor staje się konstytutywnie aktywny bez względu na obecność agonistów tego receptora, co w efekcie prowadzi do zaburzenia procesów proliferacji komórek [75].

Imatinib jest inhibitorem przekazywania sygnału w komórce i poprzez wybiórcze wiązanie się z kinazami tyrozynowymi (do których należą między innymi KIT i PDGFRA, ang. *Platelet-Derived Growth Factor Receptor A*; receptor płytkopochodnego czynnika wzrostu, ulegające ekspresji w komórkach nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego) blokuje ścieżkę sygnałową, odpowiadającą za niekontrolowaną proliferację komórek nowotworowych [78]. **Imatinib jest lekiem o udowodnionej skuteczności w leczeniu zaawansowanych (nieresekcyjnych i/lub uogólnionych) nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego a ponadto został zarejestrowany do leczenia uzupełniającego dorosłych chorych ze znaczącym ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia KIT (CD 117)-dodatnich nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST)** [53].

W dniu 7 listopada 2001 produkt leczniczy Glivec® został dopuszczony do obrotu w Unii Europejskiej [54]. Od czasu zarejestrowania imatinibu w jego pierwszym wskazaniu ponad 10 lat temu lek okazał się skuteczny wobec szeregu nowotworów i jest zatwierdzony do stosowania klinicznego w ponad 110 krajach na całym świecie. **Imatinib w leczeniu adjuwantowym nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego jest lekiem, który uzyskał status leku sierocego** (jako że jest przeznaczony do stosowania w niewielkiej populacji), niemniej jednak został zarejestrowany z uwzględnieniem wyników randomizowanego badania klinicznego III fazy [1]-[7].

Zabieg resekcji guza jest podstawową formą leczenia pacjentów z operacyjnym, zlokalizowanym nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego [116]. Jednakże rokowania po zabiegu usunięcia nowotworu są mało korzystne ze względu na wysokie ryzyko nawrotu choroby. Statystycznie nawrót występuje u jednego na dwóch chorych po zabiegu całkowitej resekcji GIST [77]. W populacji



chorych z GIST wysokiego ryzyka (rozmiar guza >10 cm lub indeks mitotyczny >10/50 HPF) nawrót choroby obserwowany jest w okresie 2 lat od zabiegu usunięcia guza, a wskaźnik pięcioletniego przeżycia całkowitego wynosi 20% [178]. W populacji pacjentów wysokiego ryzyka zastosowanie jedynie zabiegu resekcji wiąże się z 85-90% ryzykiem nawrotu (obejmującym nawrót lokalny, pojawienie się przerzutów lub zgon) [116]. Pomimo całkowitego (radykałnego) usunięcia guza u wielu pacjentów w badaniu mikroskopowym obserwowane są dodatnie marginesy (obecność komórek nowotworowych w marginesach wycięcia chirurgicznego). **Zastosowanie terapii adjuwantowej ma na celu obniżenie ryzyka nawrotu i przedłużenie przeżycia chorych** [68].

Ocena ryzyka nawrotu w populacji pacjentów z nowotworami podścieliskowymi przewodu pokarmowego jest bardzo istotna i determinuje celowość leczenia adjuwantowego. Klasyfikacja ryzyka nawrotu opierała się pierwotnie na kryteriach stworzonych w roku 2002 przez *National Institutes of Health* (NIH) [167], uwzględniających jedynie wielkość oraz aktywność proliferacyjną guza. Zdefiniowanie kolejnego czynnika predykcyjnego, jakim jest lokalizacja guza doprowadziło do stworzenia w roku 2006 bardziej szczegółowego systemu klasyfikacji w oparciu o konsensus AJCC-NCCN-AFIP. Klasyfikacja AJCC-NCCN-AFIP (ang. *American Joint Committee on Cancer-National Comprehensive Cancer Network-Armed Forces Institute of Pathology*), która określa populację chorych włączonych do niniejszej analizy, opiera się na wielkości i aktywności proliferacyjnej guza oraz pierwotnej lokalizacji nowotworu w obrębie przewodu pokarmowego [166].

Zastosowanie efektywnej terapii adjuwantowej wydaje się niezwykle istotne w populacji pacjentów wysokiego ryzyka nawrotu choroby [77]. **Imatynib jest jak dotychczas jedynym lekiem wskazanym w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z istotnym (obejmującym zarówno wysokie, jak i pośrednie [69]) ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia KIT (CD 117)-dodatnich nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST)** [53].

Do niniejszej analizy włączono wyniki pochodzące z badań o wysokiej wiarygodności (badania randomizowane [1]-[7], [8]-[18]), jak również wyniki badań o średniej wiarygodności (badania nierandomizowane [19]-[21], [22], [23], [24]-[26], [27]-[29], [30]-[31], [32]-[34]), dotyczące leczenia adjuwantowego imatynibem w populacji pacjentów po zabiegu resekcji nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego o wysokim ryzyku nawrotu. Przedstawiono również wyniki badań o niskiej wiarygodności, do których zakwalifikowano opisy pojedynczych przypadków pacjentów [40]-[48] oraz badania, w których we włączonej populacji nie zdefiniowano ryzyka nawrotu choroby [35], [36], [37], [38]-[39].

W związku z odnalezieniem randomizowanych badań klinicznych, w których porównywano zastosowanie imatinibu podawanego przez 12 miesięcy z placebo [1]-[7] oraz imatinibu podawanego przez 12 lub 36 miesięcy [8]-[18] rozpatrywano możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego pomiędzy zastosowaniem imatinibu w terapii adjuwantowej przez okres 36 miesięcy w odniesieniu do placebo, z wykorzystaniem leczenia imatinibem przez okres 12 miesięcy jako wspólnego komparatora. Ostatecznie zrezygnowano z przeprowadzenia porównania pośredniego, ponieważ różnice między badaniami klinicznymi, potencjalnie przydatnymi do takiego porównania, były zbyt duże. Dotyczyły one głównie: różnic w czasie obserwacji, zdefiniowania populacji wysokiego ryzyka nawrotu (w badaniu [1]-[7] na podstawie klasyfikacji AJCC-NCCN-AFIP, a w badaniu [8]-[18] w oparciu o klasyfikację NIH), brak podania wyników dla poszczególnych punktów końcowych dla podobnego okresu obserwacji, różnice w metodyce badań, czy poziomu wiarygodności włączonych badań (patrz Aneks, szczegółowe zestawienie badań potencjalnie przydatnych do porównania pośredniego między analizowanymi opcjami terapeutycznymi).

Podstawą niniejszej analizy stały się wyniki randomizowanej próby klinicznej III fazy (ACOSOG Z9001), w której imatinib stosowany w leczeniu adjuwantowym porównywany był z grupą kontrolną przyjmującą placebo [1]-[7]. Pacjenci byli zrandomizowani w stosunku 1:1 do grupy badanej, otrzymującej leczenie adjuwantowe imatinibem podawanym doustnie w dawce 400 mg na dobę przez 12 miesięcy oraz grupy kontrolnej otrzymującej w tym czasie placebo. Badanie miało na celu wykazanie przewagi analizowanej interwencji nad placebo, a więc było badaniem typu *superiority*.

Populacja w próbie klinicznej ACOSOG Z9001, której wyniki stały się podstawą dla rejestracji produktu leczniczego Glivec® w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia KIT (CD 117)-dodatnich nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST), obejmowała chorych z niezdefiniowanym ryzykiem nawrotu choroby. Badanie zostało zaprojektowane w roku 2000, zanim jeszcze ocena ryzyka nawrotu okazała się istotna w planowaniu strategii leczenia pacjentów poddanych zabiegowi resekcji nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego. W związku z powyższym do próby klinicznej [1]-[7] włączono chorych z odpowiednio bardzo niskim (20,7%), niskim (25,0%), pośrednim (24,6%) oraz wysokim ryzykiem nawrotu (29,7%) według klasyfikacji AJCC-NCCN-AFIP (powyższa ocena grup ryzyka przeprowadzona została retrospektywnie). Jednakże, w odpowiedzi na zalecenie Europejskiej Agencji ds. Leków (ang. *European Medicines Agency*; EMA) producent leku podlegającego ocenie w badaniu ACOSOG Z9001 (firma Novartis Pharmaceuticals UK) przeprowadził retrospektywną analizę wyników w subpopulacjach pacjentów wyodrębnionych na podstawie ryzyka nawrotu. Powyższa ocena była możliwa ze względu na pobranie od pacjentów uczestniczących w próbie klinicznej [1]-[7] materiału histologicznego z

wyciętych tkanek. Analizę wyników przeprowadzono zarówno w oparciu o kryteria klasyfikacji ryzyka nawrotu z roku 2002 (NIH), jak i 2006 (AJCC-NCCN-AFIP). Z uwagi na fakt, iż przedmiotem niniejszej analizy jest ocena efektywności terapii adjuwantowej w populacji pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu resekcji nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego według kryteriów AJCC-NCCN-AFIP, zdecydowano o przedstawieniu wyników dla populacji zdefiniowanej według tego systemu klasyfikacji [6], [7].

Wyniki dotyczące subpopulacji pacjentów o wysokim ryzyku nawrotu pochodzące z badania ACOSOG Z9001 stały się podstawą oceny skuteczności leczenia adjuwantowego imatynibem chorych po resekcji pierwotnego, KIT-dodatniego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego, ze względu na fakt, iż mają najwyższą wiarygodność. Ponieważ rozpatrywana w niniejszej analizie subpopulacja pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu stanowiła zaledwie 29,7% populacji ogólnej włączonej do badania ACOSOG Z9001, wyniki dotyczące populacji ogólnej stanowiły jedynie uzupełnienie wyników uzyskanych w subpopulacji zgodnej z kryteriami włączenia do niniejszego raportu (chorzy o wysokim ryzyku nawrotu) [1]-[7].

**Populacja pacjentów w badaniach klinicznych włączonych do analizy dotyczących zastosowania leku imatynib w terapii adjuwantowej cechuje się wysoką reprezentatywnością w odniesieniu do populacji pacjentów, u których lek ten będzie stosowany.** W zidentyfikowanych badaniach uczestniczyli dorośli pacjenci, ze zdiagnozowanym nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego, który został usunięty podczas resekcji i który charakteryzował się wysokim ryzykiem nawrotu.

**Również reprezentatywność interwencji w analizie klinicznej jest bardzo wysoka,** gdyż zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Glivec® [53] zalecana dawka imatynibu w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów po resekcji GIST wynosi 400 mg na dobę i taki właśnie schemat dawkowania został zastosowany we wszystkich włączonych próbach klinicznych.

Punktami końcowymi ocenianymi w raporcie analizy klinicznej powinny być istotne klinicznie efekty zdrowotne. Głównymi punktami końcowymi analizowanymi w opracowaniu były takie pierwszorzędowe punkty końcowe jak: przeżycie wolne od nawrotu, przeżycie całkowite, ryzyko nawrotu oraz w ocenie profilu bezpieczeństwa ryzyko wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych. Analizowane parametry kliniczne są ściśle związane z oceną skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa rozpatrywanej terapii i pozwalają na omówienie działania substancji aktywnej (imatynib).

Wyniki uzyskane w subpopulacji pacjentów o wysokim ryzyku nawrotu w badaniu ACOSOG Z9001 wskazują na **istotną przewagę zastosowanej terapii adjuwantowej imatynibem nad placebo w odniesieniu do przeżycia wolnego od nawrotu**. Wartość odsetka pacjentów, u których notowano dwuletnie przeżycie wolne od nawrotu była wyższa o 38,6% w grupie leczonej imatynibem w porównaniu do placebo [6]. Wyniki dotyczące przeżycia całkowitego nie wykazały istotności statystycznej pomiędzy badanymi grupami. Należy jednak podkreślić, iż próba kliniczna [1]-[7] nie została jeszcze zakończona a przedstawione wyniki są wynikami przejściowymi. Dane pochodzące z dłuższego okresu obserwacji (zakończenie badania planowane jest na rok 2018), dostarczą pełniejszych informacji dotyczących parametru przeżycia całkowitego. Należy również podkreślić, iż parametr przeżycia wolnego od nawrotu jest znaczącym punktem końcowym pozwalającym na bezpośrednie porównanie pomiędzy zastosowanym leczeniem a jego skutecznością, podczas gdy parametr przeżycia całkowitego jest uzależniony od wielu innych czynników, do których mogą należeć np. inne zastosowane formy leczenia pacjenta [6].

W niniejszej analizie klinicznej ocenę skuteczności klinicznej przeprowadzono również w oparciu o badania o średniej wiarygodności, będące nierandomizowanymi próbami klinicznymi, w których porównywano zastosowanie terapii adjuwantowej imatynibem w odniesieniu do braku interwencji, w populacji pacjentów z wysokim lub pośrednim ryzykiem nawrotu po zabiegu całkowitego usunięcia nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego, definiowanym według kryteriów NIH z 2002 roku, bez uwzględnienia lokalizacji guza w obrębie układu pokarmowego [19]-[21], [22], [23]. Ponieważ populacja pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu według klasyfikacji AJCC-NCCN-AFIP obejmuje zarówno chorych z wysokim, jak i częściowo grupę z pośrednim ryzykiem nawrotu według kryteriów NIH, zdecydowano o przedstawieniu wyników oceny skuteczności klinicznej dla obydwu grup oddzielnie oraz dla łącznej populacji (wysokie i pośrednie ryzyko nawrotu). We włączonych próbach klinicznych imatynib stosowany był w dawce 400 mg na dobę przez okres czasu od 12 do 36 miesięcy.

W badaniach o średniej wiarygodności w populacji chorych o wysokim ryzyku nawrotu przeprowadzona analiza wykazała istotne statystycznie wydłużenie czasu przeżycia wolnego od nawrotu w grupie pacjentów przyjmujących imatynib w leczeniu adjuwantowym w porównaniu do grupy nieotrzymującej żadnej interwencji (w odniesieniu do jedno, dwu i trzyletniego przeżycia wolnego od nawrotu). W wyniku zastosowanej interwencji ryzyko nawrotu zostało zmniejszone o 81% [19]-[21]. Również wyniki przeprowadzonej meta-analizy wyników badań wykazały znaczącą przewagę zastosowanej terapii adjuwantowej nad brakiem interwencji w odniesieniu do przeżycia wolnego od nawrotu [19], [22]. W subpopulacji chorych z pośrednim ryzykiem nawrotu obserwowano mniejsze korzyści kliniczne płynące z zastosowanej terapii imatynibem. W okresie pierwszego roku

leczenia wskaźnik przeżycia wolnego od nawrotu wynosił 100% w obydwu porównywanych grupach [19]-[21].

Należy zauważyć, że różnica pomiędzy grupą stosującą imatynib oraz nieprzyjmującą żadnej interwencji w odniesieniu do parametru przeżycia całkowitego była istotna statystycznie pomimo niewielkiej liczebności pacjentów w referencyjnych badaniach klinicznych o średniej wiarygodności [19]-[21]. Warto zauważyć, iż mediana okresu obserwacji w badaniu, w którym wykazano różnice pomiędzy grupami w odniesieniu do parametru przeżycia całkowitego wynosiła 45 miesięcy, podczas gdy w randomizowanym badaniu [1]-[7] jedynie 19,7 miesiąca. Nie bez znaczenia pozostaje również długość trwania zastosowanej terapii – 36 miesięcy w badaniu nierandomizowanym [19]-[21] vs 12 miesięcy w randomizowanej próbie klinicznej [1]-[7].

Wartym porównania jest również odsetek pacjentów, u których odnotowano przeżycie wolne od nawrotu w poszczególnych badaniach. W randomizowanym badaniu III fazy [1]-[7] przeżycie jedno i dwuletnie w grupie przyjmującej imatynib wynosiło odpowiednio 98,7% i 79,9%. Podobne wartości dla powyższych parametrów notowano w badaniu obserwacyjnym bez grupy kontrolnej, w których imatynib stosowany był w leczeniu adjuwantowym w populacji wysokiego ryzyka przez 12 miesięcy [24]-[26]. Zastosowanie imatynibu przez dłuższy okres czasu (24-36 miesięcy) prowadziło do uzyskania wyższego odsetka pacjentów, u których raportowano dwuletnie przeżycie wolne od nawrotu (około 92%) [27]-[29].

Podobnie, obserwowano również wpływ długości trwania terapii adjuwantowej imatynibem na odsetek pacjentów z trzyletnim przeżyciem wolnym od nawrotu choroby; raportowano je u około 60% chorych przyjmujących imatynib przez okres 12 miesięcy [24]-[26], [32]-[34] i u 85-88% pacjentów leczonych przez okres 36 miesięcy [19]-[21], [22]. Wpływ na powyższe wyniki mogą mieć różnice odnośnie charakterystyki populacji włączonej do poszczególnych prób klinicznych, jednak **wykazane zależności wyraźnie wskazują na fakt, iż długość trwania leczenia adjuwantowego ma znaczący wpływ na skuteczność terapii imatynibem.**

Potwierdzenie powyższej tezy stanowią wyniki randomizowanego badania III fazy (SSG XVIII AIG), którego przedmiotem było porównanie 12 i 36-miesięcznego leczenia adjuwantowego imatynibem w populacji pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu. Badanie należało do typu *superiority*, mającego na celu wykazanie istotnej przewagi wydłużenia okresu leczenia adjuwantowego imatynibem z 12 do 36 miesięcy. Lek stosowany był w dawce 400 mg na dobę u 400 pacjentów, którzy zostali włączeni do próby klinicznej, a mediana okresu obserwacji wynosiła 54 miesiące. Wykazano, że **zastosowanie przedłużonej terapii adjuwantowej imatynibem (36 miesięcy) związane jest z istotną**

**przewagą nad leczeniem 12-miesięcznym w odniesieniu do przeżycia wolnego od nawrotu oraz zmiernie wydłuża okres przeżycia całkowitego, przy zachowaniu dobrego profilu bezpieczeństwa [8]-[18].** Powyższe wyniki stały się podstawą do wydanej w dniu 20 stycznia 2012 roku przez Europejski Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. *Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP*) działający w obrębie Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA) **rekomendacji, dotyczącej uaktualnienia na terenie Unii Europejskiej strategii leczenia adjuwantowego imatynibem pacjentów po zabiegu resekcji nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego, o schemat leczenia trwający 36 miesięcy [189].**

W grupie chorych z przerzutowym nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego imatynib powinien być stosowany do czasu progresji choroby lub nadmiernej toksyczności leczenia, natomiast w grupie pacjentów po zabiegu resekcji pierwotnego GIST czas terapii powinien być zdefiniowany. Jak dotąd brak jest jednoznacznych zaleceń odnośnie czasu trwania leczenia adjuwantowego imatynibem, jednak wyniki najnowszych badań są podstawą do rozszerzenia obecnych zaleceń o czas trwania terapii adjuwantowej dłuższy niż 12 miesięcy [8]-[18], [19]-[21], który dotychczas najczęściej był poddany ocenie w badaniach klinicznych. Amerykański *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) od sierpnia 2010 rekomenduje rozważenie wydłużenia leczenia adjuwantowego imatynibem do 36 miesięcy w populacji pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu [188].

Jednym z pytań, które nasuwa się w związku z wydłużeniem czasu trwania terapii adjuwantowej jest ewentualne ryzyko rozwoju oporności na zastosowane leczenie. Jak dotąd brak informacji na temat występowania oporności podczas leczenia adjuwantowego, a wyniki badań wskazują na skuteczność wznowienia terapii imatynibem w przypadku nawrotu choroby po zaprzestaniu leczenia adjuwantowego [19]-[21].

Optymalny czas trwania leczenia adjuwantowego jest obecnie kluczowym problemem dotyczącym terapii imatynibem i stanowi przedmiot trwających badań [49], [50], [51]-[52]. Równie ważne wydaje się zdefiniowanie populacji docelowej dla leczenia adjuwantowego imatynibem. Lek wskazany jest w terapii adjuwantowej pacjentów po zabiegu całkowitego usunięcia KIT-dodatniego nowotworu podścieliskowego układu pokarmowego o znaczącym (wysokim i pośrednim) ryzyku nawrotu. Populacja pacjentów włączona do prób klinicznych będących obecnie w toku obejmuje chorych charakteryzujących się wysokim lub pośrednim ryzykiem nawrotu; analiza wyników tych badań pozwoli określić skuteczność zastosowanej terapii w obrębie powyższych subpopulacji [49], [51]-[52].



Obecnie terapia adjuwantowa imatynibem jest zalecana wobec chorych z istotnym ryzykiem nawrotu opartym o system klasyfikacji uwzględniający wielkość i lokalizację guza w obrębie przewodu pokarmowego oraz indeks mitotyczny. Mogą jednak istnieć inne czynniki prognostyczne mające wpływ na ryzyko nawrotu choroby oraz skuteczność zastosowanej terapii. Jednym z nich mogą być mutacje w genach *KIT* i *PDGFRA*, które są charakterystyczne odpowiednio dla 85-90% i 3-5% przypadków GIST i pozwalają prognozować skuteczność leczenia imatynibem w populacji pacjentów z przerzutowym nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego [76], [190]. W analizowanym badaniu [8]-[18] wykazano istotną statystycznie przewagę zastosowania 36-miesięcznej względem 12-miesięcznej terapii adjuwantowej imatynibem, w odniesieniu do przeżycia wolnego od nawrotu jedynie w subpopulacji pacjentów z mutacją w eksonie 11 genu *KIT*. Podobnie w referencji [19]-[21] wykazano, iż mutacje w eksonie 11 genu *KIT* wiążą się z dłuższym przeżyciem wolnym od nawrotu w grupie chorych leczonych imatynibem w terapii adjuwantowej, w porównaniu do braku zastosowania leczenia przyczynowego (obserwowany efekt nie był jednak istotny statystycznie).

Na uwagę zasługują również wyniki przeprowadzonej symulacji opartej na danych pochodzących z badań [1]-[5] oraz [8]-[18], które wskazują, że liczba pacjentów, których należy poddać terapii adjuwantowej imatynibem (NNT), aby zapobiec jednemu przypadkowi nawrotu choroby lub zgonu w okresie 1 roku wynosi 7 chorych, natomiast w okresie 3 lat - 4 pacjentów. Stanowi to jeden z najkorzystniejszych wyników w odniesieniu do parametru NNT w porównaniu do innych terapii adjuwantowych stosowanych w leczeniu nowotworów innych niż GIST (m.in.: raka piersi, płuc, odbytu czy czerniaka) [198].

Analiza profilu bezpieczeństwa zastosowanej terapii adjuwantowej wykazała, iż do najczęściej występujących działań niepożądanych towarzyszących stosowaniu imatynibu w populacji pacjentów poddanych zabiegowi resekcji nowotworu podścieliskowego układu pokarmowego należały: zaburzenia ze strony układu pokarmowego (biegunka, nudności, wymioty, jadłowstręt), zmęczenie, zaburzenia ze strony układu krwionośnego (anemia, leukopenia, neutropenia), obrzęki (obrzęk okołoczołowy, twarzy, obwodowy), ból brzucha, zaburzenia skórne (wysypka), zwiększenie masy ciała, podniesienie poziomu ALT, skurcze mięśni. Większość raportowanych działań niepożądanych występowała w stopniu łagodnym do umiarkowanego. Profil bezpieczeństwa ocenianej terapii był bardzo podobny w subpopulacji pacjentów wysokiego ryzyka, jak i w populacji chorych z niezdefiniowanym ryzykiem nawrotu [1]-[7]. Wynika to z faktu, iż ocena ryzyka nawrotu pozwala prognozować celowość zastosowania leczenia adjuwantowego ale nie ma znaczącego wpływu na działania niepożądane raportowane podczas leczenia imatynibem. Wyniki dotyczące oceny profilu bezpieczeństwa stosowania imatynibu w leczeniu adjuwantowym w populacji pacjentów poddanych

zabiegowi resekcji nowotworu podścieliskowego układu pokarmowego uzyskane w randomizowanym badaniu [1]-[7] zostały potwierdzone przez wyniki badań nierandomizowanych o średniej wiarygodności [19]-[21], [22], [24]-[26], [27]-[29], [30]-[31], [32]-[34].

Profil bezpieczeństwa leczenia adjuwantowego był korzystny, niemniej jednak wykazano istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w  $\geq 3$  stopniu nasilenia oraz ryzyko przerwania leczenia lub modyfikacji dawki leku w grupie pacjentów stosujących imatinib w porównaniu do placebo [1]-[7]. Przedłużenie leczenia adjuwantowego z 12 do 36 miesięcy w populacji chorych z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu resekcji nowotworu podścieliskowego układu pokarmowego prowadziło do zwiększenia ryzyka wystąpienia działań niepożądanych w 3/4 stopniu nasilenia oraz przerwania leczenia niespowodowanego nawrotem choroby [8]-[18].

**Należy podkreślić, iż imatinib stosowany jest w formie tabletek podawanych doustnie; taka forma podania jest wygodna dla pacjentów i przyczynia się do stosowania się pacjentów do zaleceń lekarskich tzw. „compliance”.** Wyniki badań o niższej wiarygodności dostarczających informacji na temat praktyki klinicznej (informacje pochodzące z rejestrów i opisów przypadków) potwierdzają, iż imatinib jest stosowany przez większość pacjentów przez okres ponad roku, co wskazuje na dobrą tolerancję zastosowanej terapii [38]-[39] oraz skuteczność leczenia (w przedstawionych opisach przypadków nie raportowano nawrotu choroby w okresie trwania leczenia) [40]-[48].

Wiarygodność wewnętrzna (dotycząca zastosowanej metodologii) badania ACOSOG Z9001 stanowiącego podstawę niniejszej analizy oceniono jako wysoką ze względu na zastosowanie randomizacji, podwójnego zamaskowania oraz dużą liczebność włączonej populacji [1]-[7] (ocena w skali *Jadad* równa 4 punkty).

Wiarygodność wewnętrzną drugiego z randomizowanych badań klinicznych włączonych do niniejszej analizy oceniono jako wysoką, pomimo braku aktywnego komparatora (porównywano zastosowanie imatinibu w terapii adjuwantowej przez okres 12 i 36 miesięcy). Jakość randomizowanego badania w skali *Jadad* oceniono na 2 punkty, ze względu na brak maskowania oraz zastosowanie randomizacji ze stratyfikacją [8]-[18].

Średnią wiarygodność przypisano badaniom nierandomizowanym przeprowadzonym w populacji pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu poddanych zabiegowi resekcji nowotworu podścieliskowego układu pokarmowego. Badania prowadzone były na mało licznych próbach i nie we wszystkich



ocenianą interwencję porównywano z grupą kontrolną, a jeśli badania posiadały grupę kontrolną, to poddana była ona jedynie obserwacji (nie zastosowano placebo) [19]-[21], [22], [23], [24]-[26], [27]-[29], [30]-[31], [32]-[34].

Wiarygodność wyników pochodzących z nierandomizowanych badań, w których nie zdefiniowano ryzyka nawrotu w ocenianej populacji [35], [36], [37], [38]-[39] oraz wyników pochodzących z opisów pojedynczych przypadków [40]-[48] oceniono jako niską.

Opracowania wtórne omówione w ramach niniejszego opracowania potwierdzają skuteczność kliniczną i akceptowalny profil bezpieczeństwa stosowania leczenia adjuwantowego imatynibem, w grupie pacjentów po zabiegu całkowitego usunięcia KIT-dodatniego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego; wskazują one jednak na konieczność ustalenia optymalnego czasu trwania leczenia adjuwantowego, weryfikację wpływu analizowanej interwencji na parametr przeżycia całkowitego w dłuższym niż 12 miesięcy okresie leczenia i obserwacji oraz ocenę ewentualnego rozwoju oporności na imatynib [66]-[72].

Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa przeprowadzona została w oparciu o informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego Glivec® (imatynib) [53], streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa [54] oraz wyniki raportów o działaniach niepożądanych [55]-[63]. Profil bezpieczeństwa imatynibu stosowanego w leczeniu adjuwantowym pacjentów po zabiegu resekcji nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego był korzystny i nie odbiegał znacząco od tego raportowanego w populacji ogólnej chorych przyjmujących imatynib w jakimkolwiek wskazaniu. Lek jest dobrze tolerowany w szerokim zakresie dawek 400-800 mg. Obserwowane w leczeniu adjuwantowym imatynibem zaburzenia ze strony układu pokarmowego wydają się mieć związek z zabiegiem resekcji przeprowadzonym w obrębie układu pokarmowego. Doniesienia o sporadycznych przypadkach poważnej zastoinowej niewydolności serca oraz zaburzeniach czynności lewej komory towarzyszących zastosowaniu produktu leczniczego Glivec® dotyczą populacji pacjentów wysokiego ryzyka wystąpienia zaburzeń sercowych [54]-[63].

**Podsumowując, imatynib jest jedyną opcją terapeutyczną w leczeniu adjuwantowym po zabiegu resekcji nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego (GIST). Zastosowanie leku w co najmniej 12-miesięcznej terapii adjuwantowej istotnie wydłuża czas przeżycia wolny od nawrotu choroby. Największa skuteczność zastosowanej terapii obserwowana jest w subpopulacji pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu. Wyniki ostatnich badań wskazują, że przedłużenie czasu trwania leczenia z 12 do 36 miesięcy**

Analiza kliniczna produktu leczniczego Glivec® (imatynib) w porównaniu do placebo lub obserwacji (braku leczenia adjuwantowego) w terapii adjuwantowej dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia KIT (CD 117)-dodatnich nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST). Przegląd systematyczny badań klinicznych.

---



**zwiększa prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego pacjentów po zabiegu resekcji GIST.**

Należy podkreślić, że zastosowanie terapii adjuwantowej imatynibem prowadzi do zmniejszenia konieczności leczenia nawracającej choroby u pacjentów po zabiegu resekcji nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego, co ma wymierne korzyści zarówno kliniczne, jak i ekonomiczne. Jednocześnie profil bezpieczeństwa zastosowanej terapii jest dobry, a wygodny sposób podawania leku zwiększa prawdopodobieństwo, że w ramach praktyki klinicznej imatynib będzie regularnie stosowany przez pacjentów.

**Biorąc pod uwagę bardzo niewielką populację chorych, wobec której powyższa terapia będzie miała zastosowanie oraz brak opcji alternatywnych z zwiększenie dostępności do leczenia adjuwantowego imatynibem wydaje się uzasadnione z punktu widzenia korzyści wynikających z jego zastosowania w populacji pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu resekcji nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego (GIST).**

## 9. Ograniczenia analizy klinicznej

### Ograniczenia analizy:

- niewielka liczba dostępnych badań klinicznych dotyczących zastosowania leku imatynib w terapii adjuwantowej po zabiegu resekcji KIT (CD 117)-dodatniego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego w subpopulacji pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu,
- przeprowadzenie oceny efektywności klinicznej stosowania leku imatynib w terapii adjuwantowej w oparciu o retrospektywną analizę wyników pochodzących z randomizowanego badania klinicznego III fazy (analizowana subpopulacja liczyła mniej niż 100 osób na grupę),
- ocenę efektywności klinicznej analizowanej terapii oparto również o wyniki badań o średniej wiarygodności, do których należały nierandomizowane badania kliniczne o niewielkiej liczebności włączonych pacjentów, w których grupa kontrolna poddana była jedynie obserwacji;
- wykorzystano również wyniki randomizowanego badania klinicznego III fazy, w którym nie zastosowano aktywnego komparatora,
- nie we wszystkich referencjach wykorzystanych w ocenie efektywności klinicznej oceniano parametr przeżycia całkowitego,
- nie we wszystkich referencjach wykorzystanych w ocenie efektywności klinicznej podano dane umożliwiające porównanie poszczególnych parametrów pomiędzy analizowanymi grupami, w związku z powyższym meta-analiza wyników z badań o średniej wiarygodności była możliwa jedynie dla dwóch parametrów (przeżycie wolne od nawrotu i ryzyko nawrotu),
- w badaniu [23] nie podano szczegółowych informacji dotyczących populacji włączonej do badania, co uniemożliwiło ocenę czy grupa pacjentów włączonych do meta-analizy wyników z prób klinicznych [19]-[21], [22], [23] była identyczna; okres leczenia we włączonych badaniach różnił się (odpowiednio 36 miesięcy [19]-[21], okres dla którego mediana wynosiła 33,8 miesiąca [22] oraz 12 miesięcy [23]), jednakże zdecydowano, iż powyższe różnice w metodyce pomiędzy badaniami pozwalają na przeprowadzenia meta-analizy wyników (szczególnie, że dotyczyła ona wyników badań o średniej wiarygodności),
- ze względu na brak podania wyników dotyczących oceny bezpieczeństwa w grupie kontrolnej w nierandomizowanych badaniach klinicznych nie przeprowadzono meta-analizy wyników badań o średniej wiarygodności dotyczących oceny bezpieczeństwa zastosowanej terapii,
- ryzyko nawrotu choroby oceniano według różnych kryteriów (w badaniu [1]-[7] zastosowano kryteria AJCC-NCCN-AFIP, natomiast w pozostałych badaniach kryteria NIH),
- brak możliwości przeprowadzenia wiarygodnego porównania pośredniego imatynibu stosowanego przez 36 miesięcy względem placebo poprzez wspólny komparator (imatynib podawany przez 12 miesięcy).

### **Ograniczenia badań klinicznych wykorzystanych w analizie:**

- populacja pacjentów włączonych do próby klinicznej [1]-[7] obejmowała chorych o niezdefiniowanym ryzyku nawrotu; ocenę skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa w subpopulacji chorych o wysokim ryzyku nawrotu przeprowadzono w oparciu o retrospektywną i nieopublikowaną analizę uzyskanych wyników; ocena efektywności leczenia adjuwantowego imatinibem w poszczególnych subpopulacjach chorych nie była predefiniowanym punktem końcowym,
- subpopulacja chorych z wysokim ryzykiem nawrotu w badaniu [1]-[7] była stosunkowo nieliczna i obejmowała 165 pacjentów (poniżej 100 osób na grupę), jednak z uwagi na fakt, iż nowotwór podścieliskowy przewodu pokarmowego jest chorobą rzadką bardzo trudne jest przeprowadzenie badania na odpowiednio dużej grupie chorych,
- w badaniu [8]-[18] grupa kontrolna nie otrzymywała aktywnego komparatora - porównywano stosowanie imatinibu w terapii adjuwantowej trwającej 12 i 36 miesięcy; nie zastosowano również maskowania próby, co mogło wpłynąć na subiektywną ocenę np. profilu bezpieczeństwa analizowanej terapii przez pacjentów,
- w badaniu [8]-[18] ocenę ryzyka nawrotu przeprowadzano dwuetapowo – w pierwszej kolejności przez ośrodki lokalne, w drugiej wyniki dotyczące oceny ryzyka nawrotu były weryfikowane w ocenie ośrodków centralnych, weryfikacja przeprowadzona w drugim etapie wykazała, iż do grupy pacjentów przyjmujących imatinib przez 12 i 36 miesięcy zakwalifikowano odpowiednio 8,5% oraz 5,6% pacjentów o innym niż wysokie ryzyku nawrotu,
- próby kliniczne [19]-[21], [22], [23] były badaniami nierandomizowanymi i niezamaskowanymi przeprowadzonymi na niewielkich populacjach pacjentów (poniżej 57 osób na grupę); liczebności grup badanych i kontrolnych nie były równe; pacjenci w grupach kontrolnych nie przyjmowali żadnego leczenia przyczynowego; wszystkie powyższe badania były jednośrodkowe, dwa z nich przeprowadzono w Chinach, a więc w populacji azjatyckiej, co ogranicza możliwość odniesienia wyników na populacje pochodzące z innych grup etnicznych [19]-[21], [22],
- w badaniu [19]-[21] populacja włączona do badania obejmowała chorych z pośrednim i wysokim ryzykiem nawrotu według NIH; wyniki dotyczące skuteczności klinicznej odrębnie dla obydwu subpopulacji podano jedynie dla parametru przeżycia wolnego od nawrotu, pozostałe parametry oceniano w populacji ogólnej włączonej do badania,
- nie we wszystkich badaniach podano informacje czy przeprowadzono resekcję R0 (ujemne marginesy wycięcia chirurgicznego), pozwalającą ocenić czy guz został doszczętnie usunięty,
- w próbach klinicznych [19]-[21], [22] to czy pacjenci znajdowali się w grupie kontrolnej czy badanej zależało od ich decyzji; taki system przydziału do grup stwarza możliwość, że w grupie

badanej będą znajdowali się pacjenci bardziej „zmotywowani” do leczenia, a tym samym lepiej oceniający zastosowaną terapię (np. w ocenie profilu bezpieczeństwa),

- w referencji [22] przedstawiono przejściowe wyniki badania dla okresu obserwacji, którego mediana wynosiła 33,8 miesięcy; czas trwania leczenia adjuwantowego w próbie klinicznej został zaplanowany na 5 lat,
- w badaniu [23] grupa kontrolna była grupą historyczną wybraną z przeprowadzonych wcześniej opisów serii przypadków; nie podano kryteriów, według których oceniano u pacjentów ryzyko nawrotu; nie zdefiniowano również, czy we włączonej populacji nowotwór był pierwotny i czy wykazywał ekspresję białka receptora KIT; dane dotyczące oceny skuteczności klinicznej w badaniu [23] pozwoliły na porównanie pomiędzy grupami jedynie ryzyka nawrotu; w badaniu nie podano wyników dotyczących oceny profilu bezpieczeństwa,
- próby kliniczne [24]-[26], [27]-[29], [30]-[31], [32]-[34] były badaniami nierandomizowanymi bez grupy kontrolnej; wszystkie przedstawione zostały w postaci doniesień konferencyjnych oraz raportów z badań (jedynie próba kliniczna [30]-[31] została opublikowana w formie pełnotekstowej w języku chińskim); nie we wszystkich badaniach kryteria oceny ryzyka nawrotu były jednolite; większość badań przeprowadzona została w populacji azjatyckiej,
- badania [24]-[26], [27]-[29], [30]-[31], [32]-[34] przeprowadzono na niewielkich grupach pacjentów (jedynie w badaniu [24]-[26] liczebność grupy wynosiła ponad 100 osób); należy jednak zwrócić uwagę na fakt, iż analizowane schorzenie należy do tak zwanych chorób rzadkich, skąd prawdopodobnie wynika niewielka liczebność pacjentów włączonych do powyższych badań klinicznych,
- badania [35], [36], [37], [38]-[39] były nierandomizowanymi badaniami klinicznymi pozbawionymi grupy kontrolnej, w których nie podano szczegółowych informacji dotyczących włączonej populacji, co uniemożliwiło ocenę jej zgodności z tą rozpatrywaną w niniejszej analizie klinicznej (w związku z czym zakwalifikowano je do badań o niskiej wiarygodności); ocena skuteczności klinicznej w powyższych badaniach była bardzo ograniczona; nie podano oceny profilu bezpieczeństwa. Jednakże wyniki powyższych badań, z których dwa są rejestrarami opartymi na dużej liczbie danych zebranych od pacjentów z GIST pozwalają na uzyskanie informacji pochodzących z praktyki klinicznej informujących o efektywności rzeczywistej (*effectiveness*), podobnie jak przytoczone opisy przypadków klinicznych [40]-[48],
- w badaniu [35] nie podano informacji o czasie trwania zastosowanej terapii; liczebność grupy wynosiła 5; badanie przeprowadzono w jednym ośrodku w Szwecji,
- do badania [36] włączono tylko 18 pacjentów; badanie przeprowadzono w Chinach (nie podano liczby ośrodków),

- nie we wszystkich nierandomizowanych badaniach klinicznych podano informacje na temat skali wykorzystanej do raportowania działań niepożądanych; w dwóch badaniach wykorzystano skalę NCI-CTCEA w wersji 2.0. i 3.0.; jednak należy podkreślić, że podstawowa ocena profilu bezpieczeństwa w niniejszej analizie przeprowadzona została w oparciu o szeroką gamę występujących działań niepożądanych w randomizowanych badaniach klinicznych [1]-[7], [8]-[18].

Autorzy raportu rozważyli każde ograniczenie występujące w badaniach referencyjnych i uzgodnili, że zidentyfikowane ograniczenia nie przeszkadzają w ich włączeniu do analizy rozpatrywanego schematu terapeutycznego.

## 10. Wnioski końcowe

1. Na podstawie wyników o wysokiej wiarygodności wykazano, że **zastosowanie 12-miesięcznej terapii adjuwantowej imatynibem w populacji pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu resekcji nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego wykazuje istotną przewagę nad placebo w odniesieniu do przeżycia wolnego od nawrotu i ryzyka nawrotu oraz prowadzi do wydłużenia mediany czasu do nawrotu choroby o 16,4 miesiąca w porównaniu z placebo**. W okresie obserwacji, dla którego mediana wynosi 19,7 miesięcy, nie obserwowano istotnych różnic pomiędzy stosowaniem imatynibu i placebo w odniesieniu do parametru przeżycia całkowitego, należy jednak zauważyć, iż w okresie 2 lat od rozpoczęcia leczenia adjuwantowego imatynibem odsetek pacjentów, u których notowano przeżycie całkowite wynosił 100% [1]-[7].
2. Wyniki badania [8]-[18] wskazują również, że **wydłużenie okresu stosowania terapii adjuwantowej z 12 do 36 miesięcy prowadzi do istotnej poprawy w odniesieniu do parametru przeżycia wolnego od nawrotu oraz przeżycia całkowitego w grupie chorych wysokiego ryzyka nawrotu**.
3. Ze względu na wykazaną heterogeniczność badań klinicznych [1]-[7] oraz [8]-[18], potencjalnie przydatnych do przeprowadzenia porównania pośredniego, odstąpiono od jego wykonania. W związku z powyższym, określenie efektów klinicznych imatynibu podawanego przez 36 miesięcy względem placebo poprzez wspólny komparator (terapia adjuwantowa imatynibem podawanym przez 12 miesięcy) jest aktualnie niemożliwe ze względu na brak badań umożliwiających przeprowadzenie wiarygodnego porównania pośredniego w analizowanym wskazaniu.
4. Analiza wyników o średniej wiarygodności wskazuje, że zastosowanie leczenia adjuwantowego przez okres czasu około 36 miesięcy prowadzi również do istotnej przewagi imatynibu nad brakiem interwencji w odniesieniu do przeżycia wolnego od nawrotu w populacji pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu poddanych zabiegowi usunięcia nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego; analiza odsetka pacjentów, u których notowano przeżycie wolne od nawrotu w poszczególnych latach trwania badań wskazuje na wyższą skuteczność terapii adjuwantowej imatynibem w subpopulacji pacjentów o wysokim ryzyku nawrotu względem grupy chorych pośredniego ryzyka [19]-[21], [22].

Imatynib stosowany w leczeniu adjuwantowym prowadzi również do istotnego zmniejszenia ryzyka nawrotu choroby w subpopulacji pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu [22], [23].

Równocześnie terapia trwająca 36 miesięcy istotnie zwiększa prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego względem braku zastosowania interwencji medycznej po zabiegu resekcji nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego u pacjentów z wysokim lub pośrednim ryzykiem nawrotu [19]-[21].

5. Zależność pomiędzy wydłużeniem okresu leczenia adjuwantowego imatynibem a większą skutecznością terapii mierzona odsetkiem pacjentów wolnych od nawrotu obserwowano również w badaniach o średniej wiarygodności bez grupy kontrolnej [24]-[26], [27]-[29], [30]-[31], [32]-[34].
6. Również w populacji z niezdefiniowanym ryzykiem nawrotu imatynib stosowany w leczeniu adjuwantowym wykazywał istotną przewagę nad placebo w odniesieniu do przeżycia wolnego od nawrotu [1]-[7].
7. Dowody pochodzące z badań o niższej wiarygodności (populacja o niezdefiniowanym ryzyku nawrotu, rejestry oraz opisy przypadków) potwierdzają skuteczność kliniczną stosowania imatynibu w leczeniu adjuwantowym w praktyce klinicznej [35]-[48].
8. Profil bezpieczeństwa analizowanej terapii jest korzystny. Do najczęściej występujących działań niepożądanych należą: zaburzenia ze strony układu pokarmowego, obrzęki, zaburzenia ze strony układu krwionośnego, zmęczenie. Powyższe działania niepożądane występują zwykle w stopniu nasilenia łagodnym lub umiarkowanym i nie prowadzą do konieczności przerwania leczenia lub zmiany dawki leku [1]-[7], [8]-[18], [19]-[21], [22], [23], [24]-[26], [27]-[29], [30]-[31], [32]-[34].
9. Przytoczone wyniki i wnioski z odnalezionych opracowań wtórnych opierają się głównie na wynikach randomizowanego badania [1]-[7] przeprowadzonego w grupie chorych o niezdefiniowanym ryzyku nawrotu i potwierdzają skuteczność kliniczną oraz dobry profil bezpieczeństwa analizowanej terapii, wskazując jednak na konieczność ustalenia optymalnego czasu trwania leczenia uzupełniającego (**coraz więcej danych wskazuje, na korzyści płynące z wydłużenia czasu stosowania imatynibu z 12 do 36 miesięcy**) [8]-[18], [19]-[21], [22].
10. Wnioski z dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa wskazują, iż profil bezpieczeństwa imatynibu stosowanego w populacji pacjentów po zabiegu resekcji nowotworu podścieliskowego



przewodu pokarmowego nie odbiega od tego raportowanego dla imatynibu stosowanego w innych wskazaniach. Lek stosowany jest w formie tabletek podawanych doustnie, co stanowi dogodną dla pacjentów formę terapii.

- 11. Wyniki przedstawionej analizy wskazują, iż zastosowanie imatynibu w populacji pacjentów po zabiegu resekcji nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego stanowi skuteczną i bezpieczną formę leczenia adjuwantowego, szczególnie w grupie chorych, u których ryzyko nawrotu choroby jest wysokie i stanowi ponad 50%.**
  
- 12. Ważnym podkreślenia jest również fakt, że imatynib jest jak dotąd jedyną opcją terapeutyczną wobec chorych klasyfikujących się do leczenia adjuwantowego (mającego na celu obniżenie ryzyka nawrotu i przedłużenie przeżycia chorych) po zabiegu resekcji nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego.**

## 11. Bibliografia

### A. Pierwotne badania kliniczne

#### ***Badania o wysokiej wiarygodności***

##### *Imatinib vs placebo*

- [1] DeMatteo RP, Ballman KV, Antonescu CR i wsp.: Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomised, doubleblind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2009; 373:1097-1104.
- [2] DeMatteo RP, Owzar K, Maki R i wsp.: Adjuvant imatinib mesylate increases recurrence free survival (RFS) in patients with completely resected localized primary gastrointestinal stromal tumor (GIST): North American Intergroup Phase III trial ACOSOG Z9001. 2007 ASCO Annual Meeting, abstrakt nr 10079.
- [3] Dematteo RP, Ballman KV, Antonescu CR i wsp.: Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. [Prezentacja; materiał dostarczony przez Zamawiającego].
- [4] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00041197?term=%28GIST+OR+Gastrointestinal+Stromal+Tumor+OR+Gastrointestinal+Stromal+Tumors+OR+Gastrointestinal+Stromal+Tumour+OR+Gastrointestinal+Stromal+Tumours%29+AND+%28imatinib%29&rank=23>, marzec 2012.
- [5] Cohen MH, Cortazar P, Justice R i wsp.: Approval summary: imatinib mesylate in the adjuvant treatment of malignant gastrointestinal stromal tumors. *Oncologist*, 2010; 15(3):300-307.
- [6] Imatinib (Glivec®), Novartis Pharmaceuticals UK Ltd. New product assessment form. Scottish Medicine Consortium (SMC), luty 2007.
- [7] [No authors listed]. A randomised double-blind study of adjuvant STI571 (Glivec) versus placebo in patients following the resection of primary GIST. Reanalysis by AFIP risk classification: High Risk, December 2009. [Materiał dostarczony przez Zamawiającego].

##### *Imatinib stosowany przez 12 miesięcy vs imatinib stosowany przez 36 miesięcy*

- [8] Joensuu H, Eriksson M, Sundby Hall K i wsp. One vs three years of adjuvant imatinib for operable gastrointestinal stromal tumor. A randomized trial. *JAMA*, 2012; 307(12): 1265-1272.
- [9] Joensuu H, Eriksson M, Hatrman J i wsp.: Twelve versus 36 months of adjuvant imatinib (IM) as treatment of operable GIST with a high risk of recurrence: Final results of a randomized trial (SSGXVIII/AIO). *J Clin Oncol*, 2011; 29(Suppl.): abstrakt nr LBA1.
- [10] Joensuu H, Eriksson M, Sundby Hall K i wsp. One vs three years of adjuvant imatinib for operable gastrointestinal stromal tumor. A randomized trial. *JAMA*, 2010; 307(12): 1265-1272. [Prezentacja; materiał dostarczony przez Zamawiającego].
- [11] Joensuu H. 3 year adjuvant therapy: SSG XVIII trial result 2010. [Prezentacja; materiał dostarczony przez Zamawiającego].

- [12] [No authors listed]. Imatinib (Glivec) in GIST Key Presentations at ESMO 2011. European Multidisciplinary Cancer Congress Stockholm, Sweden; 23-27 września 2011. [Prezentacja; materiał dostarczony przez Zamawiającego].
- [13] [No authors listed]. Imatinib – Adjuvant Treatment of Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST). Scientific material. [Materiał dostarczony przez Zamawiającego].
- [14] [No authors listed]. Imatinib – SSGXVIII/AIO Study. Scientific material. [Materiał dostarczony przez Zamawiającego].
- [15] Joensuu H, Reichardt P. One versus three years of adjuvant imatinib for operable gastrointestinal stromal tumor: a randomized trial. GIST publication alert. [Materiał dostarczony przez Zamawiającego].
- [16] SSGXVIII/AIO Trial – Short (12 months) vs long (36 months) duration of adjuvant treatment with the tyrosine kinase inhibitor imatinib mesylate for operable GIST with a high risk for recurrence. Internal Medical Q&A. [Materiał dostarczony przez Zamawiającego].
- [17] Blanke C. Optimal duration of adjuvant therapy for patients with resected gastrointestinal stromal tumors. JAMA. 2012; 307(12): 1312-1314.
- [18] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00116935?term=%28GIST+OR+Gastrointestinal+Stromal+Tumor+OR+Gastrointestinal+Stromal+Tumors+OR+Gastrointestinal+Stromal+Tumour+OR+Gastrointestinal+Stromal+Tumours%29+AND+%28imatinib%29&rank=6>, marzec 2012.

### **Badania o średniej wiarygodności**

#### **Imatinib vs brak interwencji**

- [19] Li J, Gong JF, Wu AW i wsp.: Post-operative imatinib in patients with intermediate or high risk gastrointestinal stromal tumor. EJSO, 2011; 37:319-324.
- [20] Li J, Gong JF, Li J i wsp.: Adjuvant therapy with imatinib in gastrointestinal stromal tumor (GIST) patients with intermediate or high risk: Analysis from a single-center contrast study. 2009 ASCO Annual Meeting, abstrakt nr 10556.
- [21] Shen L, Li J, Li J i wsp.: Adjuvant Post-Surgery Therapy with Imatinib in Intermediate or High-Risk Gastrointestinal Stromal Tumour (Gist) Patients: Interim Analysis From A Single Centre Comparison Study. Ann Oncol, 2008; 19(Suppl.8):viii267.
- [22] Jiang W-Z, Guan G-X, Lu H-S i wsp.: Adjuvant Imatinib Treatment after R0 Resection for Patients With High-Risk Gastrointestinal Stromal Tumors: A Median Follow-Up of 44 Months. J Surg Oncol, 2011; 104:760-764.
- [23] Nilsson B, Sjölund K, Meis-Kindblom JM i wsp.: Adjuvant imatinib treatment improves recurrence-free survival in patients with high-risk gastrointestinal stromal tumours (GIST). Br J Cancer, 2007; 96:1656-1658.

#### **Imatinib – badania bez grupy kontrolnej**

- [24] DeMatteo RP, Antonescu CR, Chadaram V i wsp.: Adjuvant imatinib mesylate in patients with primary high risk gastrointestinal stromal tumor (GIST) following complete resection: safety results from the US Intergroup Phase II trial ACOSOG Z9000. J Clin Oncol, 2005; 23(Suppl.): abstrakt 16S.

- [25] DeMatteo RP, Owzar K, Antonescu CR i wsp.: Efficacy of adjuvant imatinib mesylate following complete resection of localized, primary gastrointestinal stromal tumor (GIST) at high risk of recurrence: the U.S. Intergroup phase II trial ACOSOG Z9000 [Abstract]. American Society of Clinical Oncology 2008 Gastrointestinal Cancers Symposium, 25-27 January 2008, Orlando, Abstrakt nr FL. A-8.
- [26] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00025246?term=%28GIST+OR+Gastrointestinal+Stromal+Tumor+OR+Gastrointestinal+Stromal+Tumors+OR+Gastrointestinal+Stromal+Tumour+OR+Gastrointestinal+Stromal+Tumours%29+AND+%28imatinib%29&rank=47>, marzec 2012.
- [27] Kang Y, Kang BW, Ryu M i wsp.: A phase II study of imatinib mesylate as adjuvant treatment for curatively resected high-risk localized gastrointestinal stromal tumors with C-Kit exon 11 mutation. ASCO 2009 GI Cancer Symposium, abstrakt nr 95.
- [28] Kang B, Lee J, Ryu M i wsp.: A phase II study of imatinib mesylate as adjuvant treatment for curatively resected high-risk localized gastrointestinal stromal tumors. J Clin Oncol, 2009; 27(Suppl.):e21515.
- [29] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00278876?term=%28GIST+OR+Gastrointestinal+Stromal+Tumor+OR+Gastrointestinal+Stromal+Tumors+OR+Gastrointestinal+Stromal+Tumour+OR+Gastrointestinal+Stromal+Tumours%29+AND+%28imatinib%29&rank=21>, marzec 2012.
- [30] Zhan WH, Wang PZ, Shao YF i wsp.: Efficacy and safety of adjuvant post-surgical therapy with imatinib in gastrointestinal stromal tumor patients with high risk of recurrence: interim analysis from a multicenter prospective clinical trial. Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi, 2006; 9:383-387.
- [31] Zhan WH: Efficacy and safety of adjuvant post-surgical therapy with imatinib in patients with high risk of relapsing gastrointestinal stromal tumor. J Clin Oncol, 2007; 25(Suppl.): abstrakt nr 10045.
- [32] Nishida T, Kanda T, Wada N i wsp.: Phase II trial of adjuvant imatinib mesylate after resection of localized, primary high risk gastrointestinal stromal tumour (GIST) In Japan. Eu J Cancer, 2009; Suppl.7(2):593.
- [33] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00171977?term=NCT00171977&rank=1>, marzec 2012.
- [34] <http://www.novctrd.com/ctrWebApp/clinicaltrialrepository/displayFile.do?trialResult=3560>, marzec 2012.

### **Badania o niższej wiarygodności**

#### **Badania, w których nie zdefiniowano ryzyka nawrotu choroby, opisy serii przypadków, rejestry**

- [35] Bümming P, Andersson J, Meis-Kindblom JM i wsp.: Neoadjuvant, adjuvant and palliative treatment of gastrointestinal stromal tumours (GIST) with imatinib: a centre-based study of 17 patients. Br J Cancer, 2003; 89:460-464.
- [36] Shi Y, Du C, Zhou Y: Efficacy and safety of the imatinib in the treatment of 73 gastrointestinal stromal tumors. J Clin Oncol, 2008; 26(Suppl.): abstrakt nr 21512.
- [37] Hatoum TH, Trent JC, Guo A i wsp.: Outcome of adjuvant imatinib in patients with gastrointestinal stromal tumor: Results of a population-based, matched cohort study. J Clin Oncol, 2011; 29(Suppl.): abstrakt 10052.
- [38] Trent JC, von Mehren M, Pisters PWT i wsp.: Adjuvant Imatinib Therapy of 208 Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST) Patients: Dose, Duration, and Risk Assessment. 2010 ASCO Annual Meeting, prezentacja posterowa.

- [39] Trent JC, von Mehren M, Pisters PWT i wsp.: Adjuvant imatinib therapy of 208 gastrointestinal stromal tumor (GIST) patients: Dose, duration, and risk assessment. *J Clin Oncol*, 2010; 28(Suppl.): abstract nr 10061.

#### Opisy przypadków

- [40] Manouras A, Pappas A, Katergiannakis V i wsp.: Gastrointestinal Stromal Tumors of the rectum: report of five cases. *Acta Gastroenterol Belg*, 2009; 72:257-261.
- [41] Cruz Jr RJ, Vincenzi R, Ketzer BM i wsp.: Spontaneous intratumoral bleeding and rupture of giant gastric stromal tumor (> 30 cm) in a young patient. *World J Surg Oncol*, 2008; 6:76.
- [42] Armbrust T, Sobotta M, Ramadori G: Follow up of three cases after adjuvant treatment of high risk gastrointestinal stromal tumors with Imatinib. *Ann Oncol*, 2007; 18(6):1123-1125.
- [43] Bogoevski D, Mann O, Schurr P i wsp.: Laparoscopic Gastric Tailoring for Huge Subcardial Gastrointestinal Stromal Tumor. *JLS*, 2007; 11:394-397.
- [44] Osada T, Nagahara A, Kodani T i wsp.: Gastrointestinal stromal tumor of the stomach with a giant abscess penetrating the gastric lumen. *World J Gastroenterol*, 2007; 13(16):2385-2387.
- [45] Efremidou EI, Liratzopoulos N, Papageorgiou MS i wsp.: Perforated GIST of the Small Intestine as a Rare Cause of Acute Abdomen: Surgical Treatment and Adjuvant Therapy. Case Report. *J Gastrointest Liver Dis*, 2006; 15(3):297-299.
- [46] Ferraresi V, Catricala C, Ciccarese M i wsp.: Severe Skin Reaction in a Patient with Gastrointestinal Stromal Tumor Treated with Imatinib Mesylate. *Anticancer Res*, 2006; 26:4771-4774.
- [47] Lai I-R, Hu R-H, Chang K-J: Is Imatinib Justified as an Adjuvant Chemotherapy for Patients with Recurrent Gastrointestinal Stromal Tumors. *Hepato-Gastroenterology*, 2005; 52:826-828.
- [48] Cunningham SC, Shibata D, Volpe C: Isolated Abdominal Wound Metastasis From a Gastrointestinal Stromal Tumor. *Int J Gastrointest Cancer*, 2003; 33(2-3):129-132.

#### **B. Badania nieopublikowane**

- [49] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00867113?term=%28GIST+OR+Gastrointestinal+Stromal+Tumor+OR+Gastrointestinal+Stromal+Tumors+OR+Gastrointestinal+Stromal+Tumour+OR+Gastrointestinal+Stromal+Tumours%29+AND+%28imatinib%29&rank=5>, marzec 2012.
- [50] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01172548?term=%28GIST+OR+Gastrointestinal+Stromal+Tumor+OR+Gastrointestinal+Stromal+Tumors+OR+Gastrointestinal+Stromal+Tumour+OR+Gastrointestinal+Stromal+Tumours%29+AND+%28imatinib%29&rank=16>, marzec 2012.
- [51] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00103168?term=%28GIST+OR+Gastrointestinal+Stromal+Tumor+OR+Gastrointestinal+Stromal+Tumors+OR+Gastrointestinal+Stromal+Tumour+OR+Gastrointestinal+Stromal+Tumours%29+AND+%28imatinib%29&rank=34>, marzec 2012.
- [52] <http://cancer.gov/clinicaltrials/search/view?cdid=410825&version=healthprofessional>, marzec 2012.

### **C. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa**

#### EMA

- [53] Charakterystyka Produktu Leczniczego Glivec®.
- [54] Streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa dotyczące produktu leczniczego Glivec®.
- [55] Raport oceniający CHMP dotyczący produktu leczniczego Glivec®.

#### FDA

- [56] <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/OncologicDrugsAdvisoryCommittee/UCM242030.pdf>, marzec 2012.
- [57] [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2008/021588s024lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2008/021588s024lbl.pdf), marzec 2012.
- [58] [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2011/021588s030s031lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/021588s030s031lbl.pdf), marzec 2012.
- [59] <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm150567.htm>, marzec 2012.

#### Health Canada

- [60] [http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/\\_2006/gleevec\\_2\\_hpc-cps-eng.php](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/_2006/gleevec_2_hpc-cps-eng.php), marzec 2012.
- [61] [http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/notices-avis/conditions/gleevec\\_dhcl\\_lapds\\_127392-eng.php](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/notices-avis/conditions/gleevec_dhcl_lapds_127392-eng.php), marzec 2012.
- [62] [http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/public/\\_2006/gleevec\\_pc-cp-eng.php](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/public/_2006/gleevec_pc-cp-eng.php), marzec 2012.
- [63] [http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/notices-avis/conditions/gleevec\\_dhcl\\_lapds\\_080591-eng.php](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/notices-avis/conditions/gleevec_dhcl_lapds_080591-eng.php), marzec 2012.

#### Inne doniesienia naukowe

- [64] Eisenberg BL, Harris J, Blanke CD i wsp.: Phase II Trial of Neoadjuvant/Adjuvant Imatinib Mesylate (IM) for Advanced Primary and Metastatic/Recurrent Operable Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST): Early Results of RTOG 0132/ACRIN 6665. *J Surg Oncol*, 2009; 99:42-47.
- [65] McAuliffe JC, Hunt KK, Lazar AJF i wsp.: A Randomized, Phase II Study of Preoperative plus Postoperative Imatinib in GIST: Evidence of Rapid Radiographic Response and Temporal Induction of Tumor Cell Apoptosis. *Ann Surg Oncol*, 2009; 16:910-919.

### **D. Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne)**

- [66] Cassier PA, Dufresne A, Arifi S i wsp.: Imatinib mesilate for the treatment of gastrointestinal stromal tumour. *Expert Opin Pharmacother*, 2008; 9(7):1211-1222.
- [67] El Dib RP, Spagnuolo RS, Llanos JC: Imatinib mesylate for gastrointestinal stromal tumours (GISTs) (Protocol). The Cochrane Collaboration, opublikowano w The Cochrane Library 2011, Issue 9.
- [68] Essat M i Cooper K: Imatinib as adjuvant therapy for gastrointestinal stromal tumors: a systematic review. *Int J Cancer*, 2011; 128:2202-2214.

- [69] Imatinib for the adjuvant treatment of gastrointestinal stromal tumours. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) technology appraisal guidance 196. Sierpień 2010.
- [70] Imatinib (Glivec) for adjuvant therapy in gastrointestinal stroma tumours. The National Institute for Health Research National Horizon Scanning Centre Research. Sierpień 2008.
- [71] Sanford M i Scott LJ: Imatinib. As Adjuvant Therapy for Gastrointestinal Stromal Tumour. *Drugs*, 2010; 70 (15):1963-1972.
- [72] Dretzke J, Round J, Connock M i wsp.: Imatinib as adjuvant treatment following resection of KIT-positive gastrointestinal stroma tumours. *Health Technology Assessment*, 2010; 14(Suppl.2):63-70.

#### **E. Publikacje wykluczone z analizy klinicznej**

- [73] Benjamin RS, Blanke CD, Blay J-Y i wsp.: Management of Gastrointestinal Stromal Tumors in the Imatinib Era: Selected Case Studies. *The Oncologist*, 2006; 11:9-20.
- [74] Von MM: The role of adjuvant and neoadjuvant therapy in gastrointestinal stromal tumors. *Curr Opin Oncol*. 2008; 20:428-32.
- [75] Wilson J, Connock M, Song F i wsp.: Imatinib for the treatment of patients with unresectable and/or metastatic gastrointestinal stromal tumours: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2005; 9:1-142.
- [76] Hou YY, Grabellus F, Weber F i wsp.: Impact of KIT and PDGFRA gene mutations on prognosis of patients with gastrointestinal stromal tumors after complete primary tumor resection. *J Gastrointest Surg*. 2009; 13:1583-92.
- [77] DeMatteo RP, Lewis JL, Leung D i wsp.: Two hundred gastrointestinal stromal tumours: recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg*. 2000; 231:51-7.
- [78] National Institute for Clinical Excellence. Imatinib for the treatment of unresectable and/or metastatic gastrointestinal stromal tumours. *Technology Appraisal 86*, NICE, London, 2004.
- [79] Xia L, Zhang MM, Ji L i wsp.: Resection Combined with Imatinib Therapy for Liver Metastases of Gastrointestinal Stromal Tumors. *Surg Today*, 2010; 40:936-942.
- [80] Al-Batran SE, Hartmann JT, Heidel F i wsp.: Focal progression in patients with gastrointestinal stromal tumors after initial response to imatinib mesylate: a three-center-based study of 38 patients. *Gastric Cancer*, 2007; 10(3):145-152.
- [81] Antoch G, Kanja J, Bauer S i wsp.: Comparison of PET, CT, and dual-modality PET/CT imaging for monitoring of imatinib (STI571) therapy in patients with gastrointestinal stromal tumors. *J Nucl Med*, 2004; 45(3):357-365.
- [82] Siddiqui AM, Scott LJ: Imatinib. A Review of its Use in the Management of Gastrointestinal Stromal Tumours. *Drugs*, 2007; 67(5):805-820.
- [83] Bechtold RE, Chen MY, Stanton CA i wsp.: Cystic changes in hepatic and peritoneal metastases from gastrointestinal stromal tumors treated with Gleevec. *Abdom Imaging*, 2003; 28(6):808-814.
- [84] Bono P, Krause A, von Mehren M i wsp.: Serum KIT and KIT ligand levels in patients with gastrointestinal stromal tumors treated with imatinib. *Blood*, 2004; 103(8):2929-2935.

- [85] Chen P, Zong L, Zhao W i wsp.: Efficacy evaluation of imatinib treatment in patients with gastrointestinal stromal tumors: A meta-analysis. *World J Gastroenterol*, 2010; 16(33):4227-4232.
- [86] Choi H, Charnsangavej C, de Castro Faria S i wsp.: CT Evaluation of the Response of Gastrointestinal Stromal Tumors After Imatinib Mesylate Treatment: A Quantitative Analysis Correlated with FDG PET Findings. *AJR*, 2004; 183:1619-1628.
- [87] Cirocchi R, Farinella E, La Mura F i wsp.: Efficacy of surgery and imatinib mesylate in the treatment of advanced gastrointestinal stromal tumor: a systematic review. *Tumori* 2010; 96(3):392-399.
- [88] Croom KF, Perry CM: Imatinib mesylate: in the treatment of gastrointestinal stromal tumours. *Drugs*, 2003; 63(5):513-522; discussion 523-524.
- [89] Goerres GW, Stupp R, Barghouth G i wsp.: The value of PET, CT and in-line PET/CT in patients with gastrointestinal stromal tumours: long-term outcome of treatment with imatinib mesylate. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2005; 32:153-162.
- [90] Holdsworth CH, Badawi RD, Manola JB i wsp.: CT and PET: early prognostic indicators of response to imatinib mesylate in patients with gastrointestinal stromal tumor. *AJR Am J Roentgenol*, 2007; 189(6):W324-W330.
- [91] Jager PL, Gietema JA, van der Graaf WT: Imatinib mesylate for the treatment of gastrointestinal stromal tumours: best monitored with FDG PET. *Nucl Med Commun*, 2004; 25(5):433-438.
- [92] Lassau N, Lamuraglia M, Chami L i wsp.: Gastrointestinal stromal tumors treated with imatinib: monitoring response with contrast-enhanced sonography. *AJR Am J Roentgenol*, 2006; 187(5):1267-1273.
- [93] Mabile M, Vanel D, Albiter M i wsp.: Follow-up of hepatic and peritoneal metastases of gastrointestinal tumors (GIST) under Imatinib therapy requires different criteria of radiological evaluation (size is not everything!!!). *Eur J Radiol*, 2009; 69(2):204-208.
- [94] Macnard C, Blay JY, Borg C i wsp.: Natural killer cell IFN-gamma levels predict long-term survival with imatinib mesylate therapy in gastrointestinal stromal tumor-bearing patients. *Cancer Res*, 2009; 69(8):3563-3569.
- [95] Rink L, Skorobogatko Y, Kossenkov AV i wsp.: Gene expression signatures and response to imatinib mesylate in gastrointestinal stromal tumor. *Mol Cancer Ther*, 2009; 8:2172-2182.
- [96] Van den Abbeele AD, Gatsonis C, de Vries DJ i wsp.: ACRIN 6665/RTOG 0132 phase II trial of neoadjuvant imatinib mesylate (IM) for primary and recurrent operable malignant GIST: imaging findings and correlation with genotype and GLUT4 expression. [Abstract] *J Clin Oncol*. 2009; 27(Suppl.15):A-10552.
- [97] Mazzeo F, Duck L, Joosens E i wsp.: Nonadherence to imatinib treatment in patients with gastrointestinal stromal tumors: the ADAGIO study. *Anticancer Res*, 2011; 31(4):1407-1409.
- [98] Mazzeo F, Duck L, Joosens E i wsp.: Nonadherence to imatinib treatment (Tx) in patients (pts) with gastrointestinal stromal tumors (GIST): the ADAGIO study. 2010 Gastrointestinal Cancers Symposium, abstrakt nr 101.
- [99] Melichar B, Kalparova M, Kalabova H i wsp.: Intestinal permeability, vitamin A absorption and serum alpha-tocopherol in gastrointestinal stromal tumor patients treated with imatinib. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*, 2010; 56(6):347-352.



- [100] Patel SR: Early results from randomized phase III trial of imatinib mesylate for gastrointestinal stromal tumors. *Curr Oncol Rep*, 2003; 5(4):273.
- [101] Rankin C, von Mehren M, Blanke C i wsp.: Dose effect of imatinib (IM) in patients (pts) with metastatic GIST – Phase III Sarcoma Gropu Study S0033 [abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2004; 22(Abstract 9005).
- [102] Benjamin RS, Rankin C, Fletcher C i wsp.: Phase III dose-randomized study of imatinib mesylate (STI571) for GIST: Intergroup S0033 early results. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2003; 22(abstr 3271).
- [103] Demetri GD, Rankin C, Fletcher C i wsp.: Phase III dose-randomized study of imatinib mesylate (Gleevec, STI571) for GIST: intergroup S0033 early results. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2002; 21(abstr 1651).
- [104] Rossi S, Miceli R, Messerini L i wsp.: Natural history of imatinib-naive GISTs: a retrospective analysis of 929 cases with long-term follow-up and development of a survival nomogram based on mitotic index and size as continuous variables. *Am J Surg Pathol*, 2011; 35(11):1646-1656.
- [105] Schindler CG, Armbrust T, Gunawan B i wsp.: Gastrointestinal stromal tumor (GIST) - single center experience of prolonged treatment with imatinib. *Z Gastroenterol*, 2005; 43(3):267-273.
- [106] Schlemmer M, Bauer S, Schalte R i wsp.: Activity and side effects of imatinib in patients with gastrointestinal stromal tumors: data from a German multicenter trial. *Eur J Med Res*, 2011; 16(5):206-212.
- [107] Stroszczyński C, Jost D, Reichardt P i wsp.: Follow-up of gastro-intestinal stromal tumours (GIST) during treatment with imatinib mesylate by abdominal MRI. *Eur Radiol*, 2005; 15(12):2448-2456.
- [108] Yeh C-N, Chen T-W, Wu Y-J i wsp.: Treatment of patients with advanced gastrointestinal stroma tumor of small bowel: Implications of imatinib mesylate. *World J Gastroenterol*, 2006; 12(23):3760-3765.
- [109] Department of Science and Technology - Brazilian Health Technology Assessment General Coordination. Imatinibe para o tratamento dos tumores gastrointestinais. [Imatinib for gastro-intestinal stromal tumors]. Brasilia: Department of Science and Technology - Brazilian Health Technology Assessment General Coordination (DECIT-CGATS). No 1082005.
- [110] Abernethy AP, McCrory DC: Relative efficacy of oral cancer therapy for Medicare beneficiaries versus currently covered therapy: part 2, imatinib for gastrointestinal stromal tumors (GIST). Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). Technology Assessment 2005.
- [111] Pisters PW, Colombo C: Adjuvant imatinib therapy for gastrointestinal stromal tumors. *J Surg Oncol*. 2011 Dec; 104(8):896-900.
- [112] Caram MV, Schuetze SM: Advanced or metastatic gastrointestinal stromal tumors: systemic treatment options. *J Surg Oncol*. 2011 Dec; 104(8):888-95.
- [113] von Mehren M, Widmer N: Correlations between imatinib pharmacokinetics, pharmacodynamics, adherence, and clinical response in advanced metastatic gastrointestinal stromal tumor (GIST): an emerging role for drug blood level testing? *Cancer Treat Rev*. 2011 Jun; 37(4):291-9.
- [114] Reynoso D, Trent JC: Neoadjuvant and adjuvant imatinib treatment in gastrointestinal stromal tumor: current status and recent developments. *Curr Opin Oncol*. 2010 Jul; 22(4):330-5.
- [115] Kubota T: Gastrointestinal stromal tumor (GIST) and imatinib. *Int J Clin Oncol*. 2006 Jun; 11(3):184-9.

- [116] De Giorgi U, Verweij J: Imatinib and gastrointestinal stromal tumors: Where do we go from here? *Mol Cancer Ther.* 2005 Mar; 4(3):495-501.
- [117] Eisenberg BL, Judson I: Surgery and imatinib in the management of GIST: emerging approaches to adjuvant and neoadjuvant therapy. *Ann Surg Oncol.* 2004 May; 11(5):465-75.
- [118] de Jong FA, Verweij J: Role of imatinib mesylate (Gleevec/Glivec) in gastrointestinal stromal tumors. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2003 Dec; 3(6):757-66.
- [119] Waller CF: Imatinib mesylate. *Recent Results Cancer Res.* 2010; 184:3-20.
- [120] Eisenberg BL, Smith KD: Adjuvant and neoadjuvant therapy for primary GIST. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2011 Jan; 67(Suppl.1):S3-8.
- [121] Hohenberger P: Early Gastrointestinal Stromal Tumor Resection and Adjuvant Therapy with Imatinib. *US Oncological Disease* 2006.
- [122] Lok KH: The Role of Adjuvant Therapy in Gastrointestinal Stromal Tumor after Operative Treatment. *Clinical Medicine: Gastroenterology* 2009; 2:25-27.
- [123] von Mehren M: The role of adjuvant and neoadjuvant therapy in gastrointestinal stromal tumors. *Curr Opin Oncol.* 2008 Jul; 20(4):428-32.
- [124] Lopes LF, Bacchi CE: Imatinib treatment for gastrointestinal stromal tumour (GIST). *J Cell Mol Med.* 2010 Jan; 14(1-2):42-50.
- [125] Sciot R, Debiec-Rychter M, Daugaard S i wsp.: Distribution and prognostic value of histopathologic data and immunohistochemical markers in gastrointestinal stromal tumours (GISTs): An analysis of the EORTC phase III trial of treatment of metastatic GISTs with imatinib mesylate. *Eur J Cancer.* 2008 Sep; 44(13):1855-60.
- [126] Blanke CD, Demetri GD, von Mehren M i wsp.: Long-term follow-up of a phase II randomized trial in advanced gastrointestinal stromal tumor (GIST) patients (pts) treated with imatinib mesylate. *J Clin Oncol.* 2006; ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 24, No. 18S (June 20 Supplement):9528.
- [127] Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD i wsp.: Efficacy and Safety of Imatinib Mesylate in Advanced Gastrointestinal Stromal Tumors. *N Engl J Med.* 2002 Aug; 347(7):472-80.
- [128] Doi T, Nishida T, Hirota S i wsp.: Phase II clinical study of STI571 in Japanese (Jpn) patients (pts) with malignant gastrointestinal stromal tumors (GIST): Results of the B 1201 study. *J Clin Oncol.* 2004; ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). Vol 22, No 14S (July 15 Supplement), 2004:4078.
- [129] Nishida T, Shirao K, Sawaki A i wsp.: Efficacy and safety profile of imatinib mesylate (STI571) in Japanese patients with advanced gastrointestinal stromal tumors: a phase II study (STI571B1202). *Int J Clin Oncol.* 2008 Jun; 13(3):244-51.
- [130] Patel S, Zalberg JR: Optimizing the dose of imatinib for treatment of gastrointestinal stromal tumours: lessons from the phase 3 trials. *Eur J Cancer.* 2008 Mar; 44(4):501-9.
- [131] Blay JY, Le Cesne A, Ray-Coquard I i wsp.: Prospective multicentric randomized phase III study of imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors comparing interruption versus continuation of treatment beyond 1 year: the French Sarcoma Group. *J Clin Oncol.* 2007 Mar; 25(9):1107-13.

- [132] Nishida T, Shirao K, Yamao K i wsp.: Preliminary results of the phase II clinical trial of imatinib mesylate for advanced gastrointestinal stromal tumors in Japan. *Gann Monographs on Cancer Research* 2004; 53:151-157.
- [133] Hensley ML, Ford JM: Imatinib treatment: specific issues related to safety, fertility, and pregnancy. *Semin Hematol.* 2003 Apr; 40(2 Suppl 2):21-5.
- [134] Hillman SL, Mandrekar SJ, Bot B i wsp.: Evaluation of the value of attribution in the interpretation of adverse event data: a North Central Cancer Treatment Group and American College of Surgeons Oncology Group investigation. *J Clin Oncol.* 2010 Jun; 28(18):3002-7.
- [135] Hillman SL, Sargent DJ, Bot BM i wsp.: Questionable value of attribution when interpreting adverse event data: a joint evaluation by North Central Cancer Treatment Group (NCCTG) and American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG). [Abstract] *J Clin Oncol.* 2007; 25 (Suppl 18):A-6511, 324s.
- [136] Wang D, Zhang Q, Blanke CD i wsp.: Phase II trial of neoadjuvant/adjuvant imatinib mesylate (IM) for advanced primary and metastatic/recurrent operable gastrointestinal stromal tumor (GIST): Long-term follow-up results of RTOG 0132. *J Clin Oncol.* 2011; 29(Suppl; abstr 10057).
- [137] Le Cesne A, Ray-Coquard I, Bui BN i wsp.: Discontinuation of imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours after 3 years of treatment: an open-label multicentre randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2010 Oct; 11(10):942-9.
- [138] Hwang JE, Yoon JY, Bae WK i wsp.: Imatinib induced severe skin reactions and neutropenia in a patient with gastrointestinal stromal tumor. *BMC Cancer.* 2010 Aug; 10:438.
- [139] Aliberti S, Grignani G, Allione P i wsp.: An acute hepatitis resembling autoimmune hepatitis occurring during imatinib therapy in a gastrointestinal stromal tumor patient. *Am J Clin Oncol.* 2009 Dec; 32(6):640-1.
- [140] Tonyali O, Coskun U, Yildiz R i wsp.: Imatinib mesylate-induced acute liver failure in a patient with gastrointestinal stromal tumors. *Med Oncol.* 2010 Sep; 27(3):768-73.
- [141] Radaelli F, Vener C, Ripamonti F i wsp.: Conjunctival hemorrhagic events associated with imatinib mesylate. *Int J Hematol.* 2007 Dec; 86(5):390-3.
- [142] Ridruejo E, Cacchione R, Villamil AG i wsp.: Imatinib-induced fatal acute liver failure. *World J Gastroenterol.* 2007 Dec; 13(48):6608-11.
- [143] Kasper B, Kallinowski B, Herrmann T i wsp.: Treatment of gastrointestinal stromal tumor with imatinib mesylate: a retrospective single-center experience in Heidelberg. *Dig Dis.* 2006; 24(1-2):207-11.
- [144] Zhu J, Yang Y, Zhou L i wsp.: A long-term follow-up of the imatinib mesylate treatment for the patients with recurrent gastrointestinal stromal tumor (GIST): The liver metastasis and the outcome. *BMC Cancer* 2010, 10, Article Number 199.
- [145] Turrisi G, Montagnani F, Grotti S i wsp.: Congestive heart failure during imatinib mesylate treatment. *Int J Cardiol.* 2010 Nov; 145(1):148-50.
- [146] Papaxoinis G, Nikolaou M, Lianos E i wsp.: Two cases of complete response after imatinib mesylate treatment of advanced GIST. *Anticancer Res.* 2006 Nov-Dec; 26(6C):4869-72.
- [147] Kobayashi M, Okamoto K, Nakatani H i wsp.: Complete remission of recurrent gastrointestinal stromal tumors after treatment with imatinib: report of a case. *Surg Today.* 2006; 36(8):727-32.

- [148] Muramatsu T, Iida T, Hirasawa T i wsp.: A resectable case of gastrointestinal stromal tumor derived from the rectal wall after oral targeted molecular therapy with imatinib mesylate. *Tokai J Exp Clin Med.* 2006 Sep; 31(3):87-90.
- [149] Pariente A, Etcharry F, Cales V i wsp.: Imatinib mesylate-induced acute hepatitis in a patient treated for gastrointestinal stromal tumour. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2006 Jul; 18(7):785-7.
- [150] Brodowicz T, Kühr T: [GIST: adjuvant treatment in Austria]. *Wien Med Wochenschr.* 2009; 159(15-16):399-402.
- [151] Eisenberg BL, Trent JC: Adjuvant and neoadjuvant imatinib therapy: current role in the management of gastrointestinal stromal tumors. *Int J Cancer.* 2011 Dec; 129(11):2533-42.
- [152] Verweij J, Casali PG, Zalberg J i wsp.: Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised trial. *Lancet.* 2004; 364(9440):1127-1134.
- [153] Le Cesne A, Van Glabbeke M, Verweij J i wsp.: Absence of progression as assessed by response evaluation criteria in solid tumors predicts survival in advanced GI stromal tumors treated with imatinib mesylate: the intergroup EORTC-ISG-AGITG phase III trial. *J Clin Oncol.* 2009 Aug; 27(24):3969-74.
- [154] Verweij J, Casali PG, Kotasek D i wsp.: Imatinib does not induce cardiac left ventricular failure in gastrointestinal stromal tumours patients: analysis of EORTC-ISG-AGITG study 62005. *Eur J Cancer.* 2007 Apr; 43(6):974-8.
- [155] Van Glabbeke M, Verweij J, Casali PG i wsp.: Predicting toxicities for patients with advanced gastrointestinal stromal tumours treated with imatinib: a study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer, the Italian Sarcoma Group, and the Australasian Gastro-Intestinal Trials Group (EORTC-ISG-AGITG). *Eur J Cancer.* 2006 Sep; 42(14):2277-85.
- [156] Van Glabbeke M, Verweij J, Casali PG i wsp.: Initial and late resistance to imatinib in advanced gastrointestinal stromal tumors are predicted by different prognostic factors: A European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Italian Sarcoma Group-Australasian Gastrointestinal Trials Group Study. *J Clin Oncol.* 2005; 23(24):5795-5804.
- [157] Casali PG, Verweij J, Zalberg J i wsp.: Imatinib (Glivec) 400 vs 800 mg daily in patients with gastrointestinal stromal tumors (GIST): a randomized phase III trial from the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group, the Italian Sarcoma Group (ISG), and the Australasian Gastro-Intestinal Trials Group (AGITG). A toxicity report. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2002; 21:abstr 1650.
- [158] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00028002?term=%28GIST+OR+Gastrointestinal+Stromal+Tumor+OR+Gastrointestinal+Stromal+Tumors+OR+Gastrointestinal+Stromal+Tumour+OR+Gastrointestinal+Stromal+Tumours%29+AND+%28imatinib%29&rank=29>, marzec 2012.
- [159] Eisenberg BL: Combining Imatinib with Surgery in Gastrointestinal Stromal Tumors: Rationale and Ongoing Trials. *Clinical Colorectal Cancer* 2006; 6(Suppl.1):S24-S29.
- [160] Ksienski D: Imatinib Mesylate: Past Successes and Future Challenges in the Treatment of Gastrointestinal Stromal Tumors. *Clinical Medicine Insights: Oncology* 2010; 5:365-379.
- [161] Cheng MM, Ramsey SD, Devine EB i wsp.: Systematic review of comparative effectiveness data for oncology orphan drugs. *Am J Manag Care.* 2012 Jan;18(1):47-62.

- [162] Joensuu H, Trent JC, Reichardt P: Practical management of tyrosine kinase inhibitor-associated side effects in GIST. *Cancer Treat Rev.* 2011 Feb; 37(1):75-88.

#### **F. Inne publikacje wykorzystane w opracowaniu**

- [163] Wytyczne oceny technologii medycznych HTA, [www.aotm.gov.pl](http://www.aotm.gov.pl), marzec 2012.
- [164] Wytyczne Cochrane Collaboration, [www.cochrane.org](http://www.cochrane.org), marzec 2012.
- [165] Gajewski P, Jaeschke R, Brożek J. Podstawy EBM czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny. *Medycyna Praktyczna.* 2008.
- [166] Miettinen M, Lasota J: Gastrointestinal stromal tumors: review on morphology, molecular pathology, prognosis, and differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med.* 2006; 130:1466-78.
- [167] Fletcher CD, Berman JJ, Corless C i wsp.: Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Hum Pathol.* 2002; 33:459-65.
- [168] Joensuu H. Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor. *Hum Pathol.* 2008; 39(10):1411-1419.
- [169] Kerkela R, Grazette L, Yacobi R i wsp.: Cardiotoxicity of the cancer therapeutic agent imatinib mesylate. *Nature Medicine*; advance online publication July 23rd 2006.
- [170] Program GIST adjuwant (19.03.2012). [Materiał dostarczony przez Zamawiającego].
- [171] Analiza problemu decyzyjnego opracowana przez Centrum HTA dla zastosowania produktu leczniczego Glivec® (imatinib) stosowanego w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z istotnym ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia receptora KIT (CD 117) - dodatnich nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST).
- [172] Rutkowski P, Nowecki Z, Ruka W: Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (GIST) w: Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych, Krzakowski M. (red.), *Via Medica* 2009; 405-409.
- [173] Zaniewski M, Smyła Z, Piekorz P i wsp.: Podścieliskowe guzy przewodu pokarmowego (GIST). *Chirurgia Polska* 2004; 6, 4: 253-259.
- [174] Głuszek S, Rylski R, Kot M i wsp.: GIST-ryzyko nawrotu i rozsiewu na podstawie obserwacji własnych. *Przegląd Gastroenterologiczny* 2008; 3(4):176-184.
- [175] Lewosiuk A, Białek A, Smereczyński A i wsp.: Zmiany podśluzówkowe górnego odcinka przewodu pokarmowego. *Przegląd Gastroenterologiczny* 2009; 4(3):126-136.
- [176] Rutkowski P, Nowecki Z: Aspekty molekularno-kliniczne nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego. *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 2009; 5, 6:219-228.
- [177] Rutkowski P, Kulig J, Krzakowski M i wsp.: Zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u chorych na nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (GIST) w 2010 roku. *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 2010; 6, 4:181-194.
- [178] Rutkowski P, Nowecki ZI, Michej W i wsp.: Risk criteria and prognostic factors for predicting recurrences after resection of primary gastrointestinal stromal tumor. *Ann Surg Oncol.* 2007; 14:2018-27.

- [179] Zarządzenie Nr 17/2007 Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 kwietnia 2007 r. w sprawie zasad wdrażania terapeutycznych programów zdrowotnych finansowanych przez Narodowy Fundusz Zdrowia.
- [180] Dirnhofer S, Leyvraz S: Current standards and progress in understanding and treatment of GIST. *Swiss Med Wkly* 2009; 139(7-8):90-102.
- [181] Mac K, Wójcik M: Kliniczna i molekularna charakterystyka nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST). *Postępy Hig Med Dosw. (online)*, 2008; 62:272-281.
- [182] Ray-Coquard I, Blay JI: Diagnosis and Management of Gastrointestinal Stromal Tumours. *Business Briefing: European Pharmacotherapy* 2005:2-7.
- [183] Więcek S, Madziara W, Grzybowska-Chlebowczyk U i wsp.: Guzy mezenchymalne podścieliska przewodu pokarmowego - choroba rzadka u dzieci czy nierozpoznawana? *Pediatrica Współczesna. Gastroenterologia. Hematologia i żywienie dziecka* 2008; 10, 1:43-46.
- [184] [www.orpha.net](http://www.orpha.net), styczeń 2012.
- [185] Stowarzyszenie Pomocy Chorym na GIST <http://www.gist.pl>, styczeń 2012.
- [186] Rutkowski P: Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego. *Gastroenterologia Kliniczna* 2011; 3, 3: 127-135.
- [187] Ruka W, Rutkowski P, Zdzienicki M i wsp.: Leczenie chirurgiczne nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST). *Gastroenterol Pol.* 2009; 16(2):129-134.
- [188] Von Mehren M, Benjamin RS, Bui MM i wsp.: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Soft Tissue Sarcoma. Version 2.2011.
- [189] <http://www.novartis.com/newsroom/media-releases/en/2012/1579137.shtml>, marzec 2012.
- [190] Heinrich MC, Corless CL, Demetri GD i wsp.: Kinase mutations and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor. *J Clin Oncol.* 2003; 21:4342-9.
- [191] Załącznik nr 8 do Zarządzenia 59/2011/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 października 2011 roku: Terapeutyczne Programy Zdrowotne 2012 Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST).
- [192] European Medicines Agency 2007. Orphan drugs and rare diseases at a glance.
- [193] Zalecenie Rady Unii Europejskiej, z dnia 8 czerwca 2009 r. w sprawie działań w dziedzinie rzadkich chorób (2009/C 151/02).
- [194] Steliarova-Foucher E, Stiller C, Lacour B i wsp.: International Classification of Childhood Cancer, Third Edition. *Cancer.* 2005; 103:1457-1467.
- [195] Miettinen M, Lasota J: Gastrointestinal stromal tumors: Pathology and prognosis at different sites. *Seminars in Diagnostic Pathology* 2006; 23:70-83.
- [196] Charakterystyka Produktu Leczniczego Sutent®.
- [197] Agencja Oceny Technologii Medycznych. Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) przy wykorzystaniu produktu leczniczego sunitynib (Sutent®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ wrzesień 2010.
- [198] Deflin MM, Parthan A, Taylor DCA i wsp.: Comparison of the Clinical Benefit of an Adjuvant Therapy in Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST) with Other Adjuvant Cancer Therapies. 2012 Gastrointestinal Cancers Symposium, January 19-21, 2012, San Francisco, CA, Poster #C45.

- [199] Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, et al. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol.* 1997;50:683– 691.
- [200] Wells G.A., Sultan S.A., Chen L., Khan M., Coyle D. *Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis.* Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009.
- [201] Song F., Altman D.G., Glenny A.M., Deeks J.J. Validity of indirect comparison for estimating efficacy of competing interventions: empirical evidence from published meta-analyses. *BMJ.* 2003 Mar 1; 326(7387): 472.
- [202] Vandermeer B.W., Buscemi N., Liang Y., Witmans M. Comparison of meta-analytic results of indirect, direct, and combined comparisons of drugs for chronic insomnia in adults: a case study. *Med Care.* 2007 Oct; 45(10 Supl 2): S166 - 172.
- [203] Edwards S.J., Clarke M.J., Wordsworth S., Borriall J. Indirect comparisons of treatments based on systematic reviews of randomised controlled trials. *Int J Clin Pract.* 2009 Jun; 63(6): 841 - 854.
- [204] Lu G., Ades A.E. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med.* 2004 Oct 30; 23(20): 3105 - 3124.
- [205] Song F., Glenny A.M., Altman D.G. Indirect comparison in evaluating relative efficacy illustrated by antimicrobial prophylaxis in colorectal surgery. *Control Clin Trials.* 2000 Oct; 21(5): 488 - 497.
- [206] <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q491&ms=383&ml=pl&mi=383&mx=0&mt=&my=767&ma=019625>, kwiecień 2012.
- [207] Agaimy A. Gastrointestinal stromal tumors (GIST) from risk stratification systems to the new TNM proposal: more questions than answers? A review emphasizing the need for a standardized GIST reporting. *Int J Clin Exp Pathol* 2010;3(5):461-471.



## 12. Spis tabel, wykresów i schematów

### Spis tabel

Tabela 1. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej (badań pierwotnych, badań o niższej wiarygodności, opracowań wtórnych i publikacji do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa) wykorzystanych w ramach analizy klinicznej dotyczącej stosowania imatinibu w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia KIT (CD 117)-dodatnich nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST).....	45
Tabela 2. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego włączonego do analizy, dotyczącego zastosowania imatinibu w porównaniu do placebo, w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów po zabiegu całkowitego usunięcia pierwotnego, KIT-dodatniego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego (GIST) [1]-[7].....	51
Tabela 3. Odsetek dorosłych pacjentów po zabiegu całkowitego usunięcia pierwotnego, KIT-dodatniego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego (GIST), u których wystąpiło przeżycie wolne od nawrotu (subpopulacja z wysokim ryzykiem nawrotu) [6], [7].....	52
Tabela 4. Liczba i odsetek dorosłych pacjentów po zabiegu całkowitego usunięcia pierwotnego, KIT-dodatniego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego (GIST), u których wystąpiło ryzyko nawrotu (subpopulacja o wysokim ryzyku nawrotu) [6], [7].....	53
Tabela 5. Odsetek dorosłych pacjentów po zabiegu całkowitego usunięcia pierwotnego, KIT-dodatniego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego (GIST), u których wystąpiło przeżycie całkowite (subpopulacja o wysokim ryzyku nawrotu) [7].	55
Tabela 6. Liczba i odsetek dorosłych pacjentów po zabiegu całkowitego usunięcia pierwotnego, KIT-dodatniego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego (GIST), u których wystąpiło przeżycie wolne od nawrotu (subpopulacja z wysokim ryzykiem nawrotu) [19]-[20], [22].....	58
Tabela 7. Odsetek dorosłych pacjentów z wysokim lub pośrednim ryzykiem nawrotu po zabiegu całkowitego usunięcia pierwotnego, KIT-dodatniego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego (GIST) (populacja ogólna), u których wystąpiło przeżycie wolne od nawrotu [19]-[21].	60
Tabela 8. Odsetek dorosłych pacjentów po zabiegu całkowitego usunięcia pierwotnego, KIT-dodatniego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego (GIST), u których wystąpiło przeżycie wolne od nawrotu (subpopulacja z pośrednim ryzykiem nawrotu) [19].	62
Tabela 9. Meta-analiza wyników dotyczących odsetka dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu całkowitego usunięcia pierwotnego, KIT-dodatniego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego (GIST), u których wystąpiło trzyletnie przeżycie wolne od nawrotu [19], [22].	64
Tabela 10. Liczba i odsetek dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu całkowitego usunięcia pierwotnego, KIT-dodatniego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego (GIST), w których wystąpiło ryzyko nawrotu [22], [23].	66
Tabela 11. Meta-analiza wyników dotyczących ryzyka nawrotu u dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu całkowitego usunięcia pierwotnego, KIT-dodatniego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego (GIST) [22], [23].	68
Tabela 12. Przeżycie całkowite, u dorosłych pacjentów po zabiegu całkowitego usunięcia pierwotnego, KIT-dodatniego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego (GIST) z wysokim lub pośrednim ryzykiem nawrotu [19].....	70
Tabela 13. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego włączonego do analizy, dotyczącego zastosowania leku imatinib przez okres 36 miesięcy w porównaniu do 12 miesięcy, w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów po zabiegu całkowitego usunięcia pierwotnego, KIT-dodatniego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego (GIST) o wysokim ryzyku nawrotu [8]-[18].....	72



Tabela 14. Odsetek dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu całkowitego usunięcia pierwotnego, KIT-dodatniego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego (GIST), u których wystąpiło przeżycie wolne od nawrotu [8]-[17].....	73
Tabela 15. Przeżycie wolne od nawrotu w okresie pierwszych 12 miesięcy, 36 miesięcy oraz 12-24 i 24-36 miesięcy od randomizacji, w populacji dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu całkowitego usunięcia pierwotnego, KIT-dodatniego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego (GIST) (zmodyfikowana populacja ITT) [8]. .....	74
Tabela 16. Odsetek dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu całkowitego usunięcia pierwotnego, KIT-dodatniego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego (GIST), u których wystąpiło pięcioletnie przeżycie całkowite (zmodyfikowana populacja ITT) [8]-[17].....	76
Tabela 17. Pięcioletnie przeżycie całkowite bez GIST, w populacji dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu całkowitego usunięcia pierwotnego, KIT-dodatniego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego (GIST), (zmodyfikowana populacja ITT) [8]. .....	77
Tabela 18. Odpowiedź na wznowienie leczenia imatynibem po nawrocie choroby w grupie otrzymującej wcześniej terapię adjuwantową imatynibem przez okres 36 miesięcy w porównaniu do 12 miesięcy, u dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu całkowitego usunięcia pierwotnego, KIT-dodatniego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego (GIST) [8], [11]. .....	78
Tabela 19. Odsetek dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu całkowitego usunięcia pierwotnego, KIT-dodatniego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego (GIST), u których wystąpiło przeżycie wolne od nawrotu [25], [27]-[28], [32].....	81
Tabela 20. Odsetek dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu całkowitego usunięcia pierwotnego, KIT-dodatniego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego (GIST), u których wystąpiło przeżycie całkowite [25], [32].	83
Tabela 21. Liczba i odsetek pacjentów po zabiegu całkowitego usunięcia pierwotnego, KIT-dodatniego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego (GIST), u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane w zależności od stopnia nasilenia podczas stosowania imatynibu w terapii adjuwantowej w porównaniu z placebo (subpopulacja z wysokim ryzykiem nawrotu) [6], [7].....	89
Tabela 22. Liczba i odsetek pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu całkowitego usunięcia pierwotnego, KIT-dodatniego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego, u których wystąpiły działania niepożądane raportowane w systemie AdEERS podczas stosowania imatynibu w terapii adjuwantowej w porównaniu z placebo [7].....	101
Tabela 23. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane ogółem oraz konieczność przerwania leczenia podczas stosowania imatynibu w terapii adjuwantowej po zabiegu całkowitego usunięcia pierwotnego, KIT-dodatniego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego (GIST) (subpopulacja z wysokim ryzykiem nawrotu) [6], [7]. .....	103
Tabela 24. Liczba i odsetek pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu całkowitego usunięcia pierwotnego, KIT-dodatniego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego (GIST), u których wystąpiły działania niepożądane ogółem podczas stosowania imatynibu w terapii adjuwantowej przez 36 miesięcy w porównaniu do 12 miesięcy - [8], [10], [11], [13], [14], [15], [16]. .....	106
Tabela 25. Liczba i odsetek pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu całkowitego usunięcia pierwotnego, KIT-dodatniego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego (GIST), u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane w zależności od stopnia nasilenia podczas stosowania imatynibu w terapii adjuwantowej przez 36 miesięcy w porównaniu do 12 miesięcy [8], [10], [11], [16].....	108
Tabela 26. Liczba i odsetek pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu całkowitego usunięcia pierwotnego, KIT-dodatniego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego (GIST), u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane w zależności od stopnia nasilenia podczas stosowania imatynibu w terapii adjuwantowej- [19], [22], [24], [27]-[28], [30]-[31], [32]-[34]. .....	112
Tabela 27. Działania niepożądane zgłoszone w badaniach rejestracyjnych produktu leczniczego Glivec® (imatynib) [53].....	123

Tabela 28. Działania niepożądane związane ze stosowaniem imatinibu, zgłaszane po wprowadzeniu produktu leczniczego Glivec® (imatinib) do obrotu [53].	126
Tabela 29. Analiza profilu bezpieczeństwa imatinibu stosowanego w terapii adjuwantowej w porównaniu z placebo u dorosłych pacjentów po zabiegu całkowitego usunięcia pierwotnego, KIT-dodatniego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego (GIST); (subpopulacja z niezdefiniowanym ryzykiem nawrotu) - liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane o stopniu nasilenia 1-4 [1], [5], [58]#.	134
Tabela 30. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane ogółem w zależności od stopnia nasilenia podczas stosowania imatinibu w terapii adjuwantowej w porównaniu z placebo zabiegu całkowitego usunięcia pierwotnego, KIT-dodatniego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego (GIST) (subpopulacja z niezdefiniowanym ryzykiem nawrotu) [1].	145
Tabela 31. Analiza profilu bezpieczeństwa imatinibu w terapii adjuwantowej w porównaniu z placebo, u dorosłych pacjentów po zabiegu całkowitego usunięcia pierwotnego, KIT-dodatniego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego (GIST); (subpopulacja z niezdefiniowanym ryzykiem nawrotu) - liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła konieczność zmiany schematu leczenia [1].	146
Tabela 32. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukiwania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań wtórnych i pierwotnych badań klinicznych oceniających efektywność kliniczną produktu leczniczego Glivec® (imatinib) w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia KIT (CD 117)-dodatnich nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST).	190
Tabela 33. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie PubMed, Embase, Cochrane dotyczących efektywności klinicznej produktu leczniczego Glivec® (imatinib) w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia KIT (CD 117)-dodatnich nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST); (data ostatniego wyszukania: 30.03.2012).	191
Tabela 34. Strategia i wyniki wyszukiwania badań pierwotnych oraz opracowań wtórnych w innych bazach danych dotyczących efektywności klinicznej produktu leczniczego Glivec® (imatinib) w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia KIT (CD 117)-dodatnich nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST); (data ostatniego wyszukania: 30.03.2012).	193
Tabela 35. Strategia i wyniki wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w bazie PubMed, Embase, Cochrane dotyczących efektywności klinicznej produktu leczniczego Glivec® (imatinib) w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia KIT (CD 117)-dodatnich nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST); (data ostatniego wyszukania: 30.03.2012).	195
Tabela 36. Tabela publikacji wyłączonych z analizy klinicznej stosowania imatinibu w terapii adjuwantowej dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia KIT (CD 117)-dodatnich nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST).	202
Tabela 37. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania imatinibu w porównaniu do placebo w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów po zabiegu całkowitego usunięcia pierwotnego, KIT-dodatniego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego (GIST) [1]-[7].	213
Tabela 38. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu, dotyczącym stosowania imatinibu w porównaniu do placebo w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów po zabiegu całkowitego usunięcia pierwotnego, KIT-dodatniego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego (GIST) (populacja z wysokim ryzykiem nawrotu) [1]-[7].	215
Tabela 39. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego, dotyczącego zastosowania imatinibu przez 36 miesięcy w porównaniu do 12 miesięcy, w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu całkowitego usunięcia pierwotnego, KIT-dodatniego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego (GIST) [8]-[18].	216
Tabela 40. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu dotyczącym stosowania imatinibu przez 36 miesięcy w porównaniu do 12 miesięcy w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu	

po zabiegu całkowitego usunięcia pierwotnego, KIT-dodatniego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego (GIST) [8]-[18]. .....	217
Tabela 41. Opis randomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy, dotyczących zastosowania imatynibu w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu całkowitego usunięcia pierwotnego, KIT-dodatniego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego (GIST), potencjalnie przydatnych do przeprowadzenia porównania pośredniego [1]-[7], [8]-[18]. .....	219
Tabela 42. Opis nierandomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy, dotyczących zastosowania imatynibu w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z wysokim lub pośrednim ryzykiem nawrotu po zabiegu całkowitego usunięcia pierwotnego, KIT-dodatniego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego (GIST) [19]-[21], [22], [23]. .....	222
Tabela 43. Charakterystyka nierandomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy, dotyczących zastosowania imatynibu w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z wysokim lub pośrednim ryzykiem nawrotu po zabiegu całkowitego usunięcia pierwotnego, KIT-dodatniego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego (GIST) [19]-[21], [22], [23].	225
Tabela 44. Opis nierandomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy, dotyczących zastosowania imatynibu w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu całkowitego usunięcia pierwotnego, KIT-dodatniego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego (GIST) [24]-[26], [27]-[29], [30]-[31], [32]-[34]. .....	227
Tabela 45. Charakterystyka nierandomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy, dotyczących zastosowania leku imatynib w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów po zabiegu całkowitego usunięcia pierwotnego, KIT-dodatniego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego (GIST) z wysokim ryzykiem nawrotu [24]-[26], [27]-[29], [30]-[31], [32]-[34]. .....	233
Tabela 46. Opis i wyniki nierandomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy, dotyczących zastosowania imatynibu w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów po zabiegu usunięcia nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego (GIST); (populacja z niezdefiniowanym ryzykiem nawrotu) [35], [36], [37], [38]-[39]. .....	235
Tabela 47. Opisy przypadków włączonych do analizy dotyczących zastosowania imatynibu w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów po zabiegu usunięcia KIT-dodatniego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego (GIST) [40]-[48]. ....	238
Tabela 48. Opis i wyniki randomizowanego badania klinicznego włączonego do analizy, dotyczącego zastosowania leku imatynib w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów po zabiegu usunięcia pierwotnego, KIT-dodatniego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego (GIST) (populacja z niezdefiniowanym ryzykiem nawrotu) [1]-[5]. .....	241
Tabela 49. Charakterystyka przeglądu systematycznego Cassier i wsp. 2008 [66]. .....	242
Tabela 50. Charakterystyka przeglądu systematycznego El Dib i wsp. 2011 [67]. .....	243
Tabela 51. Charakterystyka przeglądu systematycznego Essat i wsp. 2011 [68]. .....	243
Tabela 52. Charakterystyka przeglądu systematycznego NICE 2010 [69]. .....	245
Tabela 53. Charakterystyka przeglądu systematycznego NHS 2008 [70]. .....	246
Tabela 54. Charakterystyka przeglądu systematycznego Sanford i wsp. 2010 [71]. .....	247
Tabela 55. Charakterystyka przeglądu systematycznego Dretzke i wsp. 2010 [72]. .....	248
Tabela 56. Charakterystyka i metody przeprowadzenia nieopublikowanych badań klinicznych dotyczących stosowania leku imatynib w terapii adjuwantowej, w populacji dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu całkowitego usunięcia KIT-dodatniego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego (GIST) [49], [50], [51]-[52]. .....	249
Tabela 57. Opis arkusza skali <i>Jadad</i> . .....	250
Tabela 58. Ocena w skali <i>Jadad</i> dla badań [1]-[7], [8]-[18]. .....	251
Tabela 59. Formularz oceny wiarygodności badań kohortowych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE (przeprowadzony jedynie dla badań z grupą kontrolną) – badania [19]-[21], [22], [23]. .....	252
Tabela 60. Ocena poziomu dowodów naukowych w ocenie trójklasowej (A-B-C)*. .....	254
Tabela 61. Ocena jakości wyników naukowych zawartych w artykułach*. .....	254
Tabela 62. Ocena jakości danych z badania w skali GRADE [1]-[7]. .....	255

Tabela 63. Ocena jakości danych z badania w skali GRADE [8]-[18].	263
Tabela 64. Ocena jakości danych z badania w skali GRADE [19]-[21].	265
Tabela 65. Ocena jakości danych z badania w skali GRADE [22].	265
Tabela 66. Ocena jakości danych z badania w skali GRADE [23].	266
Tabela 67. Propozycja oceny ryzyka nawrotu nowotworu u chorych po resekcji pierwotnego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego (GIST) według AFIP-NCCN [166].	267
Tabela 68. Kryteria klasyfikacji ryzyka nawrotu pierwotnego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego (GIST) według NIH [167].	267
Tabela 69. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii*.	268
Tabela 70. Formularz ekstrakcji danych z badań.	269

### Spis wykresów

Wykres 1. Wynik meta-analizy dotyczącej trzyletniego przeżycia wolnego od nawrotu w grupie otrzymującej leczenie adjuwantowe imatinibem w porównaniu do braku interwencji u dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu całkowitego usunięcia pierwotnego, KIT-dodatniego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego (GIST) [19], [22].	65
Wykres 2. Wynik meta-analizy dotyczącej ryzyka nawrotu w grupie otrzymującej leczenie adjuwantowe imatinibem w porównaniu do braku interwencji u dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu całkowitego usunięcia pierwotnego, KIT-dodatniego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego (GIST) [22], [23].	69

### Spis schematów

Schemat 1. Diagram QUORUM przedstawiający etapy i wyniki przeglądu systematycznego oceny efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) stosowania leku imatinib w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia KIT (CD 117)-dodatnich nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST) – opracowania wtórne.	198
Schemat 2. Diagram QUORUM przedstawiający etapy i wyniki przeglądu systematycznego oceny efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) stosowania leku imatinib w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia KIT (CD 117)-dodatnich nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST) – pierwotne badania kliniczne.	199

## 13. Aneks

### 13.1. Przegląd medycznych baz danych

Dokonano przeszukania medycznych baz danych odnośnie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) stosowania preparatu zawierającego imatynib (Glivec®) w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia KIT (CD 117)- dodatnich nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST) względem wybranego komparatora (placebo lub obserwacja - brak leczenia adjuwantowego).

Przeszukanie baz danych przeprowadzono z możliwie dużą czułością, zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych [163] i *Cochrane Collaboration* [164] oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia [206]. W procesie przeszukiwania wybranych medycznych baz danych użyto słów kluczowych pogrupowanych w zależności od obszaru znaczeniowego. W strategii wyszukiwania wykorzystano synonimy zawarte w MeSH (*Medical Subject Reading*) oraz Emtree (*Elsevier's Life Science Thesaurus*). W trakcie wyszukiwania wykorzystano połączenia słów kluczowych utworzone przy użyciu operatorów logicznych *AND* oraz *OR* (operatory logiki Boole'a) oraz uwzględniono filtry. Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii. Wyszukiwaniem zajmowały się równolegle 2 osoby (J.K., N.W.). Ostateczna strategia była tworzona na drodze uzyskania konsensusu między osobami, które zajmowały się wyszukiwaniem (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej: P.K.). Stopień zgodności między analitykami wynosił około 98%. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach: 23.12. - 29.12.2011 roku, ponowne przeszukanie baz danych przeprowadzono w dniu 30.03.2012 (data ostatniego wyszukiwania). Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

W pierwszej kolejności poszukiwano istniejących już, niezależnych raportów oceny technologii medycznych (raportów HTA) oraz przeglądów systematycznych m.in. w bazach: *Medline*, *Embase*, *Centre for Reviews and Dissemination* oraz w *Cochrane Library*. Następnie poszukiwano badań pierwotnych w bazach *Medline*, *Embase*, *Cochrane Library*. Doniesień naukowych (opracowań wtórnych i badań pierwotnych) szukano także w innych niż *Medline*, *Embase* i *Cochrane Library* naukowych bazach danych. Dodatkowo, pierwotnych badań klinicznych poszukiwano również w referencjach odnalezionych opracowań.

Analiza kliniczna produktu leczniczego Glivec® (imatinib) w porównaniu do placebo lub obserwacji (braku leczenia adjuwantowego) w terapii adjuwantowej dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia KIT (CD 117)-dodatnich nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST). Przegląd systematyczny badań klinicznych.



W tabeli poniżej przedstawiono słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukiwania medycznych baz danych w celu identyfikacji opracowań wtórnych i pierwotnych badań klinicznych przydatnych do niniejszego opracowania.

**Tabela 32. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukiwania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań wtórnych i pierwotnych badań klinicznych oceniających efektywność kliniczną produktu leczniczego Glivec® (imatinib) w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia KIT (CD 117)-dodatnich nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST).**

Obszar znaczeniowy	Słowa kluczowe
<b>Problem zdrowotny (populacja)</b>	<i>(GIST OR GISTS) OR (Gastrointestinal Stromal Tumor OR Gastrointestinal Stromal Tumors OR Gastrointestinal Stromal Tumour OR Gastrointestinal Stromal Tumours) OR (Gastrointestinal Stromal Neoplasms OR Gastrointestinal Stromal Neoplasm) OR (Gastrointestinal Stromal Sarcoma OR Gastrointestinal Stromal Sarcomas)</i>
<b>AND</b>	
<b>Rodzaj interwencji (imatinib)</b>	<i>(Gleevec OR Glivec OR Glivic) OR (Novartis brand of imatinib mesylate OR Genpharm brand of imatinib mesylate) OR (ST 1571 OR ST1571 OR STI571 OR STI-571 OR STI 571) OR CGP 5714 OR (CPG57148 OR CGP-57148) OR (CGP 57148B OR CGP57148B) OR (imatinib mesylate OR imatinib mesilate) OR (signal transduction inhibitor 571) OR (2 [2 methyl 5 [4 (4 methyl 1 piperazinylmethyl) benzamido] anilino] 4 (3 pyridyl) pyrimidine) OR (4 (4 methylpiperazin 1 ylmethyl) n [4 methyl 3 [4 (3 pyridyl) pyrimidin 2 ylamino] phenyl] benzamide) OR (4 [(4 methyl 1 piperazinyl) methyl] n [4 methyl 3 [[4 (3 pyridinyl) 2 pyrimidinyl] amino] phenyl] benzamide)</i>
<b>AND</b>	
<b>Punkty końcowe</b>	<i>Nie stosowano ograniczeń w odniesieniu do punktów końcowych – pozwala to na wyszukanie w bazach informacji medycznej danych o możliwie wszystkich działaniach niepożądanych (ciężkich, rzadkich oraz takich, których nie sposób przewidzieć przed przeprowadzeniem analizy). Podobnie nie zawężano wyszukiwania do efektywności eksperymentalnej oraz efektywności klinicznej.</i>
<b>AND</b>	
<b>Metodyka badania</b>	<i>Humans, Meta-Analysis, Review OR Systematic review (dla badań wtórnych z baz PubMed, Embase). Humans, Clinical trials, Controlled Clinical Trials, Comparative Study, Randomized Controlled Trial, Case Reports; (dla badań pierwotnych z baz PubMed, Embase). W przypadku bazy Cochrane – nie stosowano limitów.</i>
<b>AND</b>	
<b>Język publikacji</b>	<i>Wyszukiwano publikacji w językach: angielskim, niemieckim, francuskim i polskim.</i>

Strategię wyszukiwania wraz z jej wynikami zaprezentowano poniżej.

### 13.1.1. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych

Przeszukano podstawowe naukowe bazy danych (*Medline – dostęp przez PubMed, Embase, Cochrane Database of Systematic Reviews oraz Database of Abstracts of Reviews of Effects*) w celu odnalezienia opracowań wtórnych, dotyczących produktu leczniczego Glivec® (imatynib) w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia KIT (CD 117)-dodatnich nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST).

**Tabela 33. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie PubMed, Embase, Cochrane dotyczących efektywności klinicznej produktu leczniczego Glivec® (imatynib) w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia KIT (CD 117)-dodatnich nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST); (data ostatniego wyszukiwania: 30.03.2012).**

Zapytanie	Słowa kluczowe	Wynik		
		PubMed <sup>1</sup>	Embase <sup>2</sup>	Cochrane <sup>3</sup> #
<b>Problem zdrowotny</b>				
#1	(GIST OR GISTS) <sup>1,2,3</sup>	5 875	6 984	14
#2	(Gastrointestinal Stromal Tumor OR Gastrointestinal Stromal Tumors OR Gastrointestinal Stromal Tumour OR Gastrointestinal Stromal Tumours) <sup>1,3</sup> gastrointestinal AND stromal AND ('tumor'/exp OR tumor) OR gastrointestinal AND stromal AND tumors OR gastrointestinal AND stromal AND ('tumour'/exp OR tumour) OR gastrointestinal AND stromal AND tumours <sup>2</sup>	5 327	1 051	33
#3	(Gastrointestinal Stromal Neoplasms OR Gastrointestinal Stromal Neoplasm) <sup>1,3</sup> gastrointestinal AND stromal AND ('neoplasms'/exp OR neoplasms) OR gastrointestinal AND stromal AND ( 'neoplasm'/exp OR neoplasm) <sup>2</sup>	5 115	9 452	24
#4	(Gastrointestinal Stromal Sarcoma OR Gastrointestinal Stromal Sarcomas) <sup>1,3</sup> gastrointestinal AND stromal AND ('sarcoma'/exp OR sarcoma) OR gastrointestinal AND stromal AND sarcomas <sup>2</sup>	4 640	489	5
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	<b>6 464</b>	<b>12 361</b>	<b>44</b>
<b>Interwencja (imatynib)</b>				
#6	(Gleevec OR Glivec OR Glivic) <sup>1,3</sup> 'gleevec'/exp OR gleevec OR 'glivec'/exp OR glivec OR 'glivic'/exp OR glivic <sup>2</sup>	8 526	20 952	5
#7	(Novartis brand of imatinib mesylate OR Genpharm brand of imatinib mesylate) <sup>1,3</sup> novartis AND brand AND of AND ('imatinib'/exp OR imatinib) AND ('mesylate'/exp OR mesylate) OR genpharm AND brand AND of AND ('imatinib'/exp OR imatinib) AND ('mesylate'/exp OR	8 407	2	1



Analiza kliniczna produktu leczniczego Glivec® (imatinib) w porównaniu do placebo lub obserwacji (braku leczenia adjuwantowego) w terapii adjuwantowej dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia KIT (CD 117)-dodatnich nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST). Przegląd systematyczny badań klinicznych.



	mesylate) <sup>2</sup>			
#8	(ST 1571 OR ST1571 OR STI571 OR STI-571 OR STI 571) <sup>1,3</sup> 'st'/exp OR st AND 1571 OR 'st1571'/exp OR st1571 OR 'sti571'/exp OR sti571 OR 'sti 571'/exp OR 'sti 571' OR sti AND 571 <sup>2</sup>	8 613	2 813	44
#9	CGP 5714 <sup>1,3</sup> cgp AND 5714 <sup>2</sup>	0	1	0
#10	(CPG57148 OR CGP-57148) <sup>1,3</sup> cpg57148 OR 'cgp 57148'/exp OR 'cgp 57148' <sup>2</sup>	8 408	20 844	0
#11	(CGP 57148B OR CGP57148B) <sup>1,3</sup> cgp AND 57148b OR 'cgp57148b'/exp OR cgp57148b <sup>2</sup>	8 410	20 849	1
#12	(imatinib mesylate OR imatinib mesilate) <sup>1,3</sup> 'imatinib'/exp OR imatinib AND ('mesylate'/exp OR mesylate) OR 'imatinib'/exp OR imatinib AND mesilate <sup>2</sup>	8 407	123	5
#13	(signal transduction inhibitor 571) <sup>1,3</sup> signal AND transduction AND inhibitor AND 571 <sup>2</sup>	94	792	3
#14	(2 [2 methyl 5 [4 (4 methyl 1 piperazynylmethyl) benzamido] anilino] 4 (3 pyridyl) pyrimidine) <sup>1</sup> '2 2 methyl 5 4 4 methyl 1 piperazynylmethyl benzamido anilino 4 3 pyridyl pyrimidine'/exp OR '2 2 methyl 5 4 4 methyl 1 piperazynylmethyl benzamido anilino 4 3 pyridyl pyrimidine' <sup>2</sup>	0	20 844	-
#15	(4 (4 methylpiperazin 1 ylmethyl) n [4 methyl 3 [4 (3 pyridyl) pyrimidin 2 ylamino] phenyl] benzamide) <sup>1</sup> '4 4 methylpiperazin 1 ylmethyl n 4 methyl 3 4 3 pyridyl pyrimidin 2 ylamino phenyl benzamide'/exp OR '4 4 methylpiperazin 1 ylmethyl n 4 methyl 3 4 3 pyridyl pyrimidin 2 ylamino phenyl benzamide' <sup>2</sup>	0	20 844	-
#16	(4 [(4 methyl 1 piperazynyl) methyl] n [4 methyl 3 [[4 (3 pyridinyl) 2 pyrimidinyl] amino] phenyl] benzamide) <sup>1</sup> '4 4 methyl 1 piperazynyl methyl n 4 methyl 3 4 3 pyridinyl 2 pyrimidinyl amino phenyl benzamide'/exp OR '4 4 methyl 1 piperazynyl methyl n 4 methyl 3 4 3 pyridinyl 2 pyrimidinyl amino phenyl benzamide' <sup>2</sup>	1	20 844	-
#17	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 <sup>1,2</sup> #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 <sup>3</sup>	<b>8 750</b>	<b>21 042</b>	<b>48</b>
<b>Razem</b>				
#18	#5 AND #17	1 809	3 816	<b>3</b>
#19	#18*	507	49	-
#20	#19^	<b>459</b>	<b>48</b>	-

\* zastosowane filtry: **baza PubMed**=Humans, Meta-Analysis, Review, **baza Embase**=Humans, Meta-Analysis, Systematic Review, tylko Embase; **baza Cochrane**= nie stosowano ograniczeń;

^ publikacje w językach English, German, French, Polish;

# Cochrane Database of Systematic Reviews oraz Cochrane Database of Abstracts of Reviews of Effects.



## Podsumowanie

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano opracowania wtórne (przeglądy systematyczne, meta-analizy) dotyczące efektów klinicznych (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) imatynibu (Glivec®) stosowanego w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia KIT (CD 117)-dodatnich nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST).

### 13.1.2. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych i pierwotnych badań klinicznych w innych bazach danych

Dokonano przeszukania w pozostałych bazach naukowych (oprócz baz *Medline – dostęp przez PubMed, Embase i Cochrane*) w celu odnalezienia badań pierwotnych oraz opracowań wtórnych dotyczących stosowania produktu leczniczego Glivec® (imatynib) w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia KIT (CD 117)-dodatnich nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST). W przypadku baz danych, w których wyszukiwanie całej frazy nie dawało rezultatów, przeszukiwanie zawężano jedynie do nazwy chemicznej (*imatinib/imatynib*) oraz nazwy handlowej produktu (Glivec®) lub też tylko problemu zdrowotnego.

**Tabela 34. Strategia i wyniki wyszukiwania badań pierwotnych oraz opracowań wtórnych w innych bazach danych dotyczących efektywności klinicznej produktu leczniczego Glivec® (imatynib) w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia KIT (CD 117)-dodatnich nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST); (data ostatniego wyszukania: 30.03.2012).**

Baza	Zapytanie	Słowa kluczowe	Wynik
Agencja Oceny Technologii Medycznych; AOTM	#1	██████████	7
Centre for Reviews and Dissemination; CRD	#1	<i>(GIST OR Gastrointestinal Stromal Tumor OR Gastrointestinal Stromal Tumors OR Gastrointestinal Stromal Tumour OR Gastrointestinal Stromal Tumours) AND (imatinib)</i>	22
Health Canada; HC	#1	<i>GIST AND imatinib</i>	16
International Network of Agencies for Health Technology Assessment; INAHTA	#1	<i>GIST AND imatinib</i>	13
Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb	#1	<i>(GIST OR Gastrointestinal Stromal Tumor OR Gastrointestinal Stromal Tumors OR Gastrointestinal Stromal Tumour OR Gastrointestinal Stromal Tumours) AND (imatinib)</i>	1
National Institute for Health and Clinical Excellence; NICE	#1	<i>(GIST OR Gastrointestinal Stromal Tumor OR Gastrointestinal Stromal Tumors OR Gastrointestinal Stromal Tumour OR Gastrointestinal Stromal Tumours) AND (imatinib)</i>	25

Analiza kliniczna produktu leczniczego Glivec® (imatinib) w porównaniu do placebo lub obserwacji (braku leczenia adjuwantowego) w terapii adjuwantowej dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia KIT (CD 117)-dodatnich nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST). Przegląd systematyczny badań klinicznych.



<b>National Institute for Health Research; Health Technology Assessment Programme; NIHR HTA</b>	#1	(GIST OR Gastrointestinal Stromal Tumor OR Gastrointestinal Stromal Tumors OR Gastrointestinal Stromal Tumour OR Gastrointestinal Stromal Tumours) AND (imatinib)	12
<b>Thompson Micromedex®</b>	#1	(imatinib)	1
<b>The Uppsala Monitoring Centre</b>	#1	(GIST OR Gastrointestinal Stromal Tumor OR Gastrointestinal Stromal Tumors OR Gastrointestinal Stromal Tumour OR Gastrointestinal Stromal Tumours) AND (imatinib)	0
<b>Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych; URPL</b>	#1	imatinib nowotwór podścieliskowy układu pokarmowego	1
<b>European Medicines Agency; EMA</b>	#1	(GIST OR Gastrointestinal Stromal Tumor OR Gastrointestinal Stromal Tumors OR Gastrointestinal Stromal Tumour OR Gastrointestinal Stromal Tumours) AND (imatinib)	124
<b>Food and Drug Administration; FDA</b>	#1	GIST AND imatinib	115
<b>Agency for Healthcare Research and Quality; AHRQ</b>	#1	(GIST OR Gastrointestinal Stromal Tumor OR Gastrointestinal Stromal Tumors OR Gastrointestinal Stromal Tumour OR Gastrointestinal Stromal Tumours) AND (imatinib)	8
<b>U.S. National Institutes of Health</b> www.clinicaltrials.gov	#1	(GIST OR Gastrointestinal Stromal Tumor OR Gastrointestinal Stromal Tumors OR Gastrointestinal Stromal Tumour OR Gastrointestinal Stromal Tumours) AND (imatinib)	101
<b>Orpha.net</b> <a href="http://www.orpha.net">http://www.orpha.net</a>	#1	(GIST OR Gastrointestinal Stromal Tumor OR Gastrointestinal Stromal Tumors OR Gastrointestinal Stromal Tumour OR Gastrointestinal Stromal Tumours) AND (imatinib)	0
<a href="http://www.novctrd.com">http://www.novctrd.com</a>	#1	imatinib	33
<b>American Society of Clinical Oncology; ASCO</b> <a href="http://www.asco.org/">http://www.asco.org/</a>	#1	(GIST OR Gastrointestinal Stromal Tumor OR Gastrointestinal Stromal Tumors OR Gastrointestinal Stromal Tumour OR Gastrointestinal Stromal Tumours) AND (imatinib)	71
<b>American Cancer Society; ASC</b> <a href="http://www.cancer.org/">http://www.cancer.org/</a>	#1	(GIST OR Gastrointestinal Stromal Tumor OR Gastrointestinal Stromal Tumors OR Gastrointestinal Stromal Tumour OR Gastrointestinal Stromal Tumours) AND (imatinib)	142
<b>European Society of Medical Oncology; ESMO</b> <a href="http://www.esmo.org/">http://www.esmo.org/</a>	#1	(GIST OR Gastrointestinal Stromal Tumor OR Gastrointestinal Stromal Tumors OR Gastrointestinal Stromal Tumour OR Gastrointestinal Stromal Tumours) AND (imatinib)	145

### 13.1.3. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych

Przeszukano podstawowe naukowe bazy danych (*Medline – dostęp przez PubMed, Embase, Cochrane*) w celu odnalezienia pierwotnych badań klinicznych dotyczących bezpośredniego porównania imatynibu względem wybranego komparatora (placebo lub obserwacji - braku leczenia adjuwantowego) w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia KIT (CD 117)-dodatnich nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST).

**Tabela 35. Strategia i wyniki wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w bazie PubMed, Embase, Cochrane dotyczących efektywności klinicznej produktu leczniczego Glivec® (imatynib) w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia KIT (CD 117)-dodatnich nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST); (data ostatniego wyszukiwania: 30.03.2012).**

Zapytanie	Słowa kluczowe	Wynik		
		PubMed <sup>1</sup>	Embase <sup>2</sup>	Cochrane <sup>3</sup> #
<b>Problem zdrowotny</b>				
#1	(GIST OR GISTS) <sup>1,2,3</sup>	5 875	6 984	139
#2	(Gastrointestinal Stromal Tumor OR Gastrointestinal Stromal Tumors OR Gastrointestinal Stromal Tumour OR Gastrointestinal Stromal Tumours) <sup>1,3</sup> gastrointestinal AND stromal AND ('tumor'/exp OR tumor) OR gastrointestinal AND stromal AND tumors OR gastrointestinal AND stromal AND ('tumour'/exp OR tumour) OR gastrointestinal AND stromal AND tumours <sup>2</sup>	5 327	1 051	71
#3	(Gastrointestinal Stromal Neoplasms OR Gastrointestinal Stromal Neoplasm) <sup>1,3</sup> gastrointestinal AND stromal AND ('neoplasms'/exp OR neoplasms) OR gastrointestinal AND stromal AND ( 'neoplasm'/exp OR neoplasm) <sup>2</sup>	5 115	9 452	31
#4	(Gastrointestinal Stromal Sarcoma OR Gastrointestinal Stromal Sarcomas) <sup>1,3</sup> gastrointestinal AND stromal AND ('sarcoma'/exp OR sarcoma) OR gastrointestinal AND stromal AND sarcomas <sup>2</sup>	4 640	489	20
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	<b>6 464</b>	<b>12 361</b>	<b>157</b>
<b>Interwencja (imatynib)</b>				
#6	(Gleevec OR Glivec OR Glivic) <sup>1,3</sup> 'gleevec'/exp OR gleevec OR 'glivec'/exp OR glivec OR 'glivic'/exp OR glivic <sup>2</sup>	8 526	20 952	40
#7	(Novartis brand of imatinib mesylate OR Genpharm brand of	8 407	2	0

Analiza kliniczna produktu leczniczego Glivec® (imatinib) w porównaniu do placebo lub obserwacji (braku leczenia adjuwantowego) w terapii adjuwantowej dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia KIT (CD 117)-dodatnich nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST). Przegląd systematyczny badań klinicznych.



	imatinib mesylate) <sup>1,3</sup> novartis AND brand AND of AND ('imatinib'/exp OR imatinib) AND ('mesylate'/exp OR mesylate) OR genpharm AND brand AND of AND ('imatinib'/exp OR imatinib) AND ('mesylate'/exp OR mesylate) <sup>2</sup>			
#8	(ST 1571 OR ST1571 OR STI571 OR STI-571 OR STI 571) <sup>1,3</sup> 'st'/exp OR st AND 1571 OR 'st1571'/exp OR st1571 OR 'sti571'/exp OR sti571 OR 'sti 571'/exp OR 'sti 571' OR sti AND 571 <sup>2</sup>	8 613	2 813	43
#9	CGP 5714 <sup>1,3</sup> cgp AND 5714 <sup>2</sup>	0	1	0
#10	(CPG57148 OR CGP-57148) <sup>1,3</sup> cpg57148 OR 'cgp 57148'/exp OR 'cgp 57148' <sup>2</sup>	8 408	20 844	0
#11	(CGP 57148B OR CGP57148B) <sup>1,3</sup> cgp AND 57148b OR 'cgp57148b'/exp OR cgp57148b <sup>2</sup>	8 410	20 849	0
#12	(imatinib mesylate OR imatinib mesilate) <sup>1,3</sup> 'imatinib'/exp OR imatinib AND ('mesylate'/exp OR mesylate) OR 'imatinib'/exp OR imatinib AND mesilate <sup>2</sup>	8 407	123	66
#13	(signal transduction inhibitor 571) <sup>1,3</sup> signal AND transduction AND inhibitor AND 571 <sup>2</sup>	94	792	0
#14	(2 [2 methyl 5 [4 (4 methyl 1 piperazynylmethyl) benzamido] anilino] 4 (3 pyridyl) pyrimidine) <sup>1</sup> '2 2 methyl 5 4 4 methyl 1 piperazynylmethyl benzamido anilino 4 3 pyridyl pyrimidine'/exp OR '2 2 methyl 5 4 4 methyl 1 piperazynylmethyl benzamido anilino 4 3 pyridyl pyrimidine' <sup>2</sup>	0	20 844	-
#15	(4 (4 methylpiperazin 1 ylmethyl) n [4 methyl 3 [4 (3 pyridyl) pyrimidin 2 ylamino] phenyl] benzamide) <sup>1</sup> '4 4 methylpiperazin 1 ylmethyl n 4 methyl 3 4 3 pyridyl pyrimidin 2 ylamino phenyl benzamide'/exp OR '4 4 methylpiperazin 1 ylmethyl n 4 methyl 3 4 3 pyridyl pyrimidin 2 ylamino phenyl benzamide' <sup>2</sup>	0	20 844	-
#16	(4 [(4 methyl 1 piperazynyl) methyl] n [4 methyl 3 [[4 (3 pyridinyl) 2 pyrimidinyl] amino] phenyl] benzamide) <sup>1</sup> '4 4 methyl 1 piperazynyl methyl n 4 methyl 3 4 3 pyridinyl 2 pyrimidinyl amino phenyl benzamide'/exp OR '4 4 methyl 1 piperazynyl methyl n 4 methyl 3 4 3 pyridinyl 2 pyrimidinyl amino phenyl benzamide' <sup>2</sup>	1	20 844	-
#17	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 <sup>1,2</sup> #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 <sup>3</sup>	<b>8 750</b>	<b>21 042</b>	<b>116</b>
<b>Razem</b>				
#18	#5 AND #17	1 809	3 816	<b>37</b>

#19	#18*	619	127	-
#20	#19^	<b>520</b>	<b>125</b>	-

\* zastosowane filtry: **baza PubMed** = Humans, Clinical trial, Randomized Controlled Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Case Reports; **baza Embase** = Humans, Randomized Controlled Trial, Controlled Clinical Trial, tylko Embase; **baza Cochrane** = nie stosowano ograniczeń;  
 ^ publikacje w językach English, German, French, Polish;  
 # Cochrane Central Register of Controlled Trials.

### Podsumowanie

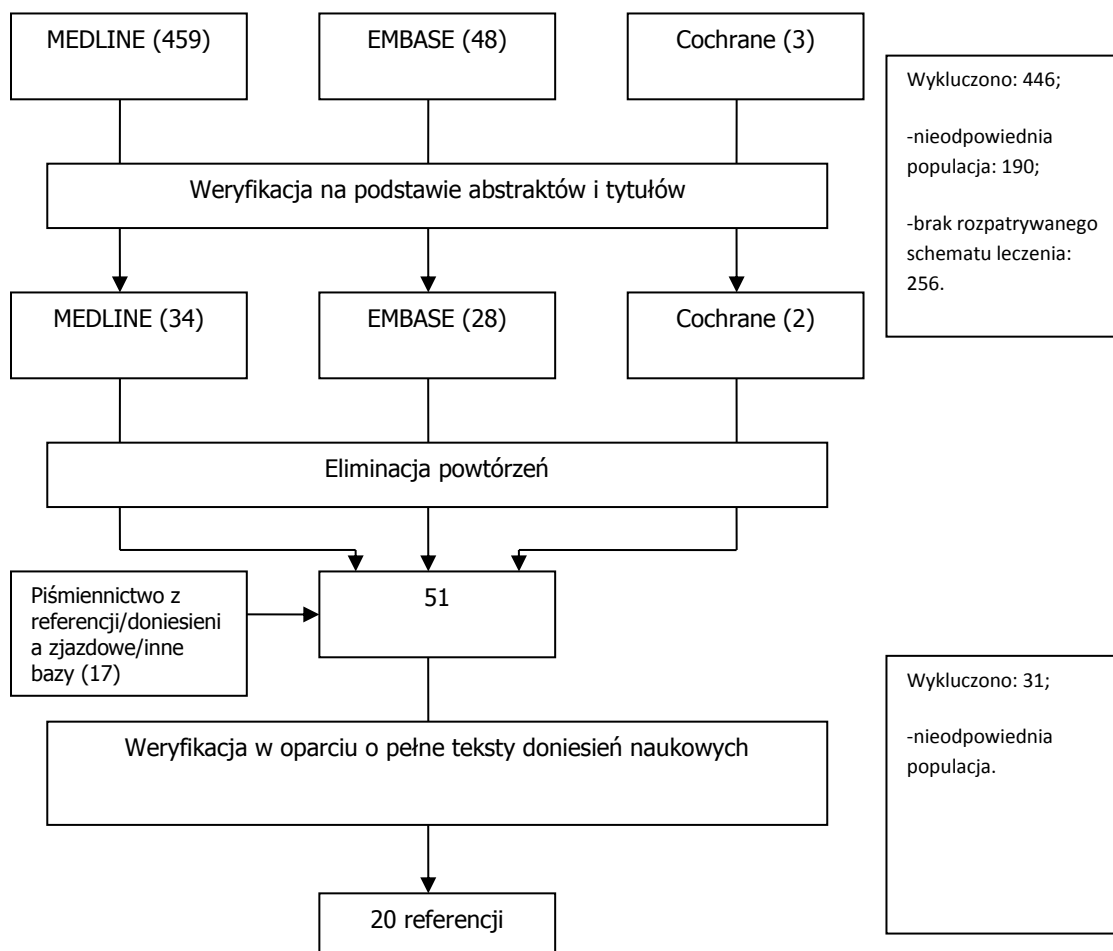
W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano pierwotne badania kliniczne dotyczące efektów klinicznych (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) imatynibu (Glivec®) stosowanego w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia KIT (CD 117)-dodatnich nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST).

#### 13.1.4. Wyniki przeglądu medycznych baz danych dla zastosowania leku imatynib (Glivec®) w terapii adjuwantowej dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia KIT (CD 117)-dodatnich nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST)

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej odnaleziono ponad kilkaset publikacji (w tym głównie powtarzające się tytuły tych samych badań klinicznych/opracowań wtórnych w poszczególnych bazach danych) dotyczących efektywności klinicznej analizowanej opcji terapeutycznej.

Poniżej przedstawiono schematy (diagramy zgodne z zaleceniami QUOROM) wyszukiwania w trzech podstawowych bazach danych (*Medline – dostęp przez PubMed, Embase i Cochrane*), w których zawierały się także nieliczne publikacje odnalezione w pozostałych medycznych bazach danych (powtarzające się tytuły tych samych badań klinicznych/opracowań wtórnych).

Imatinib (Glivec®) w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia KIT (CD 117)-dodatnich nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST) – opracowania wtórne

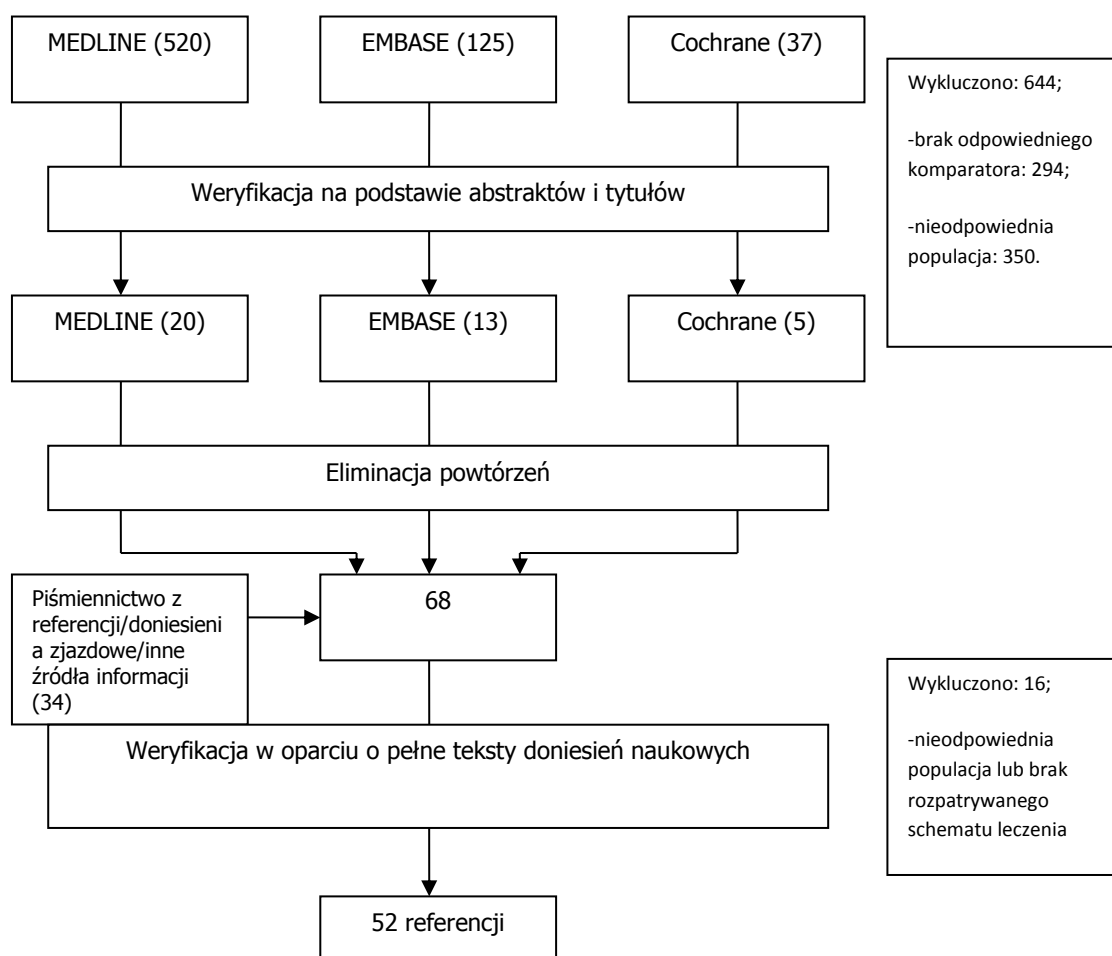


**Schemat 1. Diagram QUORUM przedstawiający etapy i wyniki przeglądu systematycznego oceny efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) stosowania leku imatinib w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia KIT (CD 117)-dodatnich nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST) – opracowania wtórne.**

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów i abstraktów doniesień naukowych odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się publikacje dotyczące tych samych opracowań wtórnych. Do analizy zakwalifikowano ostatecznie 20 opracowań wtórnych, spełniających wymagane kryteria włączenia. Spośród uwzględnionych opracowań wtórnych 7 było publikacjami będącymi przeglądami systematycznymi [66], [67], [68], [69], [70], [71], [72]. Ponadto do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa włączono 13 referencji

(dane z ChPL [53]; streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa [54]; raport oceniający CHMP [55], raporty o działaniach niepożądanych [56], [57], [58], [59], [60], [61], [62], [63]; inne doniesienia naukowe [64], [65]).

Imatynib (Glivec®) w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia KIT (CD 117)-dodatnich nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST) – pierwotne badania kliniczne



**Schemat 2. Diagram QUORUM przedstawiający etapy i wyniki przeglądu systematycznego oceny efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) stosowania leku imatynib w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia KIT (CD 117)-dodatnich nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST) – pierwotne badania kliniczne.**

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów i abstraktów doniesień naukowych odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się

publikacje dotyczące tych samych badań klinicznych. Do analizy zakwalifikowano ostatecznie 52 referencje, spełniających wymagane kryteria włączenia.

Do analizy zakwalifikowano 1 randomizowane, podwójnie zamaskowane badanie kliniczne III fazy z grupą kontrolną, dotyczące populacji pacjentów po całkowitej resekcji nowotworu podścieliskowego układu pokarmowego o niezdefiniowanym ryzyku nawrotu, poddanych terapii adjuwantowej imatynibem w porównaniu do placebo. Badanie zostało opisane w dwóch pełnotekstowych publikacjach [1], [5], prezentacji dostarczonej przez Zamawiającego [2], jednym doniesieniu konferencyjnym [3] oraz w bazie [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) [4]. Wyniki dotyczące subpopulacji o wysokim ryzyku nawrotu uzyskane po retrospektywnej analizie zostały dostarczone przez Zamawiającego [6], [7].

Do analizy włączono również randomizowane, otwarte badanie kliniczne III fazy, dotyczące porównania 12-miesięcznej i 36-miesięcznej terapii adjuwantowej imatynibem w populacji pacjentów poddanych całkowitej resekcji nowotworu podścieliskowego układu pokarmowego o wysokim ryzyku nawrotu. Wyniki badania zostały opisane w postaci pełnotekstowej publikacji [8], jednego doniesienia na konferencji *American Society of Cancer Oncology (ASCO)* [9], materiałów dostarczonych przez Zamawiającego [10]-[16], komentarza do badania [17] oraz w bazie [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) [18].

Do analizy włączono również wyniki trzech 3 nierandomizowanych badań klinicznych o średniej wiarygodności z grupą kontrolną nieotrzymującą żadnej interwencji, dotyczących zastosowania imatynibu w leczeniu adjuwantowym w populacji dorosłych pacjentów z wysokim lub pośrednim ryzykiem nawrotu po zabiegu całkowitego usunięcia nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego. Pierwsze z badań opisane zostało w jednej pełnotekstowej publikacji [19] oraz dwóch abstraktach [20], [21]. Dwa pozostałe badania opisane zostały w postaci dwóch pełnotekstowych publikacji [22], [23].

W analizie uwzględniono również wyniki 4 nierandomizowanych badań klinicznych o średniej wiarygodności bez grupy kontrolnej, dotyczących zastosowania imatynibu w leczeniu adjuwantowym w populacji dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu całkowitego usunięcia nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego. Pierwsze z badań opisano w dwóch doniesieniach konferencyjnych [24], [25] oraz w bazie [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) [26], podobnie drugie z odnalezionych badań opisano w dwóch doniesieniach konferencyjnych [27], [28] oraz w bazie [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) [29]. Wyniki trzeciego badania przedstawiono również jedynie w postaci dwóch abstraktów konferencyjnych [30], [31]. Czwarte badanie opublikowano jedynie w formie abstraktu



[32] a dodatkowe informacje dotyczące tej próby klinicznej odnaleziono na stronie internetowej firmy Novartis: <http://www.novctrd.com> [34] oraz w bazie [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) [33].

Do analizy włączono również 4 nierandomizowane badania o niskiej wiarygodności (ze względu na brak określenia ryzyka nawrotu w analizowanej populacji) będące opisami serii przypadków lub rejestrami dotyczącymi zastosowania leczenia adjuwantowego imatynibem w grupie chorych po zabiegu usunięcia nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego, przedstawione w postaci 5 doniesień konferencyjnych [35], [36], [37], [38]-[39].

W analizie uwzględniono również 9 opisów przypadków pacjentów, wobec których zastosowano imatynib w leczeniu adjuwantowym po zabiegu usunięcia KIT-dodatniego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego [40], [41], [42], [43], [44], [45], [46], [47], [48].

Ponadto w bazie [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) znaleziono informacje o trzech trwających badaniach, dotyczących zastosowania imatynibu w leczeniu adjuwantowym pacjentów po zabiegu usunięcia nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego wysokiego ryzyka [49], [50], [51]-[52].

### 13.2. Tabela zestawienie publikacji wykluczonych z analizy klinicznej

W analizie uwzględniono jedynie publikacje odnoszące się do wskazania rejestracyjnego dla produktu leczniczego Glivec®, dotyczącego imatynibu stosowanego jako terapia adjuwantowa w leczeniu dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia KIT (CD 117)-dodatnich nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST) względem wybranego komparatora (placebo lub obserwacji - braku leczenia adjuwantowego).

W analizie nie brano pod uwagę badań, w których imatynib:

- porównywano z innymi komparatorami od tych uwzględnionych w analizie,
- stosowano jako inną linię leczenia (I lub kolejna linia leczenia),
- podawano pacjentom w innym niż analizowane wskazanie,
- stosowano w innej populacji niż populacja osób dorosłych,
- stosowano u zdrowych ochotników,
- oceniano pod kątem właściwości farmakodynamicznych i farmakokinetycznych,
- testowano przy zastosowaniu modeli zwierzęcych.

Spśród opracowań wtórnych wykluczono wszystkie publikacje, które nie miały formy meta-analizy, analizy zbiorczej lub przeglądu systematycznego.

W tabeli poniżej przedstawiono jedynie publikacje wykluczone po analizie abstraktu lub pełnej treści artykułów.

**Tabela 36. Tabela publikacji wyłączonych z analizy klinicznej stosowania imatynibu w terapii adjuwantowej dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia KIT (CD 117)-dodatnich nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST).**

Badanie	Przyczyna wykluczenia badania z analizy
[64] Eisenberg BL, 2009 [65] McAuliffe JC, 2009	Pierwotne badanie kliniczne dotyczące zastosowania imatynibu w leczeniu neoadjuwantowym i adjuwantowym nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego (pacjenci otrzymywali imatynib przed operacją, następnie przeprowadzano zabieg usunięcia nowotworu i wprowadzano imatynib jako leczenie adjuwantowe). W referencji nie podano odrębnych wyników oceny skuteczności dla zastosowania imatynibu w leczeniu przed i pooperacyjnym. <b>Oba badania zostały jednak uwzględnione w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa.</b>
[73] Benjamin RS, 2006	Publikacja będąca opisem serii przypadków dotyczących różnych opcji terapii nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego. W żadnym z analizowanych przypadków imatynib nie był stosowany jako leczenie adjuwantowe. Brak schematu leczenia rozpatrywanego w niniejszej analizie klinicznej.

[74] Von MM, 2008	Artykuł przeglądowy (niebędący przeglądem systematycznym lub meta-analizą) dotyczący zastosowania imatynibu w leczeniu adjuwantowym lub neoadjuwantowym nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego.
[75] Wilson J, 2005	Artykuł przeglądowy (będący przeglądem systematycznym) dotyczący zastosowania imatynibu w leczeniu nieoperacyjnych i/lub przerzutowych nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego. Brak schematu leczenia i populacji rozpatrywanych w ramach niniejszej analizy klinicznej.
[76] Hou YY, 2009	Pierwotne badanie kliniczne dotyczące oceny wpływu mutacji w genach KIT i PDGFRA na ryzyko nawrotu po zabiegu resekcji nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego. Brak schematu leczenia rozpatrywanego w niniejszej analizie klinicznej.
[77] DeMatteo RP, 2000	Retrospektywne badanie kliniczne dotyczące wpływu czynników prognostycznych na ryzyko nawrotu i przeżycie całkowite pacjentów z nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego. Brak schematu leczenia i populacji rozpatrywanych w ramach niniejszej analizy klinicznej.
[78] NICE 2004	Artykuł przeglądowy dotyczący zastosowania imatynibu w leczeniu nieoperacyjnych i/lub przerzutowych nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego. Brak schematu leczenia i populacji rozpatrywanych w ramach niniejszej analizy klinicznej.
[79] Xia L, 2010	<p>██</p> <p>██</p> <p>██</p> <p>██</p> <p>██</p> <p>██</p>
[80] Al-Batran SE, 2007	Retrospektywne badanie kliniczne dotyczące zastosowania imatynibu w leczeniu zaawansowanego, nieoperacyjnego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego. Brak populacji rozpatrywanej w niniejszej analizie klinicznej.
[81] Antoch G, 2004	Pierwotne badanie kliniczne dotyczące diagnostyki postępów terapii imatynibem w populacji pacjentów z nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego niepoddanych resekcji guza. Brak populacji rozpatrywanej w niniejszej analizie klinicznej.
[82] Siddiqui AM, 2007	<p>██</p> <p>██</p> <p>██</p>
[83] Bechtold RE, 2003	Retrospektywne badanie kliniczne dotyczące oceny przerzutów do wątroby metodą tomografii komputerowej w populacji pacjentów z nieoperacyjnym, przerzutowym nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego, u których stosowano wcześniejszą terapię imatynibem. Brak populacji rozpatrywanej w niniejszej analizie klinicznej.
[84] Bono P, 2004	Pierwotne badanie kliniczne dotyczące pomiarów stężenia kinazy KIT oraz ligandów kinazy KIT, w populacji pacjentów z zaawansowanym nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego. Brak populacji rozpatrywanej w niniejszym opracowaniu. W badaniu nie oceniano skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanej interwencji.
[85] Chen P, 2010	Przegląd systematyczny (z meta-analizą) dotyczący zastosowania imatynibu w leczeniu zaawansowanego, niepoddanego resekcji nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego. Brak

	populacji rozpatrywanej w niniejszej analizie klinicznej.
[86] Choi H, 2004	Retrospektywne badanie kliniczne dotyczące diagnostyki postępów terapii imatinibem w populacji pacjentów z nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego niepoddanych resekcji guza. Brak populacji rozpatrywanej w niniejszej analizie klinicznej.
[87] Cirocchi R, 2010	Przegląd systematyczny dotyczący zastosowania imatinibu w leczeniu neoadjuwantowym zaawansowanego (nieoperacyjnego lub przerzutowego) nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego. Brak populacji rozpatrywanej w niniejszej analizie klinicznej.
[88] Croom KF, 2003	Artykuł przeglądowy (niebędący przeglądem systematycznym lub meta-analizą) dotyczący zastosowania imatinibu w leczeniu zaawansowanego, niepoddanego resekcji nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego. Brak populacji rozpatrywanej w niniejszej analizie klinicznej.
[89] Goerres GW, 2005	Pierwotne badanie kliniczne dotyczące diagnostyki postępów terapii imatinibem w populacji pacjentów z nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego niepoddanych resekcji guza. Brak populacji rozpatrywanej w niniejszej analizie klinicznej.
[90] Holdsworth CH, 2007	Pierwotne badanie kliniczne dotyczące wpływu czynników predykcyjnych na odpowiedź na leczenie imatinibem zaawansowanego, niepoddanego resekcji nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego. Brak populacji rozpatrywanej w niniejszej analizie klinicznej.
[91] Jager PL, 2004	Pierwotne badanie kliniczne dotyczące diagnostyki postępów terapii imatinibem w populacji pacjentów z zaawansowanym nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego niepoddanych resekcji guza. Brak populacji rozpatrywanej w niniejszej analizie klinicznej.
[92] Lassau N, 2006	Pierwotne badanie kliniczne dotyczące diagnostyki postępów terapii imatinibem w populacji pacjentów z zaawansowanym, niepoddanym resekcji nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego. Brak populacji rozpatrywanej w niniejszej analizie klinicznej.
[93] Mabile M, 2009	Prospektywne badanie kliniczne dotyczące oceny metodą tomografii komputerowej przerzutów do wątroby i otrzewnej w populacji pacjentów z nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego, u których stosowano wcześniejszą terapię imatinibem. Brak populacji rozpatrywanej w niniejszej analizie klinicznej.
[94] Macnard C, 2009 [95] Rink L, 2009 [96] van den Abbeele AD, 2009	Referencje dotyczące badania [64], oceniające wpływ czynników predykcyjnych na odpowiedź na leczenie neoadjuwantowe i adjuwantowe imatinibem w populacji pacjentów z nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego. W badaniu nie oceniano skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanej interwencji.
[97] Mazzeo F, 2010 [98] Mazzeo F, 2011	Obserwacyjne badanie kliniczne dotyczące stosowania się pacjentów do zaleceń lekarskich w terapii nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego z zastosowaniem imatinibu. W badaniu nie oceniano skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanej interwencji.
[99] Melichar B, 2010	Pierwotne badanie kliniczne dotyczące wpływu zastosowania imatinibu w leczeniu zaawansowanego, nieoperacyjnego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego na przepuszczalność jelit, wchłanianie witaminy A oraz stężenie alfa-tokoferolu w osoczu. Brak populacji rozpatrywanej w niniejszej analizie klinicznej.

[100] Patel SR, 2003 [101] Rankin C, 2004 [102] Benjamin RS, 2003 [103] Demetri GD, 2002	[REDACTED]
[104] Rossi S, 2011	Retrospektywne badanie kliniczne dotyczące populacji pacjentów poddanych zabiegowi resekcji nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego, u których nie zastosowano leczenia adjuwantowego imatynibem. Brak schematu leczenia rozpatrywanego w niniejszej analizie klinicznej.
[105] Schindler CG, 2005	Pierwotne badanie kliniczne dotyczące zastosowania imatynibu w leczeniu zaawansowanego/przerzutowego, niepoddanego resekcji nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego. Brak populacji rozpatrywanej w niniejszej analizie klinicznej.
[106] Schlemmer M, 2011	Pierwotne badanie kliniczne dotyczące zastosowania imatynibu w leczeniu zaawansowanego (nieoperacyjnego lub przerzutowego) nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego. Brak populacji rozpatrywanej w niniejszej analizie klinicznej.
[107] Stroszczyński C, 2005	Pierwotne badanie kliniczne dotyczące diagnostyki postępów terapii imatynibem w populacji pacjentów z zaawansowanym, nieoperacyjnym nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego. Brak populacji rozpatrywanej w niniejszej analizie klinicznej.
[108] Yeh C-N, 2006	Retrospektywne badanie kliniczne dotyczące zastosowania imatynibu w leczeniu zaawansowanego (nieoperacyjnego lub przerzutowego) nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego względem pacjentów po resekcji guza, którzy nie otrzymywali imatynibu. Brak populacji rozpatrywanej w niniejszej analizie klinicznej.
[109] Department of Science and Technology - Brazilian	Przegląd systematyczny (z meta-analizą) dotyczący skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa imatynibu w leczeniu nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego. W przeglądzie nie zidentyfikowano badań, w których imatynib był stosowany jako leczenia adjuwantowe w analizowanym wskazaniu. Brak populacji rozpatrywanej w niniejszej analizie klinicznej.
[110] Abernethy AP, 2005	Przegląd systematyczny (z meta-analizą) dotyczący zastosowania imatynibu w leczeniu zaawansowanego (nieoperacyjnego lub przerzutowego) nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego. Brak populacji rozpatrywanej w niniejszej analizie klinicznej.
[111] Pisters PW, 2011	Artykuł przeglądowy (niebędący przeglądem systematycznym lub meta-analizą) dotyczący zastosowania imatynibu jako terapii adjuwantowej w leczeniu nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego.
[112] Caram MV, 2011	Artykuł przeglądowy dotyczący zastosowania imatynibu w leczeniu zaawansowanego/przerzutowego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego. Brak populacji rozpatrywanej w niniejszej analizie klinicznej.
[113] von Mehren M, 2011	Przegląd systematyczny dotyczący korelacji pomiędzy farmakokinetyką, farmakodynamiką a odpowiedzią kliniczną na podanie imatynibu w leczeniu zaawansowanego/przerzutowego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego. Brak populacji rozpatrywanej w niniejszej analizie klinicznej.
[114] Reynoso D, 2010	Artykuł przeglądowy (niebędący przeglądem systematycznym lub meta-analizą) dotyczący zastosowania imatynibu jako terapii adjuwantowej lub neoadjuwantowej w leczeniu nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego.

[115] Kubota T, 2006	Artykuł przeglądowy (niebędący przeglądem systematycznym lub meta-analizą) dotyczący zastosowania imatinibu w leczeniu nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego. Brak populacji oraz schematu leczenia (leczenie adjuwantowe) rozpatrywanych w niniejszej analizie klinicznej.
[116] De Giorgi U, 2005	Artykuł przeglądowy (niebędący przeglądem systematycznym lub meta-analizą) dotyczący zastosowania imatinibu w leczeniu nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego. Brak populacji oraz schematu leczenia (leczenie adjuwantowe) rozpatrywanych w niniejszej analizie klinicznej.
[117] Eisenberg BL, 2004	Artykuł przeglądowy (niebędący przeglądem systematycznym lub meta-analizą) dotyczący zastosowania imatinibu w leczeniu adjuwantowym lub neoadjuwantowym nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego.
[118] de Jong FA, 2003	Artykuł przeglądowy (niebędący przeglądem systematycznym lub meta-analizą) dotyczący zastosowania imatinibu w leczeniu zaawansowanego/przerzutowego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego. Brak populacji rozpatrywanej w niniejszej analizie klinicznej
[119] Waller CF, 2010	Artykuł przeglądowy (niebędący przeglądem systematycznym lub meta-analizą) dotyczący zastosowania imatinibu w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej. Brak populacji analizowanej w niniejszej analizie klinicznej.
[120] Eisenberg BL, 2011	Artykuł przeglądowy (niebędący przeglądem systematycznym lub meta-analizą) dotyczący zastosowania imatinibu w leczeniu adjuwantowym lub neoadjuwantowym nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego.
[121] Hohenberger P, 2006	Artykuł przeglądowy (niebędący przeglądem systematycznym lub meta-analizą) dotyczący zastosowania imatinibu w leczeniu adjuwantowym nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego.
[122] Lok KH, 2009	Artykuł przeglądowy (niebędący przeglądem systematycznym lub meta-analizą) dotyczący leczenia adjuwantowego pacjentów po resekcji nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego.
[123] von Mehren M, 2008	Artykuł przeglądowy (niebędący przeglądem systematycznym lub meta-analizą) dotyczący zastosowania imatinibu w leczeniu adjuwantowym lub neoadjuwantowym nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego.
[124] Lopes LF, 2010	Artykuł przeglądowy (niebędący przeglądem systematycznym lub meta-analizą) dotyczący zastosowania imatinibu w leczeniu nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego.
[125] Sciot R, 2008	Pierwotne badanie kliniczne porównujące podanie imatinibu w dwóch różnych dawkach u chorych z zaawansowanym lub przerzutowym nowotworem podścieliskowego przewodu pokarmowego. W badaniu oceniano immunohistochemiczną charakterystykę pobranych próbek, dane kliniczno-patologiczne z wynikami dotyczącymi przeżycia oraz rodzaju genotypu. Brak grupy kontrolnej z aktywnym komparatorem lub w postaci placebo. Brak populacji oraz schematu leczenia rozpatrywanych w niniejszej analizie klinicznej.
[126] Blanke CD, 2006 [127] Demetri GD, 2002	Pierwotne badanie kliniczne porównujące podanie imatinibu w dwóch różnych dawkach (400 lub 600 mg) u chorych z zaawansowanym lub przerzutowym nowotworem podścieliskowego przewodu pokarmowego. Brak grupy kontrolnej z aktywnym komparatorem lub w postaci placebo. Brak populacji

	oraz schematu leczenia rozpatrywanych w niniejszej analizie klinicznej.
[128] Doi T, 2004 [129] Nishida T, 2008	Pierwotne badanie kliniczne porównujące podanie imatynibu w dwóch różnych dawkach (400 lub 600 mg) u chorych z zaawansowanym lub przerzutowym nowotworem podścieliskowego przewodu pokarmowego (GIST). Brak grupy kontrolnej z aktywnym komparatorem lub w postaci placebo. Brak populacji oraz schematu leczenia rozpatrywanych w niniejszej analizie klinicznej.
[130] Patel S, 2008	Analiza zbiorcza dotycząca 2 randomizowanych badań klinicznych oceniających podanie imatynibu w leczeniu zaawansowanego i/lub przerzutowego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego. Badania te ([101], [151]) nie spełniały kryteriów włączenia do niniejszej analizy.
[131] Blay JY, 2007	Pierwotne badanie kliniczne dotyczące zastosowania imatynibu w leczeniu zaawansowanego i/lub przerzutowego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego. Brak populacji oraz schematu leczenia rozpatrywanych w niniejszej analizie klinicznej.
[132] Nishida T, 2004	Pierwotne badanie kliniczne porównujące podanie imatynibu w dwóch różnych dawkach (400 lub 800 mg) u chorych z zaawansowanym lub przerzutowym nowotworem podścieliskowego przewodu pokarmowego. Brak grupy kontrolnej z aktywnym komparatorem lub w postaci placebo. Brak populacji oraz schematu leczenia rozpatrywanych w niniejszej analizie klinicznej.
[133] Hensley ML, 2003	Artykuł przeglądowy dotyczący oceny profilu bezpieczeństwa imatynibu podawanego w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej. Brak populacji rozpatrywanej w niniejszej analizie klinicznej.
[134] Hillman SL, 2010 [135] Hillman SL, 2007	Analiza zbiorcza dotycząca oceny działań niepożądanych w grupach otrzymujących placebo. Jedno z uwzględnionych badań klinicznych było badaniem [1], które zostało uwzględnione w niniejszej analizie klinicznej. Publikacja nie została uwzględniona, ponieważ nie dotyczyła zastosowania analizowanej interwencji.
[136] Wang D, 2011	Pierwotne badanie kliniczne dotyczące zastosowania imatynibu jako terapii neoadjuwantowej a następnie adjuwantowej w leczeniu zaawansowanego pierwotnego lub przerzutowego/nawracającego operacyjnego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego. Badanie, w którym pacjenci najpierw otrzymywali imatynib jako leczenie neoadjuwantowe a następnie przechodzili resekcję guza i otrzymywali imatynib jako leczenie adjuwantowe.
[137] Le Cesne A, 2010	Pierwotne badanie kliniczne porównujące zastosowanie imatynibu w leczeniu zaawansowanego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego. Brak populacji rozpatrywanej w niniejszej analizie klinicznej.
[138] Hwang JE, 2010	Opis przypadku, dotyczący 71-letniego mężczyzny z nieoperacyjnym przerzutowym nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego.
[139] Aliberti S, 2009	Opis przypadku, dotyczący 65-letniego mężczyzny z nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego. Pacjent nie otrzymywał imatynibu jako leczenia adjuwantowego. Brak analizowanego schematu leczenia rozpatrywanego w niniejszej analizie klinicznej.
[140] Tonyali O, 2010	Opis przypadku 53-letniej kobiety z nieoperacyjnym, zaawansowanym nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego. Brak populacji analizowanej w niniejszej analizie klinicznej.

[141] Radaelli F, 2007	Opisy przypadków pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową, u których wystąpiło krwotoczne zapalenie spojówek związane z podaniem imatynibu. Brak populacji analizowanej w niniejszej analizie klinicznej.
[142] Ridruejo E, 2007	Opis przypadku 51-letniej kobiety z przewlekłą białaczką szpikową, która doświadczyła śmiertelnej, ostrej niewydolności wątroby związanej z zastosowaniem imatynibu. Brak populacji analizowanej w niniejszej analizie klinicznej.
[143] Kasper B, 2006	Retrospektywne badanie kliniczne dotyczące leczenia chorych z nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego, którym podawano imatynib jako leczenie neoadjuwantowe lub paliatywne. Brak analizowanej populacji oraz schematu leczenia rozpatrywanych w niniejszej analizie klinicznej.
[144] Zhu J, 2010	Pierwotne badanie kliniczne dotyczące zastosowania imatynibu w leczeniu nawracającego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego. Brak populacji oraz schematu leczenia (terapia adjuwantowa) rozpatrywanych w niniejszej analizie klinicznej.
[145] Turrisi G, 2010	Opis przypadku 70-letniej kobiety z przerzutowym nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego, u której nastąpiła poważna, nieodwracalna niewydolność serca związana z zastosowaniem imatynibu. Brak populacji oraz schematu leczenia (terapia adjuwantowa) rozpatrywanych w niniejszej analizie klinicznej.
[146] Papaxoinis G, 2006	Opis dwóch przypadków pacjentów, u których zastosowano imatynib w leczeniu przerzutowego/nawracającego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego. Brak populacji oraz schematu leczenia (terapia adjuwantowa) rozpatrywanych w niniejszej analizie klinicznej.
[147] Kobayashi M, 2006	Opis przypadku 49-letniego mężczyzny, u którego zastosowano imatynib w leczeniu nawracającego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego. Brak populacji oraz schematu leczenia (terapia adjuwantowa) rozpatrywanych w niniejszej analizie klinicznej.
[148] Muramatsu T, 2006	Opis przypadku pacjenta, u którego zastosowano imatynib w leczeniu neoadjuwantowym nieoperacyjnego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego. Brak populacji oraz schematu leczenia (terapia adjuwantowa) rozpatrywanych w niniejszej analizie klinicznej.
[149] Pariente A, 2006	Opis przypadku kobiety z przerzutowym nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego, u której nastąpiło uszkodzenie wątroby związane z zastosowaniem imatynibu. Brak populacji oraz schematu leczenia (terapia adjuwantowa) rozpatrywanych w niniejszej analizie klinicznej.
[150] Brodowicz T, 2009	Artykuł przeglądowy (niebędący przeglądem systematycznym lub meta-analizą) dotyczący zastosowania imatynibu w leczeniu adjuwantowym po zabiegu usunięcia nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego.
[151] Eisenberg BL, 2011	Artykuł przeglądowy (niebędący przeglądem systematycznym lub meta-analizą) dotyczący zastosowania imatynibu jako terapii adjuwantowej lub neoadjuwantowej w leczeniu nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego.
[152] Verweij J, 2004 [153] Le Cesne A, 2009 [154] Verweij J, 2007 [155] van Glabbeke M, 2006 [156] van Glabbeke M, 2005 [157] Casali PG, 2002	Pierwotne badanie kliniczne dotyczące zastosowania imatynibu podawanego raz lub dwa razy dziennie w dawce 400 mg w leczeniu zaawansowanego i/lub przerzutowego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego. Brak grupy kontrolnej z aktywnym komparatorem lub w postaci placebo. Brak populacji oraz schematu leczenia rozpatrywanych w niniejszej analizie klinicznej.



[158] dane z rejestrów klinicznych	
[159] Eisenberg BL, 2006	Artykuł przeglądowy (niebędący przeglądem systematycznym lub meta-analizą) dotyczący zastosowania imatynibu w połączeniu z zabiegiem usunięcia nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego.
[160] Ksienski D, 2010	Artykuł przeglądowy (niebędący przeglądem systematycznym lub meta-analizą) dotyczący zastosowania imatynibu w leczeniu pacjentów z nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego,.
[161] Cheng MM, 2012	Przegląd systematyczny, dotyczący oceny efektywności klinicznej leków sierocych zarejestrowanych we wskazaniach onkologicznych w Stanach Zjednoczonych. Autorzy opracowania wtórnego poszukiwali randomizowanych badań klinicznych dotyczących zastosowaniu imatynibu (Glivec) w leczeniu KIT(CD 117)-dodatnich, nieresekcyjnych lub przerzutowych nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST). Brak populacji analizowanej w niniejszej analizie klinicznej.
[162] Joensuu H, 2011	Artykuł przeglądowy (niebędący przeglądem systematycznym lub meta-analizą) dotyczący postępowania terapeutycznego w przypadku wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych podczas leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej. W referencji odwołano się do bardzo nielicznych wyników oceny profilu bezpieczeństwa pochodzących z badania [1] szczegółowo przedstawionych w niniejszej analizie klinicznej.

### 13.3. Charakterystyka Produktu Leczniczego

#### 13.3.1. Analizowana interwencja – imatynib (Glivec®)

Przedstawione poniżej informacje opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Glivec® (imatynib) firmy Novartis oraz Streszczenia EPAR dla ogółu społeczeństwa [53], [54].

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitor kinazy białkowo-tyrozynowej.

Kod ATC: L01XE01.

Postać farmaceutyczna: kapsułka twarda.

#### Mechanizm działania:

Imatynib jest małą cząsteczką inhibitora kinazy białkowo-tyrozynowej, która silnie hamuje aktywność kinazy tyrozynowej (KT) Bcr-Abl oraz wielu receptorów kinaz tyrozynowych: KIT, receptora czynnika wzrostu komórek macierzystych (SCF) kodowanego przez protoonkogen c-KIT, receptory domeny dyskoidynowej (DDR1 i DDR2), receptory czynnika stymulującego kolonie (CSF-1R) oraz receptory alfa i beta płytkopochodnego czynnika wzrostu (PDGFR-alfa i PDGFR-beta). Imatynib może również hamować procesy komórkowe, w aktywacji których pośredniczą wymienione receptory kinaz.

Imatynib jest inhibitorem kinazy białkowo-tyrozynowej, który silnie hamuje kinazę tyrozynową Bcr-Abl *in vitro*, w komórce i *in vivo*. Związek ten w takim samym stopniu wybiórczo hamuje proliferację i wywołuje apoptozę w komórkach linii Bcr-Abl dodatnich, jak w komórkach białaczkowych świeżo pobranych od pacjentów z CML z dodatnim chromosomem Philadelphia i od pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną (ang. *Acute Lymphoblastic Leukemia* - ALL) z dodatnim chromosomem Philadelphia.

Imatynib jest również inhibitorem receptorów kinaz tyrozynowych płytkopochodnego czynnika aktywacji (ang. PDGF - *Platelet-Derived Growth Factor*), PDGF-R i czynnika komórek pnia (ang. *Stem Cell Factor* - SCF), c-KIT i hamuje procesy komórkowe aktywowane przez PDGF i SCF. Istotna aktywacja receptora PDGF lub kinaz białkowo-tyrozynowych Abl w wyniku połączenia się różnych odpowiadających sobie białek lub istotne wytwarzanie PDGF są wpisane w patogenezę MDS/MPD, HES/CEL i DFSP. Imatynib hamuje przekazywanie sygnałów i proliferację komórek zależną od zaburzonej regulacji aktywności PDGFR i kinazy Abl.

Wskazania do stosowania:

Produkt leczniczy Glivec® jest wskazany w leczeniu:

- dorosłych pacjentów oraz dzieci i młodzieży z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową (ang. *Chronic Myeloid Leukaemia* - CML) z chromosomem Philadelphia (bcr-abl, Ph+), którzy nie kwalifikują się do zabiegu transplantacji szpiku jako leczenia pierwszego rzutu,
- dorosłych pacjentów oraz dzieci i młodzieży z CML Ph+ w fazie przewlekłej, gdy leczenie interferonem alfa jest nieskuteczne lub w fazie akceleracji choroby lub w przebiegu przełomu blastycznego,
- dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia (Ph+ ALL) w skojarzeniu z chemioterapią,
- dorosłych pacjentów z nawracającą lub oporną na leczenie Ph+ ALL w monoterapii,
- dorosłych pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi/ mieloproliferacyjnymi (ang. *myelodysplastic/ myeloproliferate* – MDS/MPD) związanymi z rearanżacją genu receptora płytkopochodnego czynnika wzrostu (ang. *platelet-derived growth factor receptor* - PDGFR),
- dorosłych pacjentów z zaawansowanym zespołem hipereozynofilowym (ang. *Hypereosinophilic Syndrome* - HES) i (lub) przewlekłą białaczką eozynofilową (ang. *Chronic Eosinophilic Leukemia* - CEL) z rearanżacją FIP1L1-PDGFR,
- leczeniu dorosłych pacjentów ze złośliwymi, nieoperacyjnymi i (lub) z przerzutami, KIT (CD 117) dodatnimi nowotworami podścieliskowymi przewodu pokarmowego (ang. *Gastrointestinal Stromal Tumors* - GIST),
- **adjuwantowym dorosłych pacjentów z istotnym ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia KIT (CD 117)-dodatnich nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST); pacjenci z małym lub bardzo małym ryzykiem nawrotu nie powinni otrzymywać leczenia adjuwantowego,**
- dorosłych pacjentów z nieoperacyjnymi guzowatymi włókniakomięsakami skóry (ang. *dermatofibrosarcoma protuberans* - DFSP) oraz dorosłych pacjentów z nawracającymi i (lub) z przerzutami DFSP, którzy nie kwalifikują się do zabiegu chirurgicznego.

Dawkowanie i sposób podawania w GIST (leczenie adjuwantowe):

Leczenie powinien prowadzić lekarz mający doświadczenie w leczeniu pacjentów z hematologicznymi nowotworami złośliwymi i mięsakami złośliwymi. Zalecaną dawkę należy przyjmować doustnie podczas posiłku, popijając dużą szklanką wody, w celu zminimalizowania ryzyka podrażnienia przewodu pokarmowego. Dawki po 400 mg lub 600 mg należy podawać raz na dobę, natomiast dobową dawkę 800 mg należy podawać w dwóch dawkach po 400 mg, rano i wieczorem. Pacjentom (dzieci), którzy

Analiza kliniczna produktu leczniczego Glivec® (imatinib) w porównaniu do placebo lub obserwacji (braku leczenia adjuwantowego) w terapii adjuwantowej dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia KIT (CD 117)-dodatnich nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST). Przegląd systematyczny badań klinicznych.



nie są zdolni połączyć kapsułek, można rozpuścić zawartość kapsułek w szklance niegazowanej wody lub soku jabłkowego.

Zalecana dawka produktu leczniczego Glivec® w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów po resekcji GIST wynosi 400 mg na dobę. Optymalny czas trwania leczenia nie został jeszcze ustalony. Długość leczenia tego wskazania w badaniu klinicznym wynosiła 12 miesięcy.

#### Działania niepożądane:

Informacje dotyczące działań niepożądanych związanych z zastosowaniem produktu leczniczego Glivec® (imatinib) zostały szczegółowo omówione w rozdziale dotyczącym dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa imatinibu.

#### Przeciwwskazania:

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

#### Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:

Novartis Europharm Limited, Wimblehurst Road, Horsham, West Sussex, RH12 5AB, Wielka Brytania.

#### Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

- Glivec 50 mg kapsułki twarde: EU/1/01/198/001,
- Glivec 100 mg kapsułki twarde: EU/1/01/198/002, EU/1/01/198/003, EU/1/01/198/004, EU/1/01/198/005, EU/1/01/198/006,
- Glivec 100 mg tabletki powlekane: EU/1/01/198/007, EU/1/01/198/008, EU/1/01/198/011, EU/1/01/198/012,
- Glivec 400 mg tabletki powlekane: EU/1/01/198/009, EU/1/01/198/009010, EU/1/01/198/013.

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 07.11.2001.

Data przedłużenia pozwolenia: 07.11.2006.

### 13.4. Charakterystyki pierwotnych randomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (*critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w badaniach

Tabela 37. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania imatynibu w porównaniu do placebo w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów po zabiegu całkowitego usunięcia pierwotnego, KIT-dodatniego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego (GIST) [1]-[7].

[1] DeMatteo R. i wsp. 2009; [2] DeMatteo R. i wsp. 2009 (dane dostarczone przez Zamawiającego); [3] DeMatteo R. i wsp. 2007; [4] dane z rejestru badań klinicznych; [5] Cohen MH., i wsp. 2010; [6] DeMatteo R. i wsp. 2007 (dane dostarczone przez Zamawiającego); [7] DeMatteo R. i wsp. 2009 (dane dostarczone przez Zamawiającego)			
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji	
<p>Badanie kliniczne III fazy, randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zamaskowane, dwuramienne, z grupą kontrolną otrzymującą placebo; badanie <i>superiority</i>; podtyp badania IIA.</p> <p><u>Liczba ośrodków:</u> 230 ośrodków klinicznych w Stanach Zjednoczonych i Kanadzie.</p> <p>Ocena w skali Jadad: 4.</p> <p>Ocena w skali GRADE: wysoka w odniesieniu do populacji pacjentów o wysokim ryzyku nawrotu [6]-[7], niska w odniesieniu do populacji pacjentów o niezdefiniowanym ryzyku nawrotu [1]-[5].</p>	<p>Pacjenci, u których przeprowadzono zabieg usunięcia pierwotnego, KIT (CD 117)-dodatniego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego (N=778).</p> <p><u>Liczebność grup:</u> Grupa badana: imatynib; N=359, <b>(populacja pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu N=84)</b>. Grupa kontrolna: placebo; N=354, <b>(populacja pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu N=81)</b>.</p> <p>Pacjenci, u których wystąpił nawrót choroby mieli możliwość tzw. cross-over: pacjenci, którzy zakończyli leczenie w badaniu lub pacjenci z grupy otrzymującej placebo mogli otrzymywać imatynib w dawce 400 mg/dobę; pacjenci, którzy w czasie badania otrzymywali imatynib w dawce 400 mg/dobę mogli przejść na leczenie imatynibem w dawce 800 mg/dobę.</p> <p><u>Dawka leku:</u> imatynib w dawce 400 mg raz dziennie (4 kapsułki imatynibu po 100 mg podawane raz dziennie podczas posiłku).</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 12 miesięcy.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> mediana 19,7 miesięcy, zakres: [0; 56,4].</p>	
			<b>Oceniane punkty końcowe</b>
		<p><b>Chorzy utraceni z okresu obserwacji</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>w grupie badanej 9 pacjentów zostało wykluczonych z badania (populacja pacjentów o wysokim ryzyku nawrotu),</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>przeżycie wolne od nawrotu,                             <ul style="list-style-type: none"> <li>ryzyko nawrotu,</li> </ul> </li> <li>przeżycie całkowite,</li> <li>profil bezpieczeństwa.</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>w grupie kontrolnej 9 pacjentów zostało wykluczonych z badania (populacja pacjentów o wysokim ryzyku nawrotu).</li> </ul>	
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> <li>histologicznie potwierdzony pierwotny, KIT (CD 117)-dodatni nowotwór podścieliskowy przewodu pokarmowego wielkości co najmniej 3 cm,</li> <li>klasyfikacja do badania musiała nastąpić w przeciągu 70 dni od zabiegu całkowitego usunięcia guza,</li> <li>terapia adjuwantowa musiała zostać rozpoczęta w przeciągu 84 dni od zabiegu całkowitego usunięcia guza,</li> <li>wiek powyżej 18 lat,</li> <li>stan zdrowia pacjenta w skali ECOG/Zubrod <math>\leq 2</math>,</li> <li>w okresie 28 dni przed kwalifikacją do badania u pacjentów wymagane było potwierdzenie braku choroby nowotworowej oceniane w wyniku pooperacyjnej radiografii klatki piersiowej (lub tomografii komputerowej klatki piersiowej) i pooperacyjnej tomografii komputerowej jamy brzusznej i miednicy lub rezonansu magnetycznego z dożylnie podanym kontrastem,</li> <li>prawidłowa funkcja nerek i wątroby oraz prawidłowe wyniki hematologiczne,</li> <li>negatywny wynik testu ciążowego,</li> <li>pisemna zgoda na udział w badaniu.</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>wcześniejsze zastosowanie chemioterapii imatinibem,</li> <li>wcześniejsza radioterapia,</li> <li>udział w innym badaniu eksperymentalnym przed zabiegiem resekcji,</li> <li>trwająca infekcja wymagająca zastosowania antybiotyków w przeciągu 14 dni przed klasyfikacją do badania,</li> <li>karmienie piersią,</li> <li>pacjenci z chorobą serca stopnia 3 lub 4 w skali NYHA,</li> <li>pacjenci przyjmujący pełną dawkę warfaryny.</li> </ul>
Komentarz i ograniczenia badania		
<p>Badanie kliniczne III fazy; randomizowane (podano opis randomizacji - randomizacja za stratyfikacją); podwójnie zamaskowane (podano opis metody maskowania); grupy jednolite pod względem cech demograficznych i klinicznych (patrz tabela z charakterystyką populacji); podano przyczyny wykluczenia pacjentów z badania oraz ich liczbę.</p>		

**Tabela 38. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu, dotyczącym stosowania imatynibu w porównaniu do placebo w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów po zabiegu całkowitego usunięcia pierwotnego, KIT-dodatniego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego (GIST) (populacja z wysokim ryzykiem nawrotu) [1]-[7].**

Parametr		Grupa badana: imatynib N=84	Grupa kontrolna: placebo N=81
Wiek, mediana (zakres)		56 [33; 83]	56 [18; 85]
Stan zdrowia pacjenta, n (%)	0	64 (76,2)	52 (64,2)
	1	19 (22,6)	24 (29,6)
	2	1 (1,2)	5 (6,2)
Wielkość guza, n (%)	≥3 do <6 cm	13 (15,5)	7 (8,6)
	≥6 do <10 cm	30 (35,7)	22 (27,2)
	≥10 cm	41 (48,8)	52 (64,2)
Margines wycięcia chirurgicznego, n (%)	R0	77 (91,7)	72 (88,9)
	R1	7 (8,3)	9 (11,1)
Lokalizacja guza, n (%)	żołądek	30 (35,7)	43 (53,1)
	jelito cienkie	1 (1,2)	1 (1,2)
	odbyt	3 (3,6)	1 (1,2)
	inna	50 (59,5)	36 (44,4)

**Tabela 39. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego, dotyczącego zastosowania imatynibu przez 36 miesięcy w porównaniu do 12 miesięcy, w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu całkowitego usunięcia pierwotnego, KIT-dodatniego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego (GIST) [8]-[18].**

[8] Joensuu H. i wsp. 2012 (publikacja pełno tekstowa), [9]-[17] dane dostarczone przez Zamawiającego; [18] dane z rejestru badań klinicznych.			
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji oraz czas badania	
<p>Badanie kliniczne III fazy, randomizowane, otwarte, prospektywne, wieloośrodkowe, dwuramiennie, z grupą kontrolną; badanie <i>superiority</i>; podtyp badania IIA.</p> <p><u>Liczba ośrodków:</u> 24 ośrodki kliniczne w Skandynawii i Niemczech</p> <p>Ocena w skali Jadad: 2.</p> <p>Ocena w skali GRADE: wysoka.</p>	<p>Pacjenci z wysokim ryzykiem nawrotu, u których przeprowadzono zabieg usunięcia KIT-dodatniego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego (N=400).</p> <p><u>Liczebność grup:</u></p> <p>Grupa badana: imatynib stosowany przez 36 miesięcy; N=198,</p> <p>Grupa kontrolna: imatynib stosowany przez 12 miesięcy; N=199.</p> <p><u>Dawka leku:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>imatynib podawany doustnie w dawce 400 mg raz dziennie.</li> </ul>	<p><u>Okres leczenia:</u> imatynib w grupie badanej przez 36 miesięcy, w grupie kontrolnej przez 12 miesięcy.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> mediana - 54 miesiące.</p>	
	<b>Oceniane punkty końcowe</b>		
			<ul style="list-style-type: none"> <li>przeżycie wolne od nawrotu,                             <ul style="list-style-type: none"> <li>przeżycie całkowite,</li> </ul> </li> <li>przeżycie całkowite bez GIST,</li> <li>profil bezpieczeństwa.</li> </ul>
	<b>Chorzy utraceni z okresu obserwacji</b>		
		<ul style="list-style-type: none"> <li>w grupie badanej 6 pacjentów zostało utraconych z badania,</li> <li>w grupie kontrolnej 6 pacjentów zostało utraconych z badania.</li> </ul>	
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia	
<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek powyżej 18 lat,</li> <li>histologicznie potwierdzony, operacyjny, KIT (CD 117)-dodatni nowotwór podścieliskowy przewodu pokarmowego,</li> <li>zabieg chirurgicznego usunięcia guza przeprowadzony w okresie od 1 do 12 tygodni przed włączeniem do badania,</li> <li>wysokie ryzyko nawrotu choroby według zmodyfikowanych kryteriów zgodności (największa średnica guza &gt;10 cm lub indeks mitotyczny &gt;10/50 HPF lub średnica guza &gt;5 cm i indeks</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>przerzutowy, nawracający lub nieoperacyjny nowotwór,</li> <li>zastoinowa niewydolność serca lub zawał mięśnia sercowego w okresie 6 miesięcy przed włączeniem do badania,</li> <li>pacjenci uczestniczący w innym badaniu w okresie 28 dni przed włączeniem do niniejszego badania,</li> <li>inny złośliwy nowotwór w okresie 5 lat poprzedzających badanie,</li> <li>pacjenci z zaburzeniami pracy serca stopnia III/IV według kryteriów NYHA,</li> </ul>	



<p>mitotyczny &gt;5/50 HPF lub samoistne bądź następujące podczas operacji pęknięcie guza,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• stan zdrowia pacjenta w stopniu 0-2 według skali ECOG,</li> <li>• prawidłowa wyniki badań ogólnych (prawidłowa funkcja nerek, wątroby i szpiku kostnego) definiowane jako: bilirubina całkowita &lt;1,5 ULN, osoczowy poziom transaminazy asparaginianowej i aminotransferazy alaninowej &lt; 2,5 x ULN, poziom kreatyniny &lt;1,5 x ULN, liczba neutrofilii &gt; 1,5 x 10<sup>9</sup>/L, liczba płytek krwi &gt;100 x 10<sup>9</sup>/L,</li> <li>• negatywny wynik testu ciążyowego.</li> <li>• pisemna zgoda na udział w badaniu.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ciąża lub kamienie piersią,</li> <li>• poważna lub niekontrolowana choroba (np. niestabilizowana cukrzyca, poważna przewlekła choroba nerek, niekontrolowana infekcja),</li> <li>• jednoczesne stosowanie warfaryny lub acetaminofenu,</li> <li>• przewlekła choroba wątroby,</li> <li>• nosicielstwo wirusa HIV,</li> <li>• zastosowanie chemioterapii wobec nowotworu podścieliskowego układu pokarmowego,</li> <li>• zastosowanie chemioterapii lub terapii neoadjuwantowej imatynibem przed randomizacją,</li> <li>• zastosowanie radioterapii (powyżej 25%) wobec szpiku kostnego,</li> <li>• od października 2006 do badania nie byli włączani pacjenci, u których zdiagnozowano operacyjne, zlokalizowane w jamie brzusznej przerzuty GIST,</li> <li>• wcześniejsze niestosowanie się do zaleceń lekarskich lub brak możliwości złożenia wiarygodnej zgody na udział w badaniu.</li> </ul>
<b>Komentarz i ograniczenia badania</b>	
<p>Badanie kliniczne III fazy, randomizowane (podano opis randomizacji - randomizacja za stratyfikacją), otwarte; grupy jednolite pod względem cech demograficznych i klinicznych (patrz tabela z charakterystyką populacji); podano przyczyny wykluczenia pacjentów z badania oraz ich liczbę.</p>	

**Tabela 40. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu dotyczącym stosowania imatynibu przez 36 miesięcy w porównaniu do 12 miesięcy w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu całkowitego usunięcia pierwotnego, KIT-dodatniego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego (GIST) [8]-[18].**

Parametr		Grupa badana: imatynib podawany przez okres 36 miesię cy N=198	Grupa kontrolna: imatynib podawany przez okres 12 miesięcy N=199
Wiek,	mediana (zakres)	60 [22; 81]	62 [23; 84]
	≤65 lat n (%)	135 (68)	121 (61)
	>65 lat n (%)	63 (32)	78 (39)
Płeć n (%)	kobiety	101 (51)	96 (48)
	mężczyźni	97 (49)	103 (52)
Stan zdrowia pacjentów według skali ECOG, n (%)	0	170 (86)	169 (85)
	1	27 (14)	26 (13)
	2	0	2 (1)
	brak możliwości oceny	1 (1)	2 (1)
Resekcja przerzutów w obrębie jamy brzusznej n (%)	tak	11 (6)	13 (7)
	nie	187 (94)	186 (93)
Skuteczność zabiegu resekcji n (%)	całkowita resekcja (R0)	160 (81)	169 (85)

Analiza kliniczna produktu leczniczego Glivec® (imatinib) w porównaniu do placebo lub obserwacji (braku leczenia adjuwantowego) w terapii adjuwantowej dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia KIT (CD 117)-dodatnich nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST). Przegląd systematyczny badań klinicznych.



	<b>podejrzewane zajęcie przez raka marginesów cięcia chirurgicznego (R1)</b>	37 (19)	29 (15)
	<b>brak możliwości oceny</b>	1 (1)	1 (1)
<b>Pierwotna lokalizacja guza, n (%)</b>	<b>żołądek</b>	105 (53)	97 (49)
	<b>jelito cienkie</b>	62 (31)	74 (37)
	<b>okreznica lub odbyt</b>	19 (10)	16 (8)
	<b>inna</b>	11 (6)	11 (6)
	<b>brak możliwości oceny</b>	1 (1)	1 (1)
<b>Wielkość guza pierwotnego</b>	<b>mediana (zakres) [cm]</b>	10 [2; 40]	9 [2; 35]
	<b>&lt;5,1 n (%)</b>	18 (9)	29 (15)
	<b>5,1-10,0 n (%)</b>	81 (41)	91 (46)
	<b>&gt;10,0 n (%)</b>	98 (50)	78 (39)
	<b>brak możliwości oceny n (%)</b>	1 (1)	1 (1)
<b>Indeks mitotyczny pierwotnego guza: ocena lokalna</b>	<b>mediana [HPF]</b>	8 [0; 165]	10 [0; 250]
	<b>&gt;6/HPF n (%)</b>	56 (28)	52 (26)
	<b>6-10/HPF n (%)</b>	53 (27)	48 (24)
	<b>&gt;10/HPF n (%)</b>	69 (35)	85 (43)
	<b>brak możliwości oceny n (%)</b>	20 (10)	14 (7)
<b>Indeks mitotyczny pierwotnego guza: ocena centralna*</b>	<b>mediana [HPF]</b>	4 [0; 135]	6 [0; 129]
	<b>&gt;6/HPF n (%)</b>	98 (49)	86 (43)
	<b>6-10/HPF n (%)</b>	25 (13)	29 (15)
	<b>&gt;10/HPF n (%)</b>	59 (30)	74 (37)
	<b>brak możliwości oceny n (%)</b>	16 (8)	10 (5)
<b>Pęknięcie guza, n (%)</b>	<b>tak</b>	44 (22)	35 (18)
	<b>nie</b>	154 (78)	164 (82)
<b>Rejon mutacji w genie, n (%)</b>	<b>ekson 9 genu <i>KIT</i></b>	14 (7)	12 (6)
	<b>ekson 11 genu <i>KIT</i></b>	127 (64)	129 (65)
	<b>ekson 13 genu <i>KIT</i></b>	2 (1)	4 (2)
	<b>ekson 12 genu <i>PDGFRA</i></b>	2 (1)	3 (2)
	<b>ekson 18 genu <i>PDGFRA</i></b>	19 (10)	22 (11)
	<b>ekson 18 genu <i>PDGFRA</i> (D842V)</b>	14 (7)	19 (10)
	<b>typ dziki</b>	14 (7)	19 (10)
	<b>inne mutacje</b>	2 (1)	3 (2)
	<b>brak możliwości oceny</b>	20 (10)	11 (6)

\*analizowano w ośrodkach centralnych, po włączeniu pacjentów do badania.

### 13.5. Charakterystyki pierwotnych, randomizowanych badań klinicznych, potencjalnie przydatnych do przeprowadzenia porównania pośredniego

Tabela 41. Opis randomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy, dotyczących zastosowania imatynibu w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu całkowitego usunięcia pierwotnego, KIT-dodatniego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego (GIST), potencjalnie przydatnych do przeprowadzenia porównania pośredniego [1]-[7], [8]-[18].

Referencja	Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Oceniane punkty końcowe	Ocena w skali Jadad
DeMatteo R. i wsp. [1]-[7]	Badanie kliniczne III fazy, randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zamaskowane, dwuramienne, z grupą kontrolną otrzymującą placebo; badanie <i>superiority</i> ; podtyp badania IIA.	Pacjenci, u których przeprowadzono zabieg usunięcia pierwotnego, KIT (CD 117)-dodatniego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego (N=778). (subpopulacja pacjentów o wysokim ryzyku nawrotu N=165) Kryterium wysokiego ryzyka nawrotu oceniane na podstawie klasyfikacji AJCC-NCCN-AFIP.	Grupa kontrolna: imatynib podawany doustnie w dawce 400 mg na dobę (leczenie adjuwantowe) przez okres 12 miesięcy; N=84 (subpopulacja o wysokim ryzyku nawrotu) Grupa kontrolna: placebo podawane doustnie przez okres 12 miesięcy; N=841(subpopulacja o wysokim ryzyku nawrotu)  Okres obserwacji: 19,7 miesiąca, zakres [0-56,4]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie wolne od nawrotu, definiowane jako czas od daty randomizacji do momentu nawrotu choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (nie zdefiniowano jasno dla jakiego okresu czasu podano wyniki przeżycia wolnego od nawrotu),</li> <li>• ryzyko nawrotu definiowane jako wystąpienie nawrotu choroby lub zgon z jakiegokolwiek przyczyny,</li> <li>• przeżycie całkowite, definiowane jako czas od daty randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny,</li> <li>• profil bezpieczeństwa, działania niepożądane klasyfikowano w oparciu o <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCEA)</i> w wersji 3.0</li> </ul>	4 punkty

<p><b>Joensuu H. i wsp. [8]-[18]</b></p>	<p>Badanie kliniczne III fazy, randomizowane, wieloośrodkowe, otwarte, dwuramiennie, z grupą kontrolną otrzymującą imatynib przez 12 miesięcy; badanie <i>superiority</i>; podtyp badania IIA.</p>	<p>Pacjenci z wysokim ryzykiem nawrotu, u których przeprowadzono zabieg usunięcia KIT-dodatniego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego (N=400). Kryterium wysokiego ryzyka nawrotu oceniane na podstawie zmodyfikowanej klasyfikacji NIH.</p>	<p>Grupa badana: imatynib podawany doustnie w dawce 400 mg na dobę (leczenie adjuwantowe) przez okres 36 miesięcy; N=198. Grupa kontrolna: imatynib podawany doustnie w dawce 400 mg na dobę (leczenie adjuwantowe) przez okres 12 miesięcy; N=199.  Okres obserwacji: mediana 54 miesiące, zakres [41; 66].</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie wolne od nawrotu, definiowane jako czas od daty randomizacji do momentu nawrotu choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (podano wyniki dla: pięcioletniego przeżycia wolnego od nawrotu oraz przeżycia wolnego od nawrotu, w okresie pierwszych 12 miesięcy, 36 miesięcy oraz 12-24 i 24-36 miesięcy od randomizacji,</li> <li>• przeżycie całkowite, definiowane jako czas od daty randomizacji do zgonu pacjenta (podano wyniki dla: pięcioletniego przeżycia całkowitego)</li> <li>• przeżycie całkowite bez GIST definiowane jako czas od daty randomizacji do zgonu pacjenta, kwalifikowanego jako zgon z powodu GIST,</li> <li>• profil bezpieczeństwa, działania niepożądane klasyfikowano w oparciu o <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCEA)</i> w wersji 2.0.</li> </ul>	<p>2 punkty</p>
<p><b>Podsumowanie porównania badań klinicznych potencjalnie przydatnych do przeprowadzenia porównania pośredniego</b></p>					
<p><b>DeMatteo R. i wsp. [1]-[7] i Joensuu H. i wsp. [8]-[18]</b></p>	<p>Badania kliniczne III fazy, randomizowane, wieloośrodkowe, dwuramiennie, z grupą otrzymującą imatynib przez 12 miesięcy; badania <i>superiority</i>; podtyp badania IIA. Różnice: badanie [1]-[7] jest</p>	<p>Różnice: ocena efektywności zastosowanej terapii w subpopulacji pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu w badaniu [1]-[7] przeprowadzona została retrospektywnie, natomiast w badaniu [8]-[18] prospektywnie.</p>	<p>W obydwu badaniach stosowano imatynib przez 12 miesięcy w takim samym schemacie podań i dawce. Różnice: okres obserwacji w badaniu [1]-[7] wynosił 19,7 miesiąca (mediana), natomiast w badaniu [8]-[18] 54 miesiące (mediana).</p>	<p>Różnice: w ocenie skuteczności analizowano takie same punkty końcowe, jednak podane wyniki dotyczyły różnych okresów obserwacji; w ocenie bezpieczeństwa analizowano działania niepożądane w oparciu o <i>NCI CTCEA</i> w wersji 3.0 [1]-[7] lub w wersji 2.0 [8]-[18].</p>	<p>Różnice: badanie [1]-[7] ma większą wiarygodność niż badanie [8]-[18] (4 punkty vs 2</p>

13.5. Charakterystyki pierwotnych, randomizowanych badań klinicznych, potencjalnie przydatnych do przeprowadzenia porównania pośredniego

	<p>badaniem podwójnie zamaskowanym, natomiast badanie [8]-[18] badaniem otwartym.</p>	<p>W badaniu [1]-[7] klasyfikację oceny ryzyka nawrotu przeprowadzono w oparciu o kryteria AJCC-NCCN-AFIP, natomiast w w badaniu [8]-[18] w oparciu o zmodyfikowane kryteria NIH.</p> <p>Liczebność populacji włączonej do badania [1]-[7] wynosiła 165 pacjentów (subpopulacja o wysokim ryzyku nawrotu), w badaniu [8]-[18] włączono 400 pacjentów.</p>			<p>punkty).</p>
<p><b>Podsumowując nie jest możliwe przeprowadzenie porównania pośredniego wyników pochodzących z badań [1]-[7] i [8]-[18] ze względu na:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>duże różnice w czasie obserwacji (mediana 19,7 miesiąca w badaniu [1]-[7] i 54 miesiąca w badaniu [8]-[18]),</b></li> <li>• <b>różnice w charakterystyce włączonej populacji (w badaniu [1]-[7] definicję wysokiego ryzyka nawrotu oparto o klasyfikację AJCC-NCCN-AFIP, w badaniu [8]-[18] w oparciu o klasyfikację NIH; warto również podkreślić, że porównując klasyfikację NIH z klasyfikacją AFIP zaobserwowano, że w przypadku tej pierwszej istnieje ogólna tendencja do zawyżania w przypadku guzów typu żołądkowego oraz zaniżania w przypadku guzów typu nie żołądkowego wartości oceny ryzyka nawrotu choroby [207]),</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>brak podania wyników punktów końcowych dla podobnego okresu obserwacji,</b></li> </ul> </li> <li>• <b>różnice w metodyce badania (badanie [1]-[7] było podwójnie zamaskowane, badanie [8]-[18] otwarte, do badań włączono różne liczebności pacjentów o wysokim ryzyku nawrotu, wyniki w badaniu [1]-[7] dotyczące subpopulacji o wysokim ryzyku nawrotu analizowano retrospektywnie (dane nie zostały opublikowane), w badaniu [8]-[18] prospektywnie (dane opublikowane),</b></li> <li>• <b>badanie [1]-[7] zostało zaprojektowane w celu wykazania różnic pomiędzy analizowanymi grupami w odniesieniu do przeżycia całkowitego, natomiast badanie [8]-[18] w celu wykazania różnic pomiędzy analizowanymi grupami w odniesieniu do przeżycia wolnego od nawrotu choroby</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>różnice w punktacji Jadad (badanie [1]-[7] 4 punkty vs badanie [8]-[18] 2 punkty).</b></li> </ul> </li> </ul>					

Analiza kliniczna produktu leczniczego Glivec® (imatinib) w porównaniu do placebo lub obserwacji (braku leczenia adjuwantowego) w terapii adjuwantowej dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia KIT (CD 117)-dodatnich nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST). Przegląd systematyczny badań klinicznych.



### 13.6. Charakterystyki pierwotnych badań klinicznych z grupą kontrolną, przydatnych do meta-analizy

**Tabela 42. Opis nierandomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy, dotyczących zastosowania imatinibu w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z wysokim lub pośrednim ryzykiem nawrotu po zabiegu całkowitego usunięcia pierwotnego, KIT-dodatniego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego (GIST) [19]-[21], [22], [23].**

Referencja	Typ badania	Populacja/ kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania/ liczba osób utraconych	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Oceniane punkty końcowe
[19] Li J i wsp. 2011, [20] Li J i wsp. 2009, [21] Shen L i wsp. 2008	Prospektywna, nierandomizowana, otwarta, jednośrodkowa próba kliniczna II fazy z grupą kontrolną.	Populacja pacjentów po zabiegu całkowitego usunięcia pierwotnego, KIT-dodatniego GIST o pośrednim lub wysokim ryzyku nawrotu. <u>Kryteria włączenia:</u> wiek $\geq 18$ lat; immunohistochemicznie potwierdzony pierwotny, CD 117-dodatni nowotwór podścieliskowy przewodu pokarmowego, poddany całkowitej resekcji; negatywne marginesy cięcia chirurgicznego (R0); wysokie lub pośrednie ryzyko nawrotu na podstawie klasyfikacji NIH z 2001 roku; stan zdrowia pacjenta w skali ECOG 0-2; świadoma pisemna zgoda na udział w badaniu. <u>Kryteria wykluczenia:</u> poważne zaburzenia hematologiczne; poważne upośledzenie funkcji nerek, wątroby, płuc lub schorzenia sercowo-naczyniowe; trwająca infekcja wymagająca zastosowania antybiotyków podawanych systemowo; ciąża lub	Grupa badana: imatinib podawany doustnie w dawce 400 mg na dobę (leczenie adjuwantowe) przez okres 36 miesięcy; N=56. Grupa kontrolna: brak interwencji; N=49. Okres obserwacji: mediana 45 miesięcy, zakres [43,1; 46,9].	<ul style="list-style-type: none"> <li>• jednoroczne przeżycie wolne od nawrotu,</li> <li>• półtoraroczne przeżycie wolne od nawrotu,</li> <li>• dwuletnie przeżycie wolne od nawrotu,</li> <li>• trzyletnie przeżycie wolne od nawrotu,</li> <li>• przeżycie całkowite,</li> <li>• profil bezpieczeństwa.</li> </ul>

		<p>karmienie piersią.</p> <p><u>Ogólna charakterystyka pacjentów:</u>  <i>Grupa badana (imatynib):</i> 62% mężczyzn, 36% kobiet; średni wiek: 56 lat; ryzyko nawrotu choroby: pośrednie: 38%, wysokie 63%; pierwotna lokalizacja nowotworu: żołądek: 48%, jelito cienkie: 41%, odbył: 7%, inna: 4%.</p> <p><i>Grupa kontrolna:</i> 53% mężczyzn, 47% kobiet; średni wiek: 55 lat; ryzyko nawrotu choroby: pośrednie: 43%, wysokie 57%; pierwotna lokalizacja nowotworu: żołądek: 53%, jelito cienkie: 29%, odbył: 4%, inna: 14%.</p> <p><u>Liczba osób utraconych:</u> 3 pacjentów z grupy kontrolnej.</p> <p><u>Kryterium pośredniego lub wysokiego ryzyka nawrotu:</u> guz o rozmiarach &gt; 5 cm i/lub liczba figur podziału &gt; 5/50 HPF<sup>g</sup>.</p>		
<p>[22] Jiang W i wsp. 2011</p>	<p>Prospektywna, nierandomizowana, jednośrodkowa próba kliniczna z grupą kontrolną.</p>	<p>Populacja pacjentów po zabiegu całkowitego usunięcia pierwotnego, KIT-dodatniego GIST o wysokim ryzyku nawrotu.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> CD 117-dodatni nowotwór podścieliskowy przewodu pokarmowego, poddany całkowitej resekcji; negatywne marginesy cięcia chirurgicznego (R0); wysokie ryzyko nawrotu na podstawie klasyfikacji NIH; świadoma pisemna zgoda na udział w badaniu.</p>	<p>Grupa badana: imatynib podawany doustnie w dawce 400 mg na dobę (leczenie adjuwantowe) przez okres, dla którego mediana wynosiła 33,8 miesiąca; N=35.</p> <p>Grupa kontrolna: brak interwencji; N=55.</p> <p>Okres obserwacji: mediana 44 miesiące, zakres [12; 101].</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• jednoroczne przeżycie wolne od nawrotu,</li> <li>• dwuletnie przeżycie wolne od nawrotu,</li> <li>• trzyletnie przeżycie wolne od nawrotu,</li> <li>• ryzyko nawrotu ogółem,</li> <li>• ryzyko nawrotu lokalnego,</li> <li>• ryzyko przerzutów do wątroby,</li> <li>• ryzyko przerzutów do otrzewnej,</li> <li>• profil bezpieczeństwa.</li> </ul>

		<p><u>Kryteria wykluczenia:</u> nie podano.</p> <p><u>Ogólna charakterystyka pacjentów:</u></p> <p><i>Grupa badana (imatinib):</i> 45,7% mężczyzn; średni wiek: 53,1 lat; pierwotna lokalizacja nowotworu: żołądek: 37,1%, jelito cienkie: 48,6%, odbyt/okrężnica: 8,6%, inna: 5,7%; ocena stanu zdrowia 0-1: 100%.</p> <p><i>Grupa kontrolna:</i> 69,1% mężczyzn; średni wiek: 54,4 lat; pierwotna lokalizacja nowotworu: żołądek: 40,0%, jelito cienkie: 47,3%, odbyt/okrężnica: 3,6%, inna: 9,1%; ocena stanu zdrowia 0-1: 100%.</p> <p><u>Liczba osób utraconych:</u> brak.</p> <p><u>Kryterium wysokiego stopnia nawrotu:</u> liczba figur podziału &gt;5/50 HPF lub wielkość guza &gt; 5 cm albo wielkość guza &gt; 10 cm i dowolna liczba figur podziału/50 HPF albo dowolna wielkość guza i liczba figur podziału &gt;10/50 HPF.</p>		
<p><b>[23] Nilsson B i wsp. 2007</b></p>	<p>Pilotażowa, nierandomizowana, jednośrodkowa próba kliniczna z historyczną grupą kontrolną.</p>	<p>Populacja pacjentów po zabiegu całkowitego usunięcia GIST o wysokim ryzyku nawrotu.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> nowotwór podścieliskowy przewodu pokarmowego; wysokie ryzyko nawrotu choroby;</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> nie podano.</p> <p><u>Ogólna charakterystyka pacjentów:</u></p> <p><i>Grupa badana (imatinib):</i> 52% mężczyzn; 48% kobiet; średni rozmiar guza: 9,4 cm (zakres: 2-35); indeks mitotyczny: 6,2/50 HPF (zakres: 2-10).</p> <p><i>Grupa kontrolna (historyczna):</i> 48%</p>	<p>Grupa badana: imatinib podawany doustnie w dawce 400 mg na dobę (leczenie adjuwantowe) przez okres 12 miesięcy; N=23.</p> <p>Grupa kontrolna: brak interwencji; N=48.</p> <p>Okres obserwacji: mediana - 40 miesięcy.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ryzyko nawrotu.</li> </ul>



13.6. Charakterystyki pierwotnych badań klinicznych, z grupą kontrolną, przydatnych do meta-analizy

		<p>mężczyzn, 52% kobiet; średni rozmiar guza: 12,3 cm (zakres: 3,5-33); indeks mitotyczny: 6,8/50 HPF (zakres: 2-10).  <u>Liczba osób utraconych</u>: nie podano.  <u>Kryterium wysokiego ryzyka</u>: nie zdefiniowano.</p>		
--	--	---	--	--

\* pole w dużym powiększeniu (ang. *High Power Field*)

**Tabela 43. Charakterystyka nierandomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy, dotyczących zastosowania imatynibu w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z wysokim lub pośrednim ryzykiem nawrotu po zabiegu całkowitego usunięcia pierwotnego, KIT-dodatniego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego (GIST) [19]-[21], [22], [23].**

Badanie	Podtyp badania*	Czas badania	Ośrodki wykonujące	Sponsorzy	Rodzaj badania	Stan upublicznienia
■	IIIA	Styczeń 2004- grudzień 2007	1 ośrodek kliniczny w Chinach	<i>Beijing Cancer Hospital Foundation (Grant number: 08e17) i Novartis Oncology</i>	<i>superiority</i>	opublikowane
■	IIIA	Kwiecień 2002- wrzesień 2009	1 ośrodek kliniczny w Chinach	<i>Nie podano</i>	<i>superiority</i>	opublikowane
■	IIIB	Luty 2001-czerwiec 2005	1 ośrodek kliniczny w Szwecji	<i>Swedish Medical Research Council, Swedish Cancer Society, Sahlgrenska Academy, Inga-Britt and Arne Lundberg Research Foundation, Nordic Cancer Union, Johan Jansson Foundation for Cancer Research, Assar Gabrielsson Research Foundation, Göteborg Medical Society</i>	-*	opublikowane

\*(grupa kontrolna była grupą historyczną).

Na podstawie zestawienia powyższych informacji dotyczących nierandomizowanych badań klinicznych oceniających zastosowanie leku imatinib w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z wysokim lub pośrednim ryzykiem nawrotu po zabiegu całkowitego usunięcia pierwotnego, KIT-dodatniego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego (GIST) zdecydowano o przeprowadzeniu meta-analizy wyników dla: przeżycia wolnego od nawrotu (na podstawie badań [19]-[21] i [22]) oraz ryzyka nawrotu (na podstawie badań: [22] i [23]).

Przeprowadzenia meta-analizy wyników pochodzących z badań [19]-[21] oraz [22] możliwe jest ze względu na:

- taką samą metodykę obu badań,
- takie same kryteria włączenia pacjentów do badań,
- taki sam schemat dawkowania imatinibu,
- porównanie grupy badanej z grupą kontrolną nieprzyjmującą żadnej interwencji,
- zbliżony okres leczenia i obserwacji,
- podobne liczebności w analizowanych grupach,
- ocenę takiego samego punktu końcowego.

Natomiast, przeprowadzenia meta-analizy wyników pochodzących z badań [22], [23] możliwe jest ze względu na:

- zbliżone kryteria włączenia pacjentów do badań,
- taki sam schemat dawkowania imatinibu,
- porównanie grupy badanej z grupą kontrolną nieprzyjmującą żadnej interwencji,
- zbliżony okres obserwacji,
- podobne liczebności w analizowanych grupach,
- ocenę takiego samego punktu końcowego.

### 13.7. Charakterystyki pierwotnych badań klinicznych bez grupy kontrolnej

**Tabela 44. Opis nierandomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy, dotyczących zastosowania imatynibu w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu całkowitego usunięcia pierwotnego, KIT-dodatniego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego (GIST) [24]-[26], [27]-[29], [30]-[31], [32]-[34].**

Referencja	Typ badania	Populacja/ kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania/ liczba osób utraconych	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Oceniane punkty końcowe
[24] DeMatteo R. i wsp. 2005, [25] DeMatteo R. i wsp. 2008, [26] dane z rejestru badań klinicznych	Nierandomizowana, otwarta, wieloośrodkowa próba kliniczna II fazy bez grupy kontrolnej.	Populacja pacjentów po zabiegu całkowitego usunięcia pierwotnego, KIT-dodatniego GIST o wysokim ryzyku nawrotu. <u>Kryteria włączenia:</u> wiek $\geq 16$ lat; pierwotny, KIT-dodatni nowotwór podścieliskowy przewodu pokarmowego, potwierdzony patologicznie w centralnym ośrodku, poddany całkowitej resekcji w ciągu ostatnich 70 dni; wysokie ryzyko nawrotu definiowane jako wielkość guza $\geq 10$ cm, pęknięcie guza lub wielkość przerzutów dootrzewnowych $< 5$ cm); brak występowania choroby resztkowej w tomografii komputerowej lub w badaniu rezonansu magnetycznego jamy brzusznej lub miednicy; ocena stanu zdrowia w skali ECOG/ Zubrod 0-1; prawidłowe wartości testów laboratoryjnych; stosowanie skutecznych metod antykoncepcji przed i w czasie badania oraz w okresie 3 miesięcy po	Imatynib podawany doustnie w dawce 400 mg na dobę (leczenie adjuwantowe) przez okres 12 miesięcy; N=106 [24], 107 [25]. Okres obserwacji: 48 miesięcy.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• jednoroczne przeżycie wolne od nawrotu,</li> <li>• dwuletnie przeżycie wolne od nawrotu,</li> <li>• trzyletnie przeżycie wolne od nawrotu,</li> <li>• jednoroczne przeżycie całkowite,</li> <li>• dwuletnie przeżycie całkowite,</li> <li>• trzyletnie przeżycie całkowite,</li> <li>• profil bezpieczeństwa.</li> </ul>

		<p>badaniu; świadoma zgoda na udział w badaniu.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> niewydolność serca odpowiadająca III lub IV klasie NYHA; aktywna infekcja wymagająca antybiotykoterapii w ciągu ostatnich 14 dni; wystąpienie nowotworu w ciągu ostatnich 5 lat; kobiety w ciąży lub karmiące piersią; wcześniejsza radio- lub chemioterapia pooperacyjna; przyjmowanie wcześniej imatinibu lub innego leku, bądź pełnych dawek warfaryny.</p> <p><u>Ogólna charakterystyka pacjentów:</u> 57% mężczyzn; mediana wieku: 58 lat (zakres: 19-79); pierwotna lokalizacja nowotworu: żołądek: 50%, jelito cienkie: 42%; mediana wielkości guza: 13 cm (zakres: 3-42); wielkość guza <math>\geq 10</math> cm: 84%; pęknięcie guza lub choroba rozsiana: 26%.</p> <p><u>Liczba osób utraconych:</u> nie podano (wiadomo jednak, że badania nie ukończyło 18 osób).</p> <p><u>Kryterium wysokiego ryzyka nawrotu:</u> rozmiar guza <math>\geq 10</math> cm, pęknięcie guza lub przerzuty do otrzewnej <math>&lt; 5</math> cm.</p>		
--	--	--	--	--

<p>[27] Kang Y. i wsp. 2009, [28] Kang B. i wsp. 2009, [29] dane z rejestru badań klinicznych</p>	<p>Nierandomizowana, wieloośrodkowa próba kliniczna II fazy bez grupy kontrolnej.</p>	<p>Populacja pacjentów po zabiegu całkowitego usunięcia pierwotnego, KIT-dodatniego GIST o wysokim ryzyku nawrotu. <u>Kryteria włączenia:</u> wiek <math>\geq 18</math> lat; pierwotny, KIT-dodatni nowotwór podścieliskowy przewodu pokarmowego (z mutacją w eksonie 11.), poddany całkowitej resekcji (operacja przeprowadzona w okresie 3-8 tygodni przed przyjmowaniem badanego leku); wysokie ryzyko nawrotu definiowane jako wielkość guza <math>\geq 10</math> cm lub indeks mitotyczny <math>\geq 10/50</math> HPF albo wielkość guza <math>\geq 5</math> cm lub indeks mitotyczny <math>\geq 5/50</math> HPF; brak oznak choroby resztkowej oraz przerzutów odległych; stan zdrowia w skali EGOG 0-2; prawidłowe wyniki badań laboratoryjnych; brak jakichkolwiek psychologicznych, rodzinnych, społecznych czy geograficznych warunków, które utrudniałyby przestrzeganie protokołu badania i udziału w badaniu. <u>Kryteria wykluczenia:</u> wcześniejsza radio- lub chemioterapia; wcześniejsze leczenie imatynibem lub inną terapią celowaną/ biologiczną; niewydolność serca odpowiadająca III lub IV klasie NYHA; kobiety w ciąży lub karmiące piersią; wystąpienie nowotworu w ciągu ostatnich 5 lat; współistnienie</p>	<p>Imatynib podawany doustnie w dawce 400 mg na dobę (leczenie adjuwantowe) przez okres 24 miesięcy; N=47. Okres obserwacji: mediana 27,7 miesięcy.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• jednoroczne przeżycie wolne od nawrotu,</li> <li>• dwuletnie przeżycie wolne od nawrotu,</li> <li>• profil bezpieczeństwa.</li> </ul>
---	---	--	---	--

		<p>ciężkich i/lub niekontrolowanych problemów medycznych; stosowanie pochodnych kumaryny.</p> <p><u>Ogólna charakterystyka pacjentów:</u>                  mediana wieku: 57 lat; pierwotna lokalizacja nowotworu: żołądek: 66%; mediana wielkości guza: 7,5 cm; mediana indeksu mitotycznego: 11/50 HPF.</p> <p><u>Liczba osób utraconych:</u> nie podano.</p> <p><u>Kryterium wysokiego stopnia nawrotu:</u>                  liczba figur podziału <math>\geq 10/50</math> HPF lub wielkość guza <math>\geq 10</math> cm albo liczba figur podziału <math>\geq 5/50</math> HPF i wielkość guza <math>\geq 5</math> cm.</p>		
<p>[30] Zhan W. i wsp. 2006,                  [31] Zhan W. i wsp. 2007</p>	<p>Prospektywna, nierandomizowana, otwarta, wieloośrodkowa próba kliniczna II fazy bez grupy kontrolnej.</p>	<p>Populacja pacjentów po zabiegu całkowitego usunięcia pierwotnego, KIT-dodatniego GIST o wysokim ryzyku nawrotu.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> wiek <math>\geq 18</math> lat; CD 117-dodatni nowotwór podścieliskowy przewodu pokarmowego; wysokie ryzyko nawrotu definiowane jako wielkość guza <math>\geq 5</math> cm lub indeks mitotyczny <math>\geq 5/50</math> HPF; leczenie adjuwantowe rozpoczęte w okresie 4 tygodni po przeprowadzeniu całkowitej resekcji guza i trwające co najmniej 12 miesięcy (imatynib w dawce 400 mg).</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> nie podano.</p> <p><u>Ogólna charakterystyka pacjentów:</u>                  60% mężczyzn, 40% kobiet; średni wiek: 50,6 lat; pierwotna lokalizacja nowotworu: żołądek: 50,9%, jelito cienkie: 38,6%, odbyt/okrężnica: 10,5%; wielkość guza <math>&gt; 5</math></p>	<p>Imatynib podawany doustnie w dawce 400 mg na dobę (leczenie adjuwantowe) przez okres 12 miesięcy; N=57.</p> <p>Okres obserwacji: nie podano.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ryzyko nawrotu,</li> <li>• ryzyko zgonu,</li> <li>• ocena jakości życia,</li> <li>• profil bezpieczeństwa.</li> </ul>

13.7. Charakterystyki pierwotnych badań klinicznych bez grupy kontrolnej

		<p>cm: 92,9%; indeks mitotyczny &gt;5/50 HPF: 73,7%; immunopozytywność wobec CD34: 82,5%.</p> <p><u>Liczba osób utraconych</u>: nie podano (wiadomo jednak, że 51 z 57 osób uwzględniono w analizie ITT, a 43 z 57 ukończyło 12 miesięczne leczenie).</p> <p><u>Kryterium wysokiego ryzyka nawrotu</u>: guz o rozmiarach <math>\geq 5</math> cm i/lub liczba figur podziału <math>\geq 5/50</math> HPF.</p>		
<p><b>[32] Nishida Y. i wsp. 2009, [33]-[34] dane z rejestru badań klinicznych</b></p>	<p>Nierandomizowana, otwarta, wielośrodkowa próba kliniczna IV fazy bez grupy kontrolnej.</p>	<p>Populacja pacjentów po zabiegu całkowitego usunięcia pierwotnego, KIT-dodatniego GIST o wysokim ryzyku nawrotu.</p> <p><u>Kryteria włączenia</u>: wiek <math>\geq 20</math> oraz <math>\leq 74</math> lat; pierwotny nowotwór podścieliskowy przewodu pokarmowego, potwierdzony histologicznie; całkowita resekcja guza; wysokie ryzyko nawrotu definiowane jako wielkość guza <math>&gt;10</math> cm lub indeks mitotyczny <math>&gt;10/50</math> HPF albo wielkość guza <math>&gt;5</math> cm lub indeks mitotyczny <math>&gt;5/50</math> HPF; pacjenci, którzy są w stanie rozpocząć terapię w okresie od 14 do 84 dni po przeprowadzeniu zabiegu chirurgicznego; prawidłowe wyniki badań laboratoryjnych; stan zdrowia w skali EGO 2; świadoma, pisemna zgoda na udział w badaniu.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia</u>: występowanie nowotworu w okresie ostatnich 5 lat;</p>	<p>Imatynib podawany doustnie w dawce 400 mg na dobę (leczenie adjuwantowe) przez okres 12 miesięcy; N=64.</p> <p>Okres obserwacji: 109 tygodni [zakres: 0; 150].</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ryzyko nawrotu,</li> <li>• trzyletnie przeżycie wolne od nawrotu,</li> <li>• trzyletnie przeżycie całkowite,</li> <li>• profil bezpieczeństwa</li> </ul>

Analiza kliniczna produktu leczniczego Glivec® (imatinib) w porównaniu do placebo lub obserwacji (braku leczenia adjuwantowego) w terapii adjuwantowej dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia KIT (CD 117)-dodatnich nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST). Przegląd systematyczny badań klinicznych.



		<p>wcześniejsza radio- lub chemioterapia lub stosowanie innych biologicznych lub eksperymentalnych leków otrzymywanych po zabiegu; wcześniejsze stosowanie produktu Glivec®; niewydolność serca</p> <p><u>Ogólna charakterystyka pacjentów:</u>          64% mężczyzn; mediana wieku: 60 lat; pierwotna lokalizacja nowotworu: żołądek: 63%, jelito cienkie: 25%, odbyt/okrężnica: 12,5%; mediana wielkości guza: 9,0 cm; mediana indeksu mitotycznego 14,5/50 HPF.</p> <p><u>Liczba osób utraconych:</u> nie podano (wiadomo jednak, że 29 ukończyło badanie).</p> <p><u>Kryterium wysokiego ryzyka nawrotu:</u>          wielkość guza &gt; 5 cm i liczba figur podziału &gt; 5/50 HPF albo rozmiar guza &gt; 10 cm i/lub liczba figur podziału &gt; 10/50 HPF.</p>		
--	--	---	--	--



**Tabela 45. Charakterystyka nierandomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy, dotyczących zastosowania leku imatynib w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów po zabiegu całkowitego usunięcia pierwotnego, KIT-dodatniego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego (GIST) z wysokim ryzykiem nawrotu [24]-[26], [27]-[29], [30]-[31], [32]-[34].**

Badanie	Podtyp badania*	Czas badania	Ośrodki wykonujące	Sponsorzy	Rodzaj badania	Stan upublicznienia
██████	IVA	Wrzesień 2001- wrzesień 2003	48 ośrodków klinicznych	<i>Nie podano</i>	-	opublikowane
██████	IVA	Nie podano	4 ośrodki kliniczne w Korei	<i>Nie podano</i>	-	opublikowane
██████	IVA	Sierpień 2004- wrzesień 2005	16 ośrodków w Chinach	<i>Nie podano</i>	-	opublikowane
[32]-[33]	IVA	Wrzesień 2004- lipiec 2006	17 ośrodków klinicznych w Japonii	<i>Novartis</i>	-	opublikowane

### **13.8. Analiza wyników badań o niższej wiarygodności**

Poniżej przedstawiono opis metodyki i wyniki pierwotnych badań klinicznych o niższej wiarygodności, do których zaliczono: opisy serii przypadków [35], [36] i rejestry [37], [38]-[39], w których populację stanowili pacjenci o niezdefiniowanym ryzyku nawrotu oraz opisy pojedynczych przypadków [40]-[48].

**Tabela 46. Opis i wyniki nierandomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy, dotyczących zastosowania imatynibu w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów po zabiegu usunięcia nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego (GIST); (populacja z niezdefiniowanym ryzykiem nawrotu) [35], [36], [37], [38]-[39].**

Typ badania	Ośrodki wykonujące i rok badania	Populacja/ kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania/ liczba osób utraconych	Schemat dawkowania	Wyniki (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
[35] <b>Bümming P i wsp. 2003</b> (uwzględniono wyniki dotyczące imatynibu podawanego jako leczenie adjuwantowe)				
<p>Opis serii przypadków klinicznych bez grupy kontrolnej.</p> <p>Podtyp badania: IVA</p> <p>Sponsor: Swedish Cancer Society, the Swedish Medical Research Council, the Assar Gabrielsson Foundation, the Johan Jansson Foundation, the University of Göteborg, the King Gustav V Jubilee Clinic Cancer Research Foundation in Göteborg, and the Göteborg Medical Society</p>	<p>1 ośrodek kliniczny w Szwecji; maj 2001-wrzesień 2002.</p>	<p>Pacjenci, u których przeprowadzono zabieg całkowitego usunięcia nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> nowotwór podścieliskowy przewodu pokarmowego o wysokim ryzyku nawrotu.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> nie podano.</p> <p><u>Ogólna charakterystyka pacjentów:</u> 80% mężczyzn, 20% kobiet, zakres wieku: 10-62 lat, liczba wcześniejszych zabiegów chirurgicznych: zakres: 1-5.</p> <p><u>Liczba osób utraconych:</u> nie dotyczy.</p>	<p>Imatynib podawany doustnie w dawce 400 mg na dobę; N=5.</p> <p>Okres obserwacji: 7-13 miesięcy.</p>	<p style="text-align: center;"><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p style="text-align: center;"><u>Imatynib</u></p> <p>Ryzyko nawrotu: 0 przypadków.</p> <p style="text-align: center;"><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>U 1 osoby wystąpił obrzęk w 2 stopniu nasilenia; w przypadku pozostałych 4 osób nie odnotowano żadnych działań niepożądanych.</p>

[36] Shi Y. i wsp. 2008, doniesienie konferencyjne (uwzględniono wyniki dotyczące imatynibu podawanego jako leczenie adjuwantowe)				
Opis serii przypadków klinicznych bez grupy kontrolnej. Podtyp badania: IVA Sponsor: nie podano.	Chiny-nie podano liczby ośrodków i roku badania.	Pacjenci, u których przeprowadzono zabieg całkowitego usunięcia nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego. <u>Kryteria włączenia, wykluczenia i ogólna charakterystyka pacjentów:</u> nie podano. <u>Liczba osób utraconych:</u> nie dotyczy.	Imatynib podawany doustnie w dawce 400 mg na dobę; N=18. Okres leczenia: 4-13 miesięcy (mediana 7 miesięcy). Okres obserwacji: mediana 8 miesięcy.	<p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p><u>Imatynib</u></p> <p>Ryzyko nawrotu: 0 przypadków; wszyscy chorzy byli woli od choroby.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Brak podania wyników dla populacji przyjmującej imatynib w leczeniu adjuwantowym (podano zbiorcze wyniki dla pacjentów przyjmujących lek w terapii adjuwantowej i paliatywnej).</p>
[37] Hatoum H. i wsp. 2011, doniesienie konferencyjne				
Podtyp badania: IVB (rejestr) Sponsor: nie podano.	Dane pochodzące z bazy <i>PharMetrics</i> ; 2000-2010.	Pacjenci, u których przeprowadzono zabieg całkowitego pierwotnego usunięcia nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego. <u>Kryteria włączenia:</u> nowotwór podścieliskowy przewodu pokarmowego, rozpoczęcie terapii adjuwantowej imatynibem w okresie 84 dni od usunięcia guza. <u>Kryteria wykluczenia:</u> chemioterapija, wiek poniżej 18 lat, wcześniejszy	Grupa badana: imatynib podawany doustnie w dawce 400 mg na dobę, 84 dni po zabiegu chirurgicznym; N=118. Grupa kontrolna: brak zastosowania imatynibu; N=4088. Okres obserwacji: 499 dni (w grupie badanej) oraz 318 dni (w grupie kontrolnej).	<p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p><u>Imatynib vs brak zastosowania imatynibu</u></p> <p>Mediana czasu, po jakim u pacjentów wystąpiła konieczność przeprowadzenia kolejnej (drugiej) resekcji GIST (dni): 489 vs 290; ryzyko nawrotu: 2% vs 5% (p=0,18); mediana czasu do wystąpienia złożonego punktu końcowego (ryzyko nawrotu lub ryzyko utraty z okresu obserwacji, dni): 433 vs 320, p=0,002; ryzyko wystąpienia złożonego punktu końcowego na podstawie analizy regresji: HR=0,501, p=0,0005).</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Nie oceniano.</p>

13.8. Analiza wyników badań o niższej wiarygodności

		<p>nowotwór.</p> <p><u>Ogólna charakterystyka pacjentów:</u> średni wiek: 64 lata, 52% mężczyzn, pierwotna lokalizacja guza w żołądku: 37%.</p> <p><u>Liczba osób utraconych:</u> nie dotyczy.</p>		
[38]-[39] Trent J. i wsp. 2010, doniesienia konferencyjne				
<p>Podtyp badania: IVB (rejestr)</p> <p>Sponsor: Novartis Pharma</p>	<p>105 ośrodków w Stanach Zjednoczonych i Kanadzie; listopad 2004-wrzesień 2009.</p>	<p>Pacjenci, u których przeprowadzono zabieg usunięcia nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> nowotwór podścieliskowy przewodu pokarmowego, terapia adjuwantowa imatynibem.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> nie podano.</p> <p><u>Ogólna charakterystyka pacjentów:</u> mediana wieku: 63 lata (zakres: 15-92), 50% mężczyzn, 50% kobiet.</p> <p><u>Liczba osób utraconych:</u> nie dotyczy.</p>	<p>Imatynib podawany doustnie w dawce 400 mg na dobę; N=208.</p> <p>Okres obserwacji: listopad 2004-wrzesień 2009.</p>	<p style="text-align: center;"><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p style="text-align: center;"><u>Imatynib</u></p> <p>Leczenie adjuwantowe imatynibem przez okres ponad roku: 56%; pacjenci leczeni w ramach praktyki klinicznej otrzymywali dłużej trwające leczenie adjuwantowe niż pacjenci leczeni w ośrodkach akademickich (dni): 424 [2;1970] vs 348 [16; 1762], p=0,21; mediana okresu leczenia w populacji pacjentów z niewielkimi, pierwotnymi nowotworami jelita cienkiego oraz żołądka była podobna do tej uzyskanej w grupie pacjentów otrzymujących leczenie adjuwantowe(dni): 366 dni; średni czas leczenia w populacji otrzymującej leczenie adjuwantowe (dni): 495; brak korelacji pomiędzy długością trwania terapii a wielkością guza lub indeksem mitotycznym.</p> <p style="text-align: center;"><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p style="text-align: center;">Nie oceniano.</p>

Analiza kliniczna produktu leczniczego Glivec® (imatinib) w porównaniu do placebo lub obserwacji (braku leczenia adjuwantowego) w terapii adjuwantowej dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia KIT (CD 117)-dodatnich nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST). Przegląd systematyczny badań klinicznych.



**Tabela 47. Opisy przypadków włączonych do analizy dotyczących zastosowania imatinibu w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów po zabiegu usunięcia KIT-dodatniego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego (GIST) [40]-[48].**

Typ badania	Populacja	Schemat dawkowania	Wyniki - skuteczność kliniczna oraz profil bezpieczeństwa
<b>[40] Manouras A. i wsp. 2009</b>			
Opis serii przypadków. Podtyp badania: IVB Sponsor: nie podano.	Pacjenci z rozpoznany nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego. W niniejszej analizie rozpatrywano tylko jeden (z 5) przypadek 68-letniej pacjentki, u której przeprowadzono zabieg całkowitego usunięcia pierwotnego, KIT-dodatniego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego.	Imatinib (leczenie adjuwantowe) - nie podano sposobu dawkowania ani czasu trwania leczenia. N=1	Brak nawrotu choroby w okresie obserwacji trwającym 24 miesiące. Nie podano informacji dotyczących profilu bezpieczeństwa zastosowanej terapii.
<b>[41] Cruz R. i wsp. 2008</b>			
Opis przypadku. Podtyp badania: IVD Sponsor: nie podano.	Pacjent z wysokim ryzykiem nawrotu w wieku 37 lat, u którego przeprowadzono zabieg całkowitego usunięcia pierwotnego, KIT-dodatniego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego.	Imatinib podawany doustnie w dawce 400 mg na dobę (leczenie adjuwantowe) przez okres 12 miesięcy. N=1	Brak nawrotu choroby w okresie obserwacji trwającym 12 miesięcy. Nie podano informacji dotyczących profilu bezpieczeństwa zastosowanej terapii.

13.8. Analiza wyników badań o niższej wiarygodności

[42] Ambrust T. i wsp. 2007			
Opis serii przypadków. Podtyp badania: IVB Sponsor: nie podano.	Pacjenci z wysokim ryzykiem nawrotu, u których przeprowadzono zabieg całkowitego usunięcia pierwotnego, KIT-dodatniego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego.	Imatynib podawany doustnie w dawce 400 mg na dobę (leczenie adjuwantowe) przez okres co najmniej 6 miesięcy. N=3	Przypadek pierwszy (67-letni mężczyzna): (okres leczenia 26 miesięcy), nawrót choroby po 12 miesiącach od zakończenia terapii imatynibem. Przypadek drugi (68-letni mężczyzna): (okres leczenia 20 miesięcy), brak nawrotu choroby w okresie obserwacji trwającym 28 miesięcy od zakończenia terapii imatynibem. Przypadek trzeci (63-letni mężczyzna): (okres leczenia 6 miesięcy), nawrót choroby po 20 miesiącach od zakończenia terapii imatynibem.  Nie podano informacji dotyczących profilu bezpieczeństwa zastosowanej terapii.
[43] Bogoevski D. i wsp. 2007			
Opis przypadku. Podtyp badania: IVD Sponsor: nie podano.	Pacjentka (67 lat), u której przeprowadzono zabieg całkowitego usunięcia pierwotnego, KIT-dodatniego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego.	Imatynib (leczenie adjuwantowe) - nie podano sposobu dawkowania ani czasu trwania leczenia. N=1.	Brak nawrotu choroby (brak lokalnych oraz odległych nawrotów) w okresie obserwacji trwającym 21 miesięcy.  Nie podano informacji dotyczących profilu bezpieczeństwa zastosowanej terapii.
[44] Osada T. i wsp. 2007			
Opis przypadku. Podtyp badania: IVD Sponsor: nie podano.	Pacjent (74 lata) z wysokim ryzykiem nawrotu, u którego przeprowadzono zabieg usunięcia pierwotnego, KIT-dodatniego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego.	Imatynib (leczenie adjuwantowe) - nie podano sposobu dawkowania ani czasu trwania leczenia. N=1.	Brak przerzutów oraz nawrotu choroby w okresie obserwacji trwającym 24 miesiące.  Nie podano informacji dotyczących profilu bezpieczeństwa zastosowanej terapii.
[45] Efremidou E. i wsp. 2006			
Opis przypadku. Podtyp badania: IVD Sponsor: nie podano.	Pacjent (66 lat), u którego przeprowadzono zabieg usunięcia pierwotnego, KIT-	Imatynib podawany doustnie w dawce 300 mg dwa razy na dobę, po miesiącu dawkę	Brak nawrotu choroby w okresie obserwacji trwającym 44 miesiące od momentu przeprowadzenia operacji.  Profil bezpieczeństwa - omówiony w rozdziale 5.2.4. niniejszego opracowania.

Analiza kliniczna produktu leczniczego Glivec® (imatinib) w porównaniu do placebo lub obserwacji (braku leczenia adjuwantowego) w terapii adjuwantowej dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia KIT (CD 117)-dodatnich nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST). Przegląd systematyczny badań klinicznych.



	dodatniego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego.	zmniejszono do 200 mg dwa razy na dobę (leczenie adjuwantowe) przez okres 21 miesięcy. N=1	
<b>[46] Ferraresi V. i wsp. 2006</b>			
Opis przypadku. Podtyp badania: IVD Sponsor: nie podano.	Pacjentka (58 lat), u której przeprowadzono zabieg całkowitego usunięcia pierwotnego, KIT-dodatniego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego.	Imatinib podawany doustnie w dawce 400 mg na dobę, po dwóch miesiącach od rozpoczęcia leczenia dawka została zmniejszona do 300 mg na dobę. N=1	W publikacji nie odniesiono się do wyników z zakresu skuteczności klinicznej. Profil bezpieczeństwa - omówiony w rozdziale 5.2.4. niniejszego opracowania.
<b>[47] Lai I. i wsp. 2005</b>			
Opis serii przypadków. Podtyp badania: IVB Sponsor: nie podano.	Pacjenci (52 oraz 39 lat), u których przeprowadzono zabieg usunięcia KIT-dodatniego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego.	Imatinib podawany doustnie w dawce 300-400 mg na dobę (leczenie adjuwantowe) przez okres co najmniej 6 miesięcy. N=2	[REDACTED]
<b>[48] Cunningham S. i wsp. 2003</b>			
Opis przypadku. Podtyp badania: IVD Sponsor: nie podano.	Pacjent (86 lat), u którego przeprowadzono zabieg usunięcia pierwotnego, KIT-dodatniego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego.	Imatinib podawany doustnie w dawce 400 mg na dobę (leczenie adjuwantowe) przez okres 12 miesięcy. N=1	Nawrót choroby w 5 miesięcy od zakończenia terapii imatinibem. Nie podano informacji dotyczących profilu bezpieczeństwa zastosowanej terapii.



### 13.9. Wyniki randomizowanego badania dotyczące oceny skuteczności klinicznej analizowanej interwencji w populacji ogólnej (populacja chorych z niezdefiniowanym ryzykiem nawrotu)

Tabela 48. Opis i wyniki randomizowanego badania klinicznego włączonego do analizy, dotyczącego zastosowania leku imatynib w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów po zabiegu usunięcia pierwotnego, KIT-dodatniego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego (GIST) (populacja z niezdefiniowanym ryzykiem nawrotu) [1]-[5].

Typ badania	Ośrodki wykonujące i rok badania	Populacja	Schemat dawkowania	Wyniki (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
[1] DeMatteo R. i wsp. 2009; [2] DeMatteo R. i wsp. 2009; [3] DeMatteo R. i wsp. 2007; [4] dane z rejestru badań klinicznych; [5] Cohen M.H. i wsp. 2010				
Badanie kliniczne III fazy, randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zamaskowane, dwuramienne, z grupą kontrolną otrzymującą placebo. Badanie superiority; podtyp badania: IIA	230 ośrodków klinicznych w Stanach Zjednoczonych i Kanadzie.	Pacjenci, u których przeprowadzono zabieg usunięcia pierwotnego KIT (CD 117)-dodatniego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego. Analiza ITT.	Grupa badana: imatynib podawany doustnie w dawce 400 mg na dobę; N=359. Grupa kontrolna: placebo; N=354. Okres obserwacji: 19,7 miesięcy.	<p style="text-align: center;"><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p style="text-align: center;"><u>Imatynib vs placebo</u></p> <p>Przeżycie wolne od nawrotu (populacja ogólna): HR [CI 95%]=0,35 [0,22; 0,53], p&lt;0,0001 [1]; HR [CI 95%]=0,40 [0,26; 0,61]; p&lt;0,0001 [5]. Jednoroczne przeżycie wolne od nawrotu (populacja ogólna): HR [CI 95%]=0,33 [0,19; 0,53]; p&lt;0,0001 [1], [3]. Jednoroczne przeżycie wolne od nawrotu (pacjenci z guzem wielkości ≥3 do &lt;6 cm): HR [CI 95%]=0,23 [0,07; 0,79]; p=0,011 [1]. Jednoroczne przeżycie wolne od nawrotu (pacjenci z guzem wielkości ≥6 do &lt;10 cm): HR [CI 95%]=0,5 [0,25; 0,98]; p=0,041 [1]. Jednoroczne przeżycie wolne od nawrotu (pacjenci z guzem wielkości ≥10 cm): HR [CI 95%]=0,29 [0,16; 0,55]; p&lt;0,0001 [1]. Przeżycie całkowite: HR [CI 95%]=0,66 [0,22; 2,03]; p=0,47 [1].</p> <p style="text-align: center;"><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p style="text-align: center;">(patrz rozdział z dodatkową oceną profilu bezpieczeństwa)</p>
<b>WNIOSKI</b>				

Analiza kliniczna produktu leczniczego Glivec® (imatynib) w porównaniu do placebo lub obserwacji (braku leczenia adjuwantowego) w terapii adjuwantowej dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia KIT (CD 117)-dodatnich nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST). Przegląd systematyczny badań klinicznych.

---



W populacji pacjentów o niezdefiniowanym ryzyku nawrotu zastosowanie imatynibu w leczeniu adjuwantowym wykazuje istotną przewagę nad placebo w odniesieniu do przeżycia wolnego od nawrotu. W okresie obserwacji, dla którego mediana wynosi 19,7 miesięcy nie wykazano istotnych różnic pomiędzy grupami w ocenie parametru przeżycia całkowitego.

### 13.10. Analiza wyników i wniosków z opracowań wtórnych

Tabela 49. Charakterystyka przeglądu systematycznego Cassier i wsp. 2008 [66].

<b>Tytuł</b>	Imatinib mesilate for the treatment of gastrointestinal stromal tumour.
<b>Autorzy</b>	Cassier PA, Dufresne A, Arifi S i wsp.
<b>Czasopismo/baza danych</b>	Expert Opin Pharmacother (2008).
<b>Cel</b>	Systematyczny przegląd literatury dotyczącej zastosowania imatynibu w leczeniu pacjentów z nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego.
<b>Kryteria włączenia badań</b>	Przeszukiwano bazę PubMed oraz dodatkowo strony: <i>American Society of Clinical Oncology (ASCO)</i> i <i>European Society of Medical Oncology (ESMO)</i> . Zasięgano również opinii ekspertów, w celu uzyskania dodatkowych, potencjalnie użytecznych informacji. W bazie <i>PubMed</i> zastosowano następujące słowa kluczowe: „ <i>imatinib</i> ”, „ <i>gastrointestinal stromal</i> ”, „ <i>GIST</i> ”, „ <i>KIT</i> ” and „ <i>PDGFR</i> ”.
<b>Populacja</b>	Pacjenci z nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego.
<b>Interwencja</b>	Imatynib.
<b>Badania włączone</b>	<p>Do przeglądu włączono publikacje dotyczące różnych strategii leczenia nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego.</p> <p>W tabeli zaprezentowano badania odnoszące się jedynie do leczenia adjuwantowego, po zabiegu usunięcia nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego. Wśród nich:</p> <p><i>DeMatteo 2005 [24]</i>: imatynib w dawce 400 mg raz dziennie; nierandomizowane badanie kliniczne II fazy bez grupy kontrolnej; N=106.</p> <p><i>DeMatteo 2009 [2]</i>: imatynib w dawce 400 mg raz dziennie vs placebo; randomizowane badanie kliniczne III fazy z grupą kontrolną; N=359 - grupa przyjmująca imatynib; N=354 - grupa przyjmująca placebo.</p> <p>Badania nieopublikowane będące w toku (w momencie publikacji analizowanego opracowania wtórnego):</p> <p><i>Joensuu [8]-[18]</i>: imatynib w dawce 400 mg raz dziennie stosowany przez 12 miesięcy vs imatynib w dawce 400 mg raz dziennie stosowany przez 36 miesięcy; randomizowane badanie kliniczne III fazy z grupą kontrolną; N=199 - grupa przyjmująca imatynib przez 12 miesięcy; N=198 - grupa przyjmująca imatynib przez 36 miesięcy.</p> <p><i>[51]-[52]</i>: imatynib w dawce 400 mg raz dziennie vs brak interwencji (tylko obserwacja); randomizowane badanie kliniczne III fazy z grupą kontrolną; N ogółem=750.</p>
<b>Wnioski i uwagi autorów opracowania</b>	<p>Autorzy opracowania wtórnego wskazują na potrzebę określenia optymalnego czasu trwania terapii adjuwantowej imatynibem w populacji pacjentów po zabiegu usunięcia nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego. Podkreślają, iż trwające obecnie badania mają na celu ustalenie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) terapii adjuwantowej imatynibem w trwającym ponad 12 miesięcy okresie leczenia. Podkreślają również, iż wstępne wyniki badania [1]-[7] wskazują na wydłużenie czasu przeżycia wolnego od nawrotu w wyniku zastosowania leczenia adjuwantowego imatynibem, jednak nie obserwowano różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do przeżycia całkowitego.</p> <p><b>W niniejszej analizie klinicznej uwzględniono wszystkie badania omówione w analizowanym opracowaniu wtórnym, które dotyczyły zastosowania imatynibu w leczeniu adjuwantowym po zabiegu usunięcia nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego.</b></p>

Analiza kliniczna produktu leczniczego Glivec® (imatinib) w porównaniu do placebo lub obserwacji (braku leczenia adjuwantowego) w terapii adjuwantowej dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia KIT (CD 117)-dodatnich nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST). Przegląd systematyczny badań klinicznych.



**Tabela 50. Charakterystyka przeglądu systematycznego El Dib i wsp. 2011 [67].**

<b>Tytuł</b> <b>Autorzy</b> <b>Czasopismo/baza danych</b>	Imatinib mesylate for gastrointestinal stromal tumours (GISTs) (Protocol). El Dib RP, Spagnuolo RS, Llanos JC. The Cochrane Library (2011).
<b>Cel</b>	Protokół systematycznego przeglądu literatury dotyczącej zastosowania imatinibu wobec pacjentów z nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego.
<b>Kryteria włączenia badań</b>	Przeszukiwano następujące bazy: <i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> , <i>MEDLINE</i> , <i>Excerpta Medica – EMBASE</i> , <i>Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde – LILACS</i> . Zastosowano strategię wyszukiwania z wykorzystaniem następujących słów kluczowych: <i>(Gleevec OR Glivec OR (Novartis brand of imatinib mesylate) OR (Genpharm brand of imatinib mesylate) OR (ST 1571) OR ST1571 OR STI571 OR STI-571 OR (STI 571) OR (CPG 57148) OR CPG57148B OR CPG-57148 OR (imatinib mesylate)) AND ((Gastrointestinal stromal tumor) OR (Gastrointestinal stromal tumour) OR (Gastrointestinal stromal tumors) OR (Gastrointestinal stromal tumours) OR (Gastrointestinal stromal sarcoma) OR (Gastrointestinal stromal neoplasms)OR(Gastrointestinal stromal neoplasm))</i> .
<b>Populacja</b>	Pacjenci z nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego.
<b>Interwencja</b>	Imatinib.
<b>Badania włączone</b>	Nie podano – opracowanie jest tylko protokołem opisującym metodykę przygotowywanego przeglądu systematycznego.
<b>Wnioski i uwagi autorów opracowania</b>	Brak.  <b>W niniejszej analizie klinicznej uwzględniono wszystkie słowa kluczowe wykorzystane w analizowanym opracowaniu wtórnym do stworzenia strategii wyszukiwania badań dotyczących zastosowania leku imatinib w leczeniu adjuwantowym po zabiegu usunięcia nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego.</b>

**Tabela 51. Charakterystyka przeglądu systematycznego Essat i wsp. 2011 [68].**

<b>Tytuł</b> <b>Autorzy</b> <b>Czasopismo/baza danych</b>	Imatinib as adjuvant therapy for gastrointestinal stromal tumors: a systematic review. Essat M i Cooper K. Int J Cancer (2011).
<b>Cel</b>	Systematyczny przegląd literatury dotyczącej zastosowania imatinibu w leczeniu adjuwantowym u pacjentów z nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego.
<b>Kryteria włączenia badań</b>	Przeszukiwano następujące bazy: <i>MEDLINE</i> , <i>MEDLINE in Process</i> , <i>EMBASE</i> , <i>Science Citation Index via Web of Science</i> i <i>Cochrane Library (Cochrane Systematic Reviews Database, Cochrane Controlled Trials Register)</i> oraz <i>Database of Reviews and Effectiveness (DARE)</i> . Sprawdzono także doniesienia w rejestrze badań klinicznych <a href="http://www.clinicaltrials.gov">www.clinicaltrials.gov</a> i protokołach konferencyjnych, przeszukano piśmiennictwo zawarte w zidentyfikowanych referencjach, omawiany problem konsultowano również z ekspertami klinicznymi. Zastosowano następujące słowa kluczowe: „Glivec”, „Gleevec”, „imatinib” oraz „gastrointestinal stromal tumour”, „gastrointestinal stromal tumor”, „gastro-intestinal stromal tumour”, „gastro-intestinal stromal tumor”, „gist” w połączeniu ze słowami: „adjunct”, „adjuvant”, „post-resection” „post-surgery”. Nie stosowano limitów ani ograniczeń językowych. Przeszukiwanie baz prowadzono w okresie lipiec-sierpień 2009 roku.

	Do przeglądu włączono wszystkie badania spełniające następujące kryteria: pacjenci powyżej 18 roku życia obojga płci, którzy zostali poddani zabiegowi usunięcia KIT (CD 117)-dodatniego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego i byli leczeni terapią adjuwantową imatynibem w porównaniu z jakimkolwiek komparatorem, opcją terapeutyczną lub brakiem grupy kontrolnej.
<b>Populacja</b>	Pacjenci z nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego, przyjmujący leczenie adjuwantowe.
<b>Interwencja</b>	Imatynib.
<b>Badania włączone</b>	<p><i>DeMatteo 2009 [1]:</i> imatynib w dawce 400 mg raz dziennie vs placebo; randomizowane badanie kliniczne III fazy z grupą kontrolną; N=359 - grupa przyjmująca imatynib; N=354 - grupa przyjmująca placebo.</p> <p><i>Kang 2009 [27], [28]:</i> imatynib w dawce 400 mg raz dziennie; nierandomizowane badanie kliniczne II fazy bez grupy kontrolnej; N=47.</p> <p><i>Zhan 2006 [30], 2007 [31]:</i> imatynib w dawce 400 mg raz dziennie; nierandomizowane badanie kliniczne bez grupy kontrolnej; N=57.</p> <p><i>DeMatteo 2005 [24]:</i> imatynib w dawce 400 mg raz dziennie; nierandomizowane badanie kliniczne II fazy bez grupy kontrolnej; N=106.</p> <p><i>Li 2009 [20], 2008 [21]:</i> imatynib w dawce 400 mg raz dziennie vs brak interwencji; nierandomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną; N=56 - grupa przyjmująca imatynib; N=49 - grupa nieprzyjmująca żadnej interwencji.</p> <p><i>Nilsson 2007 [23]:</i> imatynib w dawce 400 mg raz dziennie vs brak interwencji; nierandomizowane badanie kliniczne z historyczną grupą kontrolną; N=23 - grupa przyjmująca imatynib; N=48 - grupa nieprzyjmująca żadnej interwencji.</p> <p><i>Bümmig 2003 [35]:</i> imatynib w dawce 400 mg raz dziennie; opis serii przypadków; N=5.</p> <p><i>Manouras 2009 [40]:</i> imatynib (nie podano sposobu dawkowania); opis przypadku; N=1.</p> <p><i>Cruz 2008 [41]:</i> imatynib w dawce 400 mg raz dziennie; opis przypadku; N=1.</p> <p><i>Armbrust 2007 [41]:</i> imatynib w dawce 400 mg raz dziennie; opis serii przypadków; N=3.</p> <p><i>Bogoevski 2007 [43]:</i> imatynib (nie podano sposobu dawkowania); opis przypadku; N=1.</p> <p><i>Osada 2007 [44]:</i> imatynib (nie podano sposobu dawkowania); opis przypadku; N=1.</p> <p><i>Efremidou 2006 [45]:</i> imatynib w dawce początkowej 300 mg raz dziennie; opis przypadku; N=1.</p> <p><i>Ferraresi 2006 [46]:</i> imatynib w dawce początkowej 400 mg raz dziennie; opis przypadku; N=1.</p> <p><i>Lai 2005 [47]:</i> imatynib w dawce 400 mg raz dziennie; opis przypadku; N=2.</p> <p><i>Cunningham 2003 [48]:</i> imatynib w dawce 400 mg raz dziennie; opis przypadku; N=1.</p> <p>Badania nieopublikowane będące w toku (w momencie publikacji analizowanego opracowania wtórnego):</p> <p><i>Joensuu [8]-[18]:</i> imatynib w dawce 400 mg raz dziennie stosowany przez 12 miesięcy vs imatynib w dawce 400 mg raz dziennie stosowany przez 36 miesięcy; randomizowane badanie kliniczne III fazy z grupą kontrolną; N=199 - grupa przyjmująca imatynib przez 12 miesięcy; N=198 - grupa przyjmująca imatynib przez 36 miesięcy.</p> <p><i>[51]-[52]:</i> imatynib w dawce 400 mg raz dziennie vs brak interwencji (tylko obserwacja); randomizowane badanie kliniczne III fazy z grupą kontrolną; N ogółem=750.</p> <p><i>[49]:</i> imatynib w dawce 400 mg raz dziennie; nierandomizowane badanie kliniczne II fazy bez grupy kontrolnej; N=85.</p> <p><i>Nishida [32]-[34]:</i> imatynib w dawce 400 mg raz dziennie; nierandomizowane badanie kliniczne IV fazy bez grupy kontrolnej; N=64.</p>
<b>Wnioski i uwagi autorów opracowania</b>	Odnalezione w wyniku przeglądu systematycznego randomizowane badanie kliniczne wskazuje na wydłużenie czasu przeżycia wolnego od nawrotu w porównaniu z placebo w grupie pacjentów po

Analiza kliniczna produktu leczniczego Glivec® (imatinib) w porównaniu do placebo lub obserwacji (braku leczenia adjuwantowego) w terapii adjuwantowej dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia KIT (CD 117)-dodatnich nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST). Przegląd systematyczny badań klinicznych.



	<p>zabiegu całkowitego usunięcia KIT-dodatniego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego w wyniku zastosowania leczenia adjuwantowego imatinibem. Profil bezpieczeństwa zastosowanej terapii jest korzystny. Wyniki uzyskane w randomizowanym badaniu klinicznym [1] poparte są wynikami badań obserwacyjnych. Wyniki badań o niższej wiarygodności sugerują, iż stosowanie imatinibu w dłuższym niż 12 miesięcy okresie czasu może poprawić rokowania pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu choroby. Trwające obecnie badania mają na celu ustalenie optymalnego czasu trwania terapii adjuwantowej imatinibem w rozpatrywanej populacji.</p> <p><b>W niniejszej analizie klinicznej uwzględniono wszystkie badania omówione w analizowanym opracowaniu wtórnym, które dotyczyły podania imatinibu w leczeniu adjuwantowym po zabiegu usunięcia nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego.</b></p>
--	---

**Tabela 52. Charakterystyka przeglądu systematycznego NICE 2010 [69].**

<b>Tytuł</b>	Imatinib for the adjuvant treatment of gastrointestinal stromal tumours.
<b>Autorzy</b>	National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) (2010).
<b>Czasopismo/baza danych</b>	
<b>Cel</b>	Systematyczny przegląd literatury dotyczącej zastosowania imatinibu w leczeniu adjuwantowym pacjentów z nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego.
<b>Kryteria włączenia badań</b>	Dokonano systematycznego przeglądu baz danych ale nie podano kryteriów wyszukiwania badań włączonych do opracowania.
<b>Populacja</b>	Pacjenci z nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego, przyjmujący leczenie adjuwantowe.
<b>Interwencja</b>	Imatinib.
<b>Badania włączone</b>	<p>Autorzy podali informacje o odnalezieniu:</p> <p>jednego randomizowanego badania III fazy - <i>DeMatteo 2009 [1]</i>: imatinib w dawce 400 mg raz dziennie vs placebo; randomizowane badanie kliniczne III fazy z grupą kontrolną; N=359 - grupa przyjmująca imatinib; N=354 - grupa przyjmująca placebo.</p> <p>trzech badań II fazy – nie podano referencji.</p> <p>trzech badań kohortowych – nie podano referencji.</p> <p>dziesięciu opisów przypadków – nie podano referencji.</p> <p>czterech badań będących w toku (w momencie publikacji analizowanego opracowania wtórnego) – podano informacje pozwalające na zidentyfikowanie tylko dwóch z odnalezionych badań:</p> <p><i>Joensuu [8]-[18]</i>: imatinib w dawce 400 mg raz dziennie stosowany przez 12 miesięcy vs imatinib w dawce 400 mg raz dziennie stosowany przez 36 miesięcy; randomizowane badanie kliniczne III fazy z grupą kontrolną; N=199 - grupa przyjmująca imatinib przez 12 miesięcy; N=198 - grupa przyjmująca imatinib przez 36 miesięcy.</p> <p><i>[51]-[52]</i>: imatinib w dawce 400 mg raz dziennie vs brak interwencji (tylko obserwacja); randomizowane badanie kliniczne III fazy z grupą kontrolną; N ogółem=750.</p>
<b>Wnioski i uwagi autorów opracowania</b>	Raport Narodowego Instytutu Standardów Zdrowotnych i Klinicznych (ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE</i> ) podkreśla, iż populacja pacjentów włączona do randomizowanego

	<p>badania klinicznego [1], będącego podstawą przeprowadzonej analizy obejmowała chorych o różnym ryzyku nawrotu. W odpowiedzi na zalecenie Europejskiej Agencji ds. Leków (ang. <i>European Medicines Agency, EMA</i>), przeprowadzono subanalizę w grupach pacjentów z istotnym i wysokim ryzykiem nawrotu. Jednoroczne przeżycie wolne od nawrotu w grupie chorych leczonych imatynibem w porównaniu do placebo wynosiło 98,3% vs 71,5% w subpopulacji z istotnym ryzykiem nawrotu i odpowiednio 98,7% vs 56,1% w subpopulacji z wysokim ryzykiem nawrotu. Leczenie adjuwantowe imatynibem istotnie statystycznie wydłużyło przeżycie wolne od nawrotu choroby; nie wykazano jednak istotnej przewagi zastosowanej terapii względem placebo w odniesieniu do przeżycia całkowitego w żadnej z analizowanych subpopulacji. Podkreślono, iż okres leczenia i obserwacji w analizowanym badaniu był krótki i niezbędne są wyniki z randomizowanych, długoterminowych badań klinicznych będących obecnie w toku [8]-[18], [51]-[52], aby potwierdzić efektywność kliniczną leczenia adjuwantowego imatynibem oraz określić optymalny czas trwania terapii. Wskazano również na brak danych dotyczących ewentualnego wystąpienia oporności na zastosowanie imatynibu w leczeniu adjuwantowym. W wyniku konsultacji z ekspertami oceniono, iż działania niepożądane towarzyszące stosowaniu imatynibu w leczeniu adjuwantowym są dość dobrze tolerowane przez większość pacjentów. Autorzy raportu nie rekomendują stosowania imatynibu w leczeniu adjuwantowym pacjentów po zabiegu usunięcia nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST) ze względu na brak wykazania istotnego wpływu interwencji w porównaniu z placebo na przeżycie całkowite oraz brak danych dotyczących optymalnego czasu trwania terapii. Powodem braku wydania pozytywnej rekomendacji była również niepewność w odniesieniu do przedstawionych przez Podmiot odpowiedzialny wyników analizy farmakoekonomicznej. W opinii autorów raportu w odniesieniu do pacjentów obecnie przyjmujących leczenie adjuwantowe imatynibem dalsza kontynuacja leczenia powinna być uzależniona od decyzji lekarza prowadzącego.</p> <p><b>W niniejszej analizie klinicznej uwzględniono wszystkie badania omówione w analizowanym opracowaniu wtórnym, które dotyczyły podania imatynibu w leczeniu adjuwantowym po zabiegu usunięcia nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego.</b></p>
--	--

Tabela 53. Charakterystyka przeglądu systematycznego NHS 2008 [70].

<b>Tytuł</b>	Imatinib (Glivec) for adjuvant therapy in gastrointestinal stroma tumours.
<b>Autorzy</b>	NIHR, NHS (2008).
<b>Czasopismo/baza danych</b>	
<b>Cel</b>	Przegląd literatury (niesystematyczny, ograniczony) dotyczącej zastosowania imatynibu w leczeniu adjuwantowym pacjentów z nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego.
<b>Kryteria włączenia badań</b>	Nie podano kryteriów wyszukiwania badań włączonych do opracowania.
<b>Populacja</b>	Pacjenci z nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego, przyjmujący leczenie adjuwantowe.
<b>Interwencja</b>	Imatynib.
<b>Badania włączone</b>	<p><i>DeMatteo 2009 [1]</i>: imatynib w dawce 400 mg raz dziennie vs placebo; randomizowane badanie kliniczne III fazy z grupą kontrolną; N=359 - grupa przyjmująca imatynib; N=354 - grupa przyjmująca placebo.</p> <p><i>DeMatteo 2005 [25]</i>: imatynib w dawce 400 mg raz dziennie; nierandomizowane badanie kliniczne II fazy bez grupy kontrolnej; N=107.</p> <p>Badania nieopublikowane będące w toku (w momencie publikacji analizowanego opracowania)</p>

Analiza kliniczna produktu leczniczego Glivec® (imatynib) w porównaniu do placebo lub obserwacji (braku leczenia adjuwantowego) w terapii adjuwantowej dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia KIT (CD 117)-dodatnich nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST). Przegląd systematyczny badań klinicznych.



	<p>wtórnego):</p> <p><i>Joensuu [8]-[18]</i>: imatynib w dawce 400 mg raz dziennie stosowany przez 12 miesięcy vs imatynib w dawce 400 mg raz dziennie stosowany przez 36 miesięcy; randomizowane badanie kliniczne III fazy z grupą kontrolną; N=199 - grupa przyjmująca imatynib przez 12 miesięcy; N=198 - grupa przyjmująca imatynib przez 36 miesięcy.</p> <p><i>[51]-[52]</i>: imatynib w dawce 400 mg raz dziennie vs brak interwencji (tylko obserwacja); randomizowane badanie kliniczne III fazy z grupą kontrolną; N ogółem=750.</p>
<b>Wnioski i uwagi autorów opracowania</b>	<p>Brak. Opracowanie dotyczy jedynie opisu populacji, interwencji, potencjalnych komparatorów i charakterystyki odnalezionych w wyniku ograniczonego przeglądu badań.</p> <p><b>W niniejszej analizie klinicznej uwzględniono wszystkie badania omówione w analizowanym opracowaniu wtórnym, które dotyczyły podania imatynibu w leczeniu adjuwantowym po zabiegu usunięcia nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego.</b></p>

**Tabela 54. Charakterystyka przeglądu systematycznego Sanford i wsp. 2010 [71].**

<b>Tytuł</b>	Imatynib. As Adjuvant Therapy for Gastrointestinal Stromal Tumour.
<b>Autorzy</b>	Sanford M i Scott LJ.
<b>Czasopismo/baza danych</b>	Drugs (2010).
<b>Cel</b>	Systematyczny przegląd literatury dotyczącej zastosowania imatynibu w leczeniu adjuwantowym pacjentów z nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego.
<b>Kryteria włączenia badań</b>	Przeszukiwano następujące bazy: <i>MEDLINE</i> , <i>EMBASE</i> , <i>AdisBase</i> . Sprawdzono także informacje o trwających, nieopublikowanych badaniach na stronie Producenta leku oraz przeszukano piśmiennictwo zawarte w zidentyfikowanych referencjach. Nie podano informacji na temat zastosowanej strategii wyszukiwania. Ostatniego przeszukania dokonano 15 września 2010 roku.
<b>Populacja</b>	Pacjenci z nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego, przyjmujący leczenie adjuwantowe.
<b>Interwencja</b>	Imatynib.
<b>Badania włączone</b>	<p><i>DeMatteo 2009 [1]</i>: imatynib w dawce 400 mg raz dziennie vs placebo; randomizowane badanie kliniczne III fazy z grupą kontrolną; N=359 - grupa przyjmująca imatynib; N=354 - grupa przyjmująca placebo.</p> <p>Badania nieopublikowane będące w toku (w momencie publikacji analizowanego opracowania wtórnego):</p> <p><i>Joensuu [8]-[18]</i>: imatynib w dawce 400 mg raz dziennie stosowany przez 12 miesięcy vs imatynib w dawce 400 mg raz dziennie stosowany przez 36 miesięcy; randomizowane badanie kliniczne III fazy z grupą kontrolną; N=199 - grupa przyjmująca imatynib przez 12 miesięcy; N=198 - grupa przyjmująca imatynib przez 36 miesięcy.</p> <p><i>[51]-[52]</i>: imatynib w dawce 400 mg raz dziennie vs brak interwencji (tylko obserwacja); randomizowane badanie kliniczne III fazy z grupą kontrolną; N ogółem=750.</p> <p><i>[49]</i>: imatynib w dawce 400 mg raz dziennie; nierandomizowane badanie kliniczne II fazy bez grupy kontrolnej; N=85.</p>
<b>Wnioski i uwagi autorów opracowania</b>	Odnalezione w wyniku przeglądu systematycznego randomizowane badanie kliniczne wskazuje na istotne wydłużenie czasu przeżycia wolnego od nawrotu w grupie pacjentów po zabiegu całkowitego usunięcia KIT-dodatniego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego w wyniku zastosowania leczenia adjuwantowego imatynibem, w porównaniu z placebo. Oceniana terapia



	<p>charakteryzuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. Zgodnie z obecnymi zaleceniami, imatynib jest rekomendowany w terapii pacjentów poddanych zabiegowi usunięcia nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego o znaczącym (wysokim lub średnim) ryzyku nawrotu. Brak jest natomiast jednoznacznych wytycznych dotyczących optymalnego czasu trwania leczenia adjuwantowego imatynibem jak również oceny ryzyka rozwoju oporności na zastosowaną terapię i jej wpływu na przeżycie całkowite pacjentów. Powyższe niejasności zostaną prawdopodobnie wyjaśnione po uzyskaniu wyników z badań będących obecnie w toku, dotyczących zastosowania leczenia adjuwantowego imatynibem w populacji pacjentów po zabiegu resekcji nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego o wysokim ryzyku nawrotu.</p> <p><b>W niniejszej analizie klinicznej uwzględniono wszystkie badania omówione w analizowanym opracowaniu wtórnym, które dotyczyły podania imatynibu w leczeniu adjuwantowym, po zabiegu usunięcia nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego.</b></p>
--	---

Tabela 55. Charakterystyka przeglądu systematycznego Dretzke i wsp. 2010 [72].

<b>Tytuł</b>	Imatinib as adjuvant treatment following resection of KIT-positive gastrointestinal stroma tumours.
<b>Autorzy</b>	Dretzke J, Round J, Connock M i wsp.
<b>Czasopismo/baza danych</b>	Health Technology Assessment (2010).
<b>Cel</b>	Raport HTA będący niesystematycznym, krytycznym przeglądem literatury dotyczącej zastosowania imatynibu w leczeniu adjuwantowym, wobec pacjentów z nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego.
<b>Kryteria włączenia badań</b>	Nie podano kryteriów wyszukiwania badań włączonych do opracowania.
<b>Populacja</b>	Pacjenci z nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego, przyjmujący leczenie adjuwantowe.
<b>Interwencja</b>	Imatynib.
<b>Badania włączone</b>	<p><i>DeMatteo 2009 [1]</i>: imatynib w dawce 400 mg raz dziennie vs placebo; randomizowane badanie kliniczne III fazy z grupą kontrolną; N=359 - grupa przyjmująca imatynib; N=354 - grupa przyjmująca placebo.</p> <p>Badania nieopublikowane będące w toku (w momencie publikacji analizowanego opracowania wtórnego):</p> <p><i>[51]-[52]</i>: imatynib w dawce 400 mg raz dziennie vs brak interwencji (tylko obserwacja); randomizowane badanie kliniczne III fazy z grupą kontrolną; N ogółem=750.</p>
<b>Wnioski i uwagi autorów opracowania</b>	<p>Podkreślono, iż wyniki uzyskane w randomizowanym badaniu klinicznym [1], stanowiącym podstawę niniejszego raportu, nie wykazały znamiennej przewagi leczenia adjuwantowego imatynibem nad placebo w odniesieniu do przeżycia całkowitego. Populacja włączona do badania obejmowała również chorych o niskim ryzyku nawrotu. Ocena skuteczności klinicznej w zależności od ryzyka nawrotu przeprowadzona została retrospektywnie i dotyczyła jedynie 78% chorych, u których możliwa była ocena ryzyka nawrotu. W badaniu nie oceniano ewentualnego rozwoju oporności na imatynib. Badania będące w toku pozwolą na pełniejszą ocenę efektywności klinicznej analizowanej interwencji w odpowiednio długim okresie obserwacji.</p> <p><b>W niniejszej analizie klinicznej uwzględniono wszystkie badania omówione w analizowanym opracowaniu wtórnym, które dotyczyły podania imatynibu w leczeniu adjuwantowym po zabiegu usunięcia nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego.</b></p>

Analiza kliniczna produktu leczniczego Glivec® (imatinib) w porównaniu do placebo lub obserwacji (braku leczenia adjuwantowego) w terapii adjuwantowej dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia KIT (CD 117)-dodatnich nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST). Przegląd systematyczny badań klinicznych.



### 13.11. Badania nieopublikowane

**Tabela 56. Charakterystyka i metody przeprowadzenia nieopublikowanych badań klinicznych dotyczących stosowania leku imatinib w terapii adjuwantowej, w populacji dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu całkowitego usunięcia KIT-dodatniego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego (GIST) [49], [50], [51]-[52].**

Nr ref.	Badanie	Metodyka
[49]	<p><b>Oficjalny tytuł badania:</b> A Phase II, Non-Randomized, Open-Label Multicenter Study of 5 Year Adjuvant Imatinib Mesylate (Gleevec®) in Patients at Significant Risk for Recurrence Following Complete Resection of Primary Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST).</p> <p><b>Identyfikator:</b> CSTI571BUS282, NCT00867113.</p> <p><b>Sponsorzy:</b> Novartis Pharmaceuticals.</p>	<p><b>Rodzaj badania:</b> Interwencyjne, nierandomizowane badanie kliniczne II fazy, otwarte, bez grupy kontrolnej.</p> <p><b>Status badania:</b> w toku.</p> <p><b>Populacja:</b> Pacjenci z istotnym ryzykiem nawrotu, u których przeprowadzono zabieg całkowitego usunięcia pierwotnego, KIT-dodatniego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego.</p> <p><b>Szacowana liczba populacji zrekrutowanej:</b> 85.</p> <p><b>Interwencja:</b> leczenie adjuwantowe imatinibem.</p> <p><b>Oszacowana data zakończenia badania:</b> kwiecień 2016.</p>
[50]	<p><b>Oficjalny tytuł badania:</b> A Multi-center, Single Arm, Phase II Study of Adjuvant Imatinib (Gleevec®) in Patients Following the Resection of Primary Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST).</p> <p><b>Identyfikator:</b> CSTI571BIC08, NCT01172548.</p> <p><b>Sponsorzy:</b> Novartis Pharmaceuticals.</p>	<p><b>Rodzaj badania:</b> Interwencyjne, nierandomizowane badanie kliniczne II fazy, otwarte, bez grupy kontrolnej.</p> <p><b>Status badania:</b> w toku.</p> <p><b>Populacja:</b> Pacjenci z wysokim ryzykiem nawrotu, u których przeprowadzono zabieg całkowitego usunięcia pierwotnego, KIT-dodatniego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego.</p> <p><b>Szacowana liczba populacji zrekrutowanej:</b> 133.</p> <p><b>Interwencja:</b> leczenie adjuwantowe imatinibem.</p> <p><b>Oszacowana data zakończenia badania:</b> marzec 2014.</p>
[51]- [52]	<p><b>Oficjalny tytuł badania:</b> Intermediate and High Risk Localized, Completely Resected, Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST) Expressing KIT Receptor: A Controlled Randomized Trial on Adjuvant Imatinib Mesylate (Glivec) Versus No Further Therapy After Complete Surgery.</p> <p><b>Identyfikator:</b> CDR0000410825, EORTC-62024, ISG-62024, FRE-FNCLCC-EORTC-62024, GEIS-EORTC-62024, EUDRACT-2004-001810-16, NCT00103168.</p> <p><b>Sponsorzy:</b> European Organization for Research and Treatment of Cancer - EORTC.</p>	<p><b>Rodzaj badania:</b> Interwencyjne, randomizowane badanie kliniczne III fazy, otwarte, z grupą kontrolną nieotrzymującą żadnej interwencji (tylko obserwacja).</p> <p><b>Status badania:</b> w toku.</p> <p><b>Populacja:</b> Pacjenci z wysokim lub średnim ryzykiem nawrotu, u których przeprowadzono zabieg całkowitego usunięcia pierwotnego, KIT-dodatniego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego.</p> <p><b>Szacowana liczba populacji zrekrutowanej:</b> 750.</p> <p><b>Interwencja:</b> leczenie adjuwantowe imatinibem.</p> <p><b>Oszacowana data zakończenia badania:</b> brak danych.</p>

### 13.12. Ocena włączonych badań klinicznych w skali Jadad

**Tabela 57. Opis arkusza skali *Jadad*.**

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (zawiera słowa takie jak <i>randomly, random, randomisation</i> )?	+1 punkt
Czy podano opis randomizacji i metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	+1 punkt
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa	-1 punkt
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	+1 punkt
Czy podano opis sposobu zaślepienie próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	+1 punkt
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	-1 punkt
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	+1 punkt
Ocena maksymalna	<b>5 punktów</b>

Analiza kliniczna produktu leczniczego Glivec® (imatynib) w porównaniu do placebo lub braku leczenia przyczynowego w terapii adjuwantowej dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia KIT (CD 117)-dodatnich nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST). Przegląd systematyczny badań klinicznych.



**Tabela 58. Ocena w skali Jadad dla badań [1]-[7], [8]-[18].**

Numer badania [referencja]	[1]-[7] imatynib vs placebo		[8]-[18] imatynib 12 miesięcy vs imatynib 36 miesięcy	
	Tak/Nie	Punktacja	Tak/Nie	Punktacja
Czy badanie opisano jako randomizowane?	tak	1	tak	1
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	tak	1	nie	0
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?	tak	1	tak	1
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i zastosowanie właściwej metody?	nie	0	nie	0
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i zastosowanie właściwej metody?	tak	1	nie	0
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?	nie	0	nie	0
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?	nie	0	nie	0
<b>SUMA PUNKTACJI</b>		<b>4</b>		<b>2</b>

### 13.13. Ocena włączonych badań obserwacyjnych w skali NOS

**Tabela 59. Formularz oceny wiarygodności badań kohortowych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE (przeprowadzony jedynie dla badań z grupą kontrolną) – badania [19]-[21], [22], [23].**

Pytanie		Punkt			
		[19]-[21]	[22]	[23]	
Referencja		[19]-[21]	[22]	[23]	
Wybór badania	Reprezentatywność grupy (kohorty) poddanej ekspozycji na dany czynnik	W pełni reprezentatywna dla przeciętnej populacji	*	*	*
		Częściowo reprezentatywna dla przeciętnej populacji			
		Wybrana grupa ekspozycyjna np. pielęgniarki, zdrowi ochotnicy itp.			
		Brak charakterystyki grupy ekspozycyjnej			
	Wybór grupy kontrolnej – nieekspozycyjnej na dany czynnik	Wybrana z tej samej populacji co grupa ekspozycyjna	*	*	*
		Wybrana z odmiennej populacji			
		Brak charakterystyki grupy ekspozycyjnej			
	Ustalenie ekspozycji	Pewna dokumentacja medyczna (np. rejestr chirurgiczny)	*	*	*
		Na podstawie wywiadu w przypadku zamaskowania grupy przypadków i grupy kontrolnej			
		Na podstawie wywiadu w przypadku braku zamaskowania grup			
		Raportowanie przez samego chorego			
	Wykazanie, że nie stwierdzono oczekiwanego punktu końcowego w momencie rozpoczęcia ekspozycji na badany czynnik (wywołujący ten punkt końcowy)	Tak	*	*	*
Nie					
Porównywalność	Jednorodność kohorty oraz kontroli na podstawie metod przeprowadzenia badania i analizy	Wybór kontroli ze względu na _____ (podać najbardziej istotny czynnik) Rodzaj zastosowanej terapii	brak interwencji medycznej	brak interwencji medycznej	brak interwencji medycznej
		Wybór grupy kontrolnej ze względu na inne czynniki			
Wyniki	Ocena poszukiwanych punktów końcowych (skutków ekspozycji)	Niezależna, przeprowadzona w sposób wiarygodny	*	*	*
		Tak, ale za pomocą mniej wiarygodnych metod oceny			
		Niewiarygodne, raportowanie przez samego chorego			

Analiza kliniczna produktu leczniczego Glivec® (imatinib) w porównaniu do placebo lub obserwacji (braku leczenia adjuwantowego) w terapii adjuwantowej dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia KIT (CD 117)-dodatnich nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST). Przegląd systematyczny badań klinicznych.



	Brak opisu			
Czy okres obserwacji był wystarczająco długi aby skutek ekspozycji mógł się pojawić	Tak	*	*	*
	Nie			
Adekwatność okresu obserwacji dla wybranej grupy eksponowanej (kohorty)	Całkowita; żadna osoba z kohorty nie została utracona z okresu obserwacji	*	*	*
	Utrata z okresu obserwacji niewielkiego odsetka osób bez generowania tzw. „błędu utraty”			
	Odsetek osób nieutraconych z okresu obserwacji < 80 % oraz brak charakterystyki osób utraconych			
	Brak informacji			

\*według Wells GA , i wsp. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. URL: <http://www.lri.ca/programs/ceu/oxford.htm>.

### 13.14. Analiza wyników w skali GRADE

**Tabela 60. Ocena poziomu dowodów naukowych w ocenie trójklasowej (A-B-C)\*.**

Poziom dowodów	Opis poziomu dowodów
<b>A</b>	Dane z randomizowanych, wielośrodkowych badań klinicznych lub metaanaliz
<b>B</b>	Dane z randomizowanych badań jednośrodkowych lub badań nierandomizowanych
<b>C</b>	Tylko zgodne opinie ekspertów, przypadki lub standardy opieki

\* na podstawie: Grabowski M, Filipiak KJ: Evidence Based Medicine na przykładzie badań z lekami hipolipemizującymi. 44 pytania i odpowiedzi. Wyd. Medical Education, 2008. ISBN 978-83-926656-2-5.

**Tabela 61. Ocena jakości wyników naukowych zawartych w artykułach\*.**

Jakość metodologii lub wyników	Opis jakości	
	Metodologii	Wyników
<b>Wysoka</b>	Badanie randomizowane podwójnie zamaskowane.	Dalsze badania prawdopodobnie nie zmienią naszego przekonania o trafności oszacowania efektu interwencji.
<b>Średnia</b>	Badanie randomizowane pojedynczo zamaskowane.	Dalsze badania prawdopodobnie będą miały istotny wpływ na przekonanie o trafności oszacowania efektu i mogą również zmienić to oszacowanie.
<b>Niska</b>	Badania o niższej wiarygodności (nierandomizowane).	Dalsze badania najpewniej będą miały istotny wpływ na nasze przekonanie o trafności oszacowania efektu i najpewniej zmienią to oszacowanie
<b>Bardzo niska</b>	-	Jakiegokolwiek oszacowanie efektu jest bardzo niepewne

\* na podstawie Guyatt GH et al. What is quality of evidence and why is it important to clinicians? BMJ, 2008; 336 (7651): 995-998.

Analiza kliniczna produktu leczniczego Glivec® (imatinib) w porównaniu do placebo lub obserwacji (braku leczenia adjuwantowego) w terapii adjuwantowej dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia KIT (CD 117)-dodatnich nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST). Przegląd systematyczny badań klinicznych.



**Tabela 62. Ocena jakości danych z badania w skali GRADE [1]-[7].**

Badanie [1]-[7]	
Rodzaj badania: randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zamaskowane, prospektywne, badanie kliniczne III fazy, typu IIA; badanie rejestracyjne dla produktu leczniczego Glivec®.	Jakość wyników: <b>wysoka</b>
Jakość badania (ocena metodologii): <b>wysoka</b>	Ocena poziomu dowodów: <b>A</b>
Ograniczenia metodyki: randomizacja ze stratyfikacją.	
Komentarz: Ocena wyników w subpopulacji pacjentów o wysokim ryzyku nawrotu przeprowadzono retrospektywnie.	
Oceniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI] lub parametr $\pm$ SD
Skuteczność kliniczna	
Subpopulacja z wysokim ryzykiem nawrotu [6]-[7]	
	HR=0,265; p<0,0001
Ryzyko nawrotu	RR [CI 95%] = 0,40 [0,24; 0,65]; p=0,0002
	p>0,05
Populacja z niezdefiniowanym ryzykiem nawrotu [1],[3],[5]	
Przeżycie wolne od nawrotu (populacja ogólna)	HR [CI 95%]=0,33 [0,19; 0,53]; p<0,0001 [1], [3]; HR [CI 95%]=0,40 [0,26; 0,61]; p<0,0001 [5]
Przeżycie wolne od nawrotu (pacjenci z guzem wielkości $\geq 3$ do <6 cm)	HR [CI 95%]=0,23 [0,07; 0,79]; p=0,011
Przeżycie wolne od nawrotu (pacjenci z guzem wielkości $\geq 6$ do <10 cm)	HR [CI 95%]=0,5 [0,25; 0,98]; p=0,041
Przeżycie wolne od nawrotu (pacjenci z guzem wielkości $\geq 10$ cm)	HR [CI 95%]=0,29 [0,16; 0,55]; p<0,0001
Przeżycie całkowite	HR [CI 95%]=0,66 [0,22; 2,03]; p=0,47
Subpopulacja z wysokim ryzykiem nawrotu [6]-[7]	
	RR [CI 95%] = 1,82 [1,30; 2,56]; p=0,0005
Biegunka (stopień 3/4/5)	RR [CI 95%] = 2,89 [0,31; 27,22]; p=0,35
Zmęczenie (bez względu na stopień nasilenia)	RR [CI 95%] = 1,18 [0,86; 1,64]; p=0,31
Zmęczenie (stopień 3/4/5)	Peto OR [CI 95%] = 0,13 [0,003; 6,57]; p=0,31
Anemia (bez względu na stopień nasilenia)	RR [CI 95%] = 1,45 [1,002; 2,09]; p=0,049
Nudności (bez względu na stopień nasilenia)	RR [CI 95%] = 1,46 [1,005; 2,13]; p=0,047
Nudności (stopień 3/4/5)	RR [CI 95%] = 1,45 [0,25; 8,43]; p=0,68
Obrzęk około oczodołowy (bez względu na stopień nasilenia)	RR [CI 95%] = 3,24 [1,78; 5,90]; p=0,0001
Wymioty (bez względu na stopień nasilenia)	RR [CI 95%] = 2,01 [1,08; 3,72]; p=0,027
Wymioty (stopień 3/4/5)	Peto OR [CI 95%] = 7,21 [0,45; 116,39]; p=0,16
Ból brzucha (bez względu na stopień nasilenia)	RR [CI 95%] = 0,96 [0,59; 1,57]; p=0,88
Ból brzucha (stopień 3/4/5)	RR [CI 95%] = 5,78 [0,71; 46,97]; p=0,10



Złuszczająca się wysypka (bez względu na stopień nasilenia)	RR [CI 95%] = 1,41 [0,79; 2,52]; p=0,24
Złuszczająca się wysypka (stopień 3/4/5)	Peto OR [CI 95%] = 7,21 [0,45; 116,39]; p=0,16
Obrzęk obwodowy (bez względu na stopień nasilenia)	RR [CI 95%] = 2,36 [1,16; 4,80]; p=0,018
Obrzęk obwodowy (stopień 3/4/5)	Peto OR [CI 95%] = 7,13 [0,14; 359,40]; p=0,33
Jadłowstręt (bez względu na stopień nasilenia)	RR [CI 95%] = 1,93 [0,87; 4,25]; p=0,10
Jadłowstręt (stopień 3/4/5)	Peto OR [CI 95%] = 0,13 [0,002; 6,57]; p=0,31
Skurcze mięśni (bez względu na stopień nasilenia)	RR [CI 95%] = 5,14 [1,56; 16,97]; p=0,007
Zwiększenie się masy ciała (bez względu na stopień nasilenia)	RR [CI 95%] = 1,19 [0,61; 2,31]; p=0,61
Podniesienie poziomu ALT (bez względu na stopień nasilenia)	RR [CI 95%] = 1,31 [0,64; 2,69]; p=0,45
Podniesienie poziomu ALT (stopień 3/4/5)	Peto OR [CI 95%] = 7,21 [0,45; 116,39]; p=0,16
Zawroty głowy (bez względu na stopień nasilenia)	RR [CI 95%] = 1,45 [0,69; 3,03]; p=0,33
Zaparcia (bez względu na stopień nasilenia)	RR [CI 95%] = 0,76 [0,37; 1,57]; p=0,45
Ból głowy (bez względu na stopień nasilenia)	RR [CI 95%] = 1,04 [0,52; 2,07]; p=0,92
Świąd (bez względu na stopień nasilenia)	RR [CI 95%] = 2,25 [0,91; 5,56]; p=0,08
Dyspepsja (bez względu na stopień nasilenia)	RR [CI 95%] = 1,39 [0,63; 3,08]; p=0,41
Dyspepsja (stopień 3/4/5)	Peto OR [CI 95%] = 7,13 [0,14; 359,40]; p=0,33
Neutropenia (bez względu na stopień nasilenia)	RR [CI 95%] = 4,18 [1,24; 14,11]; p=0,021
Neutropenia (stopień 3/4/5)	Peto OR [CI 95%] = 7,21 [0,45; 116,39]; p=0,16
Ból stawów (bez względu na stopień nasilenia)	RR [CI 95%] = 1,45 [0,62; 3,35]; p=0,39
Hiperglikemia (bez względu na stopień nasilenia)	RR [CI 95%] = 1,05 [0,49; 2,24]; p=0,90
Hiperglikemia (stopień 3/4/5)	Peto OR [CI 95%] = 0,13 [0,01; 2,08]; p=0,15
Wysypka (bez względu na stopień nasilenia)	RR [CI 95%] = 2,89 [0,97; 8,59]; p=0,06
Wysypka (stopień 3/4/5)	Peto OR [CI 95%] = 7,21 [0,45; 116,39]; p=0,16
Wzdęcia (bez względu na stopień nasilenia)	RR [CI 95%] = 1,51 [0,62; 3,71]; p=0,36
Hipokaliemia (bez względu na stopień nasilenia)	RR [CI 95%] = 9,64 [1,26; 73,58]; p=0,029
Hipokaliemia (stopień 3/4/5)	Peto OR [CI 95%] = 7,13 [0,14; 359,40]; p=0,33
Nasilone łzawienie (bez względu na stopień nasilenia)	RR [CI 95%] = 9,64 [1,26; 73,58]; p=0,029
Kaszel (bez względu na stopień nasilenia)	RR [CI 95%] = 0,87 [0,37; 2,02]; p=0,74
Podrażnienie oka (bez względu na stopień nasilenia)	RR [CI 95%] = 4,34 [0,97; 19,46]; p=0,06
Ból mięśni (bez względu na stopień nasilenia)	RR [CI 95%] = 1,45 [0,54; 3,88]; p=0,46
Podniesienie poziomu AST (bez względu na stopień nasilenia)	RR [CI 95%] = 1,10 [0,42; 2,90]; p=0,84
Podniesienie poziomu AST( (stopień 3/4/5)	Peto OR [CI 95%] = 7,21 [0,45; 116,39]; p=0,16
Podniesienie poziomu kreatyniny we krwi (bez względu na stopień nasilenia)	RR [CI 95%] = 1,93 [0,60; 6,15]; p=0,27
Bezsenna (bez względu na stopień nasilenia)	RR [CI 95%] = 1,93 [0,60; 6,15]; p=0,27
Bezsenna (stopień 3/4/5)	Peto OR [CI 95%] = 7,21 [0,45; 116,39]; p=0,16

Analiza kliniczna produktu leczniczego Glivec® (imatinib) w porównaniu do placebo lub obserwacji (braku leczenia adjuwantowego) w terapii adjuwantowej dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia KIT (CD 117)-dodatnich nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST). Przegląd systematyczny badań klinicznych.



Spadek liczby leukocytów (bez względu na stopień nasilenia)	RR [CI 95%] =2,57 [0,71; 9,35]; p=0,15
Spadek liczby leukocytów (stopień 3/4/5)	Peto OR [CI 95%] =0,13 [0,002; 6,57]; p=0,31
Rozdęcie brzucha (bez względu na stopień nasilenia)	RR [CI 95%] =1,12 [0,39; 3,20]; p=0,83
Rozdęcie brzucha (stopień 3/4/5)	Peto OR [CI 95%] = 7,13 [0,14; 359,40]; p=0,33
Zapalenie nosogardzieli (bez względu na stopień nasilenia)	RR [CI 95%] =3,37 [0,72; 15,75]; p=0,12
Spadek masy ciała (bez względu na stopień nasilenia)	RR [CI 95%] =2,25 [0,60; 8,40]; p=0,23
Spadek masy ciała (stopień 3/4/5)	Peto OR [CI 95%] =7,21 [0,45; 116,39]; p=0,16
Podniesienie poziomu alkalicznej fosfatazy (bez względu na stopień nasilenia)	RR [CI 95%] =0,58 [0,22; 1,52]; p=0,27
Obrzęk twarzy (bez względu na stopień nasilenia)	RR [CI 95%] =7,59 [1,49; 38,56]; p=0,015
Obrzęk twarzy (stopień 3/4/5)	Peto OR [CI 95%] = 7,13 [0,14; 359,40]; p=0,33
Hipokalcemia (bez względu na stopień nasilenia)	RR [CI 95%] =5,78 [0,71; 46,97]; p=0,10
Ból w kończynach (bez względu na stopień nasilenia)	RR [CI 95%] =2,89 [0,60; 13,91]; p=0,19
Ból pleców (bez względu na stopień nasilenia)	RR [CI 95%] =0,60 [0,21; 1,76]; p=0,36
Suchość skóry (bez względu na stopień nasilenia)	RR [CI 95%] =0,96 [0,29; 3,20]; p=0,95
Zaburzenia percepcji smakowej (bez względu na stopień nasilenia)	RR [CI 95%] =4,82 [0,58; 40,35]; p=0,15
Utrudnione przelknięcie (bez względu na stopień nasilenia)	Peto OR [CI 95%] =7,49 [1,27; 44,21]; p=0,026
Neuropatia obwodowa (bez względu na stopień nasilenia)	RR [CI 95%] =2,41 [0,48;12,06]; p=0,28
Ból gardłowo-krtaniowy (bez względu na stopień nasilenia)	Peto OR [CI 95%] =7,49 [1,27; 44,21]; p=0,026
Ból górnej części brzucha (bez względu na stopień nasilenia)	RR [CI 95%] =0,96 [0,25; 3,72]; p=0,96
Łysienie (bez względu na stopień nasilenia)	RR [CI 95%] =1,29 [0,30; 5,56]; p=0,74
Niepokój (bez względu na stopień nasilenia)	RR [CI 95%] =0,96 [0,25; 3,72]; p=0,96
Ból w klatce piersiowej (bez względu na stopień nasilenia)	RR [CI 95%] =3,86 [0,44; 33,76]; p=0,22
Ból w klatce piersiowej (stopień 3/4/5)	Peto OR [CI 95%] =0,13 [0,002; 6,57]; p=0,31
Dreszcze (bez względu na stopień nasilenia)	RR [CI 95%] =3,86 [0,44; 33,76]; p=0,22
Suchość w ustach (bez względu na stopień nasilenia)	RR [CI 95%] =3,86 [0,44; 33,76]; p=0,22
Uderzenia gorąca (bez względu na stopień nasilenia)	RR [CI 95%] =1,29 [0,30; 5,56]; p=0,74
Nadciśnienie (bez względu na stopień nasilenia)	RR [CI 95%] =1,93 [0,36; 10,23]; p=0,44
Nadciśnienie (stopień 3/4/5)	Peto OR [CI 95%] =0,13 [0,002; 6,57]; p=0,31
Hipoalbuminemia (bez względu na stopień nasilenia)	RR [CI 95%] =1,29 [0,30; 5,56]; p=0,74
Leukopenia (bez względu na stopień nasilenia)	RR [CI 95%] =1,29 [0,30; 5,56]; p=0,74
Ból mięśniowoszkieletowy (bez względu na stopień nasilenia)	RR [CI 95%] =1,93 [0,36; 10,23]; p=0,44
Trombocytopenia (bez względu na stopień nasilenia)	RR [CI 95%] =1,93 [0,36; 10,23]; p=0,44
Zapalenie jamy ustnej (bez względu na stopień nasilenia)	RR [CI 95%] =1,29 [0,30; 5,56]; p=0,74
Zapalenie jamy ustnej (stopień 3/4/5)	Peto OR [CI 95%] = 7,13 [0,14; 359,40]; p=0,33

Zaburzenia widzenia (bez względu na stopień nasilenia)	RR [CI 95%] =1,93 [0,36; 10,23]; p=0,44
Uczucie dyskomfortu w brzuchu (bez względu na stopień nasilenia)	RR [CI 95%] =1,45 [0,25; 8,43]; p=0,68
Pobudzenie (bez względu na stopień nasilenia)	RR [CI 95%] =7,30 [0,75; 71,24]; p=0,09
Spadek poziomu albuminy we krwi (bez względu na stopień nasilenia)	RR [CI 95%] =0,96 [0,20; 4,64]; p=0,96
Podniesienie poziomu bilirubiny we krwi (bez względu na stopień nasilenia)	RR [CI 95%] =1,45 [0,25; 8,43]; p=0,68
Siniaki (bez względu na stopień nasilenia)	RR [CI 95%] =7,30 [0,75; 71,24]; p=0,09
Hiperbilirubinemia (bez względu na stopień nasilenia)	RR [CI 95%] =0,96 [0,20; 4,64]; p=0,96
Hiperbilirubinemia (stopień 3/4/5)	Peto OR [CI 95%] = 7,13 [0,14; 359,40]; p=0,33
Hipoglikemia (bez względu na stopień nasilenia)	RR [CI 95%] =1,45 [0,25; 8,43]; p=0,68
Gorączka (bez względu na stopień nasilenia)	RR [CI 95%] =0,96 [0,20; 4,64]; p=0,96
Nieżyt nosa (bez względu na stopień nasilenia)	RR [CI 95%] =7,30 [0,75; 71,24]; p=0,09
Niedrożność jelita cienkiego (bez względu na stopień nasilenia)	RR [CI 95%] =1,45 [0,25; 8,43]; p=0,68
Niedrożność jelita cienkiego (stopień 3/4/5)	RR [CI 95%] =0,96 [0,14; 6,68]; p=0,97
Opuchnięcie twarzy (bez względu na stopień nasilenia)	RR [CI 95%] =7,30 [0,75; 71,24]; p=0,09
Infekcje górnych dróg oddechowych (bez względu na stopień nasilenia)	RR [CI 95%] =2,89 [0,31; 27,22]; p=0,35
Zapalenie stawów (bez względu na stopień nasilenia)	RR [CI 95%] =0,96 [0,14; 6,68]; p=0,97
Pęcherze (bez względu na stopień nasilenia)	Peto OR [CI 95%] =7,21 [0,45; 116,39]; p=0,16
Ból kości (bez względu na stopień nasilenia)	RR [CI 95%] =0,96 [0,14; 6,68]; p=0,97
Zapalenie oskrzeli (bez względu na stopień nasilenia)	RR [CI 95%] =1,93 [0,18; 20,84]; p=0,59
Zapalenie pęcherzyka żółciowego (bez względu na stopień nasilenia)	Peto OR [CI 95%] =7,21 [0,45; 116,39]; p=0,16
Zapalenie pęcherzyka żółciowego (stopień 3/4/5)	Peto OR [CI 95%] =7,21 [0,45; 116,39]; p=0,16
Odwodnienie (bez względu na stopień nasilenia)	RR [CI 95%] =0,96 [0,14; 6,68]; p=0,97
Depresja (bez względu na stopień nasilenia)	RR [CI 95%] =0,39 [0,08; 1,93]; p=0,25
Suchość oka (bez względu na stopień nasilenia)	RR [CI 95%] =0,48 [0,09; 2,56]; p=0,39
Infekcje ucha (bez względu na stopień nasilenia)	Peto OR [CI 95%] =7,21 [0,45; 116,39]; p=0,16
Ból w okolicy lędźwiowej (bez względu na stopień nasilenia)	Peto OR [CI 95%] =7,21 [0,45; 116,39]; p=0,16
Schorzenia żołądkowo-jelitowe (bez względu na stopień nasilenia)	Peto OR [CI 95%] =7,21 [0,45; 116,39]; p=0,16
Krwotok żołądkowo-jelitowy (bez względu na stopień nasilenia)	Peto OR [CI 95%] =7,21 [0,45; 116,39]; p=0,16
Krwotok żołądkowo-jelitowy (stopień 3/4/5)	Peto OR [CI 95%] = 7,13 [0,14; 359,40]; p=0,33
Choroba refleksowa przełyku (bez względu na stopień nasilenia)	RR [CI 95%] =0,96 [0,14; 6,68]; p=0,97
Spadek poziomu hematokrytu (bez względu na stopień nasilenia)	Peto OR [CI 95%] =7,21 [0,45; 116,39]; p=0,16
Hiperkaliemia (bez względu na stopień nasilenia)	RR [CI 95%] = 0,64 [0,11; 3,74]; p=0,62
Hipofosfatemia (bez względu na stopień nasilenia)	Peto OR [CI 95%] =7,21 [0,45; 116,39]; p=0,16

Analiza kliniczna produktu leczniczego Glivec® (imatinib) w porównaniu do placebo lub obserwacji (braku leczenia adjuwantowego) w terapii adjuwantowej dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia KIT (CD 117)-dodatnich nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST). Przegląd systematyczny badań klinicznych.



Hipofosfatemia (stopień 3/4/5)	Peto OR [CI 95%] = 7,13 [0,14; 359,40]; p=0,33
Limfopenia (bez względu na stopień nasilenia)	RR [CI 95%] =0,96 [0,14; 6,68]; p=0,97
Limfopenia (stopień 3/4/5)	Peto OR [CI 95%] =0,13 [0,002; 6,57]; p=0,31
Złe samopoczucie (bez względu na stopień nasilenia)	Peto OR [CI 95%] =7,21 [0,45; 116,39]; p=0,16
Owrodzenie ust (bez względu na stopień nasilenia)	RR [CI 95%] =1,93 [0,18; 20,84]; p=0,59
Słabość mięśni (bez względu na stopień nasilenia)	RR [CI 95%] = 0,64 [0,11; 3,74]; p=0,62
Słabość mięśni (stopień 3/4/5)	Peto OR [CI 95%] = 7,13 [0,14; 359,40]; p=0,33
Ból szczęki (bez względu na stopień nasilenia)	RR [CI 95%] =1,93 [0,18; 20,84]; p=0,59
Ból szczęki (stopień 3/4/5)	Peto OR [CI 95%] =0,13 [0,002; 6,57]; p=0,31
Obwodowa neuropatia czuciowa (bez względu na stopień nasilenia)	RR [CI 95%] =0,96 [0,14; 6,68]; p=0,97
Wysięk opłucnowy (bez względu na stopień nasilenia)	Peto OR [CI 95%] =7,21 [0,45; 116,39]; p=0,16
Częstomocz (bez względu na stopień nasilenia)	RR [CI 95%] =0,48 [0,09; 2,56]; p=0,39
Częstomocz (stopień 3/4/5)	Peto OR [CI 95%] =0,13 [0,002; 6,57]; p=0,31
Krwotok odbytu (bez względu na stopień nasilenia)	RR [CI 95%] =1,93 [0,18; 20,84]; p=0,59
Infekcje dróg oddechowych (bez względu na stopień nasilenia)	Peto OR [CI 95%] =7,21 [0,45; 116,39]; p=0,16
Zapalenie zatok (bez względu na stopień nasilenia)	RR [CI 95%] =0,96 [0,14; 6,68]; p=0,97
Senność (bez względu na stopień nasilenia)	Peto OR [CI 95%] =7,21 [0,45; 116,39]; p=0,16
Uczucie dyskomfortu w żołądku (bez względu na stopień nasilenia)	RR [CI 95%] =1,93 [0,18; 20,84]; p=0,59
Omdlenia (bez względu na stopień nasilenia)	Peto OR [CI 95%] =7,21 [0,45; 116,39]; p=0,16
Omdlenia (stopień 3/4/5)	Peto OR [CI 95%] =7,21 [0,45; 116,39]; p=0,16
Działania niepożądane ogółem (bez względu na stopień nasilenia)	RR [CI 95%] = 1,04 [0,98; 1,10]; p=0,17
Działania niepożądane ogółem (stopień każdy) (stopień 3/4/5)	RR [CI 95%] = 1,57 [0,91; 2,69]; p=0,10
Działania niepożądane prowadzące do konieczności zmiany dawki/przerwania leczenia	RR [CI 95%] = 15,42 [2,09; 113,59]; p=0,007
Przerwanie leczenia ogółem	RR [CI 95%] =0,55 [0,35; 0,85]; p=0,007
Przerwanie leczenia z powodu nawrotu choroby	RR [CI 95%] =0,04 [0,01; 0,27]; p=0,001
Przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych	RR [CI 95%] =5,30 [1,21; 23,17]; <b>0,027</b>
Przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych/komplikacji	RR [CI 95%] =8,68 [1,48; 52,43]; <b>0,038</b>
Przerwanie leczenia z powodu rezygnacji pacjenta	RR [CI 95%] = 0,36 [0,10; 1,31]; p=0,12
Przerwanie leczenia z innych powodów	RR [CI 95%] =5,78 [0,71; 46,97]; p=0,10
Ryzyko wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych w systemie AdEERS (subpopulacja z wysokim ryzykiem nawrotu)	
Każde działanie niepożądane	RR [CI 95%] =2,12 [0,77; 5,83]; p=0,15
Ból brzucha	RR [CI 95%] =1,93 [0,18; 20,84]; p=0,59
Biegunka	Peto OR [CI 95%] =7,21 [0,45; 116,39]; p=0,16
Nudności	Peto OR [CI 95%] =7,21 [0,45; 116,39]; p=0,16

Niedrożność jelita cienkiego	RR [CI 95%] = 0,96 [0,14; 6,68]; p=0,97
Omdlenia	Peto OR [CI 95%] = 7,21 [0,45; 116,39]; p=0,16
Wymioty	Peto OR [CI 95%] = 7,21 [0,45; 116,39]; p=0,16
<b>Populacja z niezdefiniowanym ryzykiem nawrotu [1]</b>	
Neutropenia (stopień 3)	RR [CI 95%] = 2,39 [0,68; 8,43]; p=0,20
Neutropenia (stopień 4)	RR [CI 95%] = 5,12 [0,60; 43,58]; p=0,13
Neutropenia (bez względu na stopień nasilenia)	RR [CI 95%] = 2,63 [1,63; 4,26]; p<0,0001
Neutropenia (stopień ≥3)	RR [CI 95%] = 3,75 [1,06; 13,34]; p=0,041
Zmęczenie (stopień 3)	RR [CI 95%] = 1,28 [0,35; 4,72]; p=0,71
Zmęczenie (stopień 4)	Peto OR [CI 95%] = 7,59 [0,47; 121,60]; p=0,15
Zmęczenie (bez względu na stopień nasilenia)	RR [CI 95%] = 1,39 [1,19; 1,63]; p<0,0001
Zmęczenie (stopień ≥3)	RR [CI 95%] = 1,79 [0,53; 6,06]; p=0,35
Zapalenie skóry (stopień 3)	Peto OR [CI 95%] = 7,80 [2,37; 25,65]; p=0,0007
Ból brzucha (stopień 3)	RR [CI 95%] = 2,05 [0,78; 5,39]; p=0,15
Ból brzucha (bez względu na stopień nasilenia)	RR [CI 95%] = 0,94 [0,71; 1,26]; p=0,69
Ból brzucha (stopień ≥3)	RR [CI 95%] = 2,05 [0,71; 5,93]; p=0,19
Nudności (stopień 3)	RR [CI 95%] = 2,05 [0,62; 6,74]; p=0,24
Nudności (bez względu na stopień nasilenia)	RR [CI 95%] = 1,91 [1,57; 2,33]; p<0,0001
Nudności (stopień ≥3)	RR [CI 95%] = 2,05 [0,62; 6,74]; p=0,24
Wymioty (stopień 3)	RR [CI 95%] = 4,09 [0,88; 19,14]; p=0,07
Wymioty (bez względu na stopień nasilenia)	RR [CI 95%] = 1,83 [1,33; 2,52]; p=0,0002
Wymioty (stopień ≥3)	RR [CI 95%] = 4,09 [0,88; 19,14]; p=0,07
Biegunka (stopień 3)	RR [CI 95%] = 2,05 [0,71; 5,93]; p=0,19
Biegunka (bez względu na stopień nasilenia)	RR [CI 95%] = 20,47 [11,05; 37,95]; p<0,0001
Biegunka (stopień ≥3)	RR [CI 95%] = 20,27 [8,36; 49,15]; p<0,0001
Podniesienie poziomu ALT (stopień 3)	Peto OR [CI 95%] = 7,70 [1,74; 34,12]; p=0,007
Podniesienie poziomu ALT (stopień 4)	Peto OR [CI 95%] = 7,59 [0,47; 121,60]; p=0,15
Podniesienie poziomu ALT (bez względu na stopień nasilenia)	RR [CI 95%] = 1,27 [0,89; 1,83]; p=0,19
Podniesienie poziomu ALT (stopień ≥3)	Peto OR [CI 95%] = 7,75 [2,08; 28,85]; p=0,002
Podniesienie poziomu AST (stopień 3)	RR [CI 95%] = 7,63 [1,07; 54,44]; p=0,042
Podniesienie poziomu AST (stopień 4)	Peto OR [CI 95%] = 7,61 [0,79; 73,43]; p=0,08
Podniesienie poziomu AST (bez względu na stopień nasilenia)	RR [CI 95%] = 1,61 [1,01; 2,58]; p=0,045
Podniesienie poziomu AST (stopień ≥3)	Peto OR [CI 95%] = 7,70 [1,74; 34,12]; p=0,007
Obrzęk (stopień 3)	RR [CI 95%] = 7,17 [0,89; 57,93]; p=0,065
Obrzęk (bez względu na stopień nasilenia)	RR [CI 95%] = 1,81 [1,33; 2,46]; p=0,0002

Analiza kliniczna produktu leczniczego Glivec® (imatinib) w porównaniu do placebo lub obserwacji (braku leczenia adjuwantowego) w terapii adjuwantowej dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia KIT (CD 117)-dodatnich nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST). Przegląd systematyczny badań klinicznych.



Obrzęk (stopień $\geq 3$ )	Peto OR [CI 95%] = 7,57 [0,15; 381,43]; p=0,31
Hiperglikemia (stopień 3)	RR [CI 95%] = 0,29 [0,06; 1,40]; p=0,12
Hiperglikemia (bez względu na stopień nasilenia)	RR [CI 95%] = 0,89 [0,57; 1,38]; p=0,60
Hiperglikemia (stopień $\geq 3$ )	RR [CI 95%] = 0,34 [0,07; 1,68]; p=0,19
Hipokaliemia (stopień 3)	RR [CI 95%] = 1,36 [0,31; 6,05]; p=0,68
Hipokaliemia (bez względu na stopień nasilenia)	RR [CI 95%] = 3,51 [1,53; 8,04]; p=0,003
Hipokaliemia (stopień $\geq 3$ )	RR [CI 95%] = 1,54 [0,26; 9,13]; p=0,64
Omdlenia (stopień 3)	Peto OR [CI 95%] = 7,63 [1,07; 54,44]; p=0,042
Duszność (stopień 3)	RR [CI 95%] = 2,05 [0,38; 11,10]; p=0,41
Obrzęk okołoczołowy (bez względu na stopień nasilenia)	RR [CI 95%] = 3,26 [2,46; 4,31]; p<0,0001
Obrzęk okołoczołowy (stopień $\geq 3$ )	Peto OR [CI 95%] = 7,63 [1,07; 54,44]; p=0,042
Anemia (bez względu na stopień nasilenia)	RR [CI 95%] = 1,74 [1,41; 2,14]; p<0,0001
Anemia (stopień $\geq 3$ )	Peto OR [CI 95%] = 7,59 [0,47; 121,60]; p=0,15
Złuszczająca się wysypka (bez względu na stopień nasilenia)	RR [CI 95%] = 2,05 [1,47; 2,85]; p<0,0001
Złuszczająca się wysypka (stopień $\geq 3$ )	Peto OR [CI 95%] = 7,75 [2,08; 28,85]; p=0,002
Ból głowy (bez względu na stopień nasilenia)	RR [CI 95%] = 0,95 [0,70; 1,29]; p=0,74
Ból głowy (stopień $\geq 3$ )	Peto OR [CI 95%] = 7,59 [0,47; 121,60]; p=0,15
Dyspepsja (bez względu na stopień nasilenia)	RR [CI 95%] = 1,32 [0,92; 1,89]; p=0,13
Dyspepsja (stopień $\geq 3$ )	Peto OR [CI 95%] = 7,61 [0,79; 73,43]; p=0,08
Jadłowstręt (bez względu na stopień nasilenia)	RR [CI 95%] = 1,95 [1,28; 2,95]; p=0,002
Jadłowstręt (stopień $\geq 3$ )	Peto OR [CI 95%] = 7,57 [0,15; 381,43]; p=0,31
Zwiększenie masy ciała (bez względu na stopień nasilenia)	RR [CI 95%] = 1,46 [1,00; 2,12]; p=0,045
Zwiększenie masy ciała (stopień $\geq 3$ )	Peto OR [CI 95%] = 7,57 [0,15; 381,43]; p=0,31
Skurcze mięśni (bez względu na stopień nasilenia)	RR [CI 95%] = 5,12 [2,73; 9,61]; p<0,0001
Ból stawów (bez względu na stopień nasilenia)	RR [CI 95%] = 1,04 [0,73; 1,50]; p=0,81
Ból stawów (stopień $\geq 3$ )	Peto OR [CI 95%] = 0,14 [0,003; 6,98]; p=0,32
Leukopenia (bez względu na stopień nasilenia)	RR [CI 95%] = 3,34 [1,91; 5,85]; p<0,0001
Leukopenia (stopień $\geq 3$ )	RR [CI 95%] = 2,05 [0,19; 22,47]; p=0,56
Zaparcia (bez względu na stopień nasilenia)	RR [CI 95%] = 0,72 [0,50; 1,03]; p=0,08
Zaparcia (stopień $\geq 3$ )	Peto OR [CI 95%] = 0,14 [0,003; 6,98]; p=0,32
Zawroty głowy (bez względu na stopień nasilenia)	RR [CI 95%] = 1,16 [0,77; 1,76]; p=0,48
Zawroty głowy (stopień $\geq 3$ )	Peto OR [CI 95%] = 0,14 [0,003; 6,98]; p=0,32
Ból mięśni (bez względu na stopień nasilenia)	RR [CI 95%] = 1,05 [0,70; 1,58]; p=0,82
Ból mięśni (stopień $\geq 3$ )	Peto OR [CI 95%] = 0,14 [0,003; 6,98]; p=0,32
Podniesienie poziomu kreatyniny osoczowej (bez względu na stopień)	RR [CI 95%] = 2,00 [1,19; 3,35]; p=0,009

nasilenia)	
Podniesienie poziomu kreatyniny osoczowej (stopień $\geq 3$ )	Peto OR [CI 95%] = 0,14 [0,003; 6,98]; p=0,32
Kaszel (bez względu na stopień nasilenia)	RR [CI 95%] = 0,97 [0,64; 1,48]; p=0,89
Świąd (bez względu na stopień nasilenia)	RR [CI 95%] = 1,40 [0,87; 2,25]; p=0,16
Świąd (stopień $\geq 3$ )	Peto OR [CI 95%] = 7,61 [0,79; 73,43]; p=0,08
Zmniejszenia masy ciała (bez względu na stopień nasilenia)	RR [CI 95%] = 1,93 [1,11; 3,36]; p=0,019
Bezsenna (bez względu na stopień nasilenia)	RR [CI 95%] = 1,35 [0,82; 2,22]; p=0,24
Bezsenna (stopień $\geq 3$ )	Peto OR [CI 95%] = 7,61 [0,79; 73,43]; p=0,08
Nadmierne łzawienie (bez względu na stopień nasilenia)	RR [CI 95%] = 2,60 [1,39; 4,85]; p=0,003
Łysienie (bez względu na stopień nasilenia)	RR [CI 95%] = 1,42 [0,85; 2,38]; p=0,18
Wzdęcia (bez względu na stopień nasilenia)	RR [CI 95%] = 0,93 [0,58; 1,49]; p=0,77
Wysypka (bez względu na stopień nasilenia)	RR [CI 95%] = 1,71 [0,97; 3,00]; p=0,06
Wysypka (stopień $\geq 3$ )	Peto OR [CI 95%] = 7,61 [0,79; 73,43]; p=0,08
Powiększenie obwodu brzuszego (bez względu na stopień nasilenia)	RR [CI 95%] = 1,16 [0,67; 2,02]; p=0,59
Powiększenie obwodu brzuszego (stopień $\geq 3$ )	RR [CI 95%] = 1,02 [0,06; 16,30]; p=0,99
Ból pleców (bez względu na stopień nasilenia)	RR [CI 95%] = 0,91 [0,54; 1,53]; p=0,73
Ból pleców (stopień $\geq 3$ )	Peto OR [CI 95%] = 7,59 [0,47; 121,60]; p=0,15
Ból w kończynach (bez względu na stopień nasilenia)	RR [CI 95%] = 1,02 [0,60; 1,75]; p=0,93
Ból w kończynach (stopień $\geq 3$ )	Peto OR [CI 95%] = 7,57 [0,15; 381,43]; p=0,31
Depresja (bez względu na stopień nasilenia)	RR [CI 95%] = 1,07 [0,61; 1,88]; p=0,81
Depresja (stopień $\geq 3$ )	RR [CI 95%] = 1,54 [0,26; 9,13]; p=0,64
Obrzęk twarzy (bez względu na stopień nasilenia)	RR [CI 95%] = 5,89 [2,06; 16,84]; p=0,001
Obrzęk twarzy (stopień $\geq 3$ )	Peto OR [CI 95%] = 7,57 [0,15; 381,43]; p=0,31
Podwyższenie poziomu alkalicznej fosfatazy (bez względu na stopień nasilenia)	RR [CI 95%] = 0,87 [0,50; 1,50]; p=0,61
Suchość skóry (bez względu na stopień nasilenia)	RR [CI 95%] = 1,25 [0,68; 2,29]; p=0,47
Zaburzenie percepcji smakowej (bez względu na stopień nasilenia)	RR [CI 95%] = 2,25 [1,08; 4,68]; p=0,03
Ból górnej części brzucha (bez względu na stopień nasilenia)	RR [CI 95%] = 0,98 [0,55; 1,74]; p=0,94
Ból górnej części brzucha (stopień $\geq 3$ )	Peto OR [CI 95%] = 7,57 [0,15; 381,43]; p=0,31
Neuropatia obwodowa (bez względu na stopień nasilenia)	RR [CI 95%] = 0,93 [0,52; 1,67]; p=0,81
Hipokalcemia (bez względu na stopień nasilenia)	RR [CI 95%] = 3,24 [1,31; 8,02]; p=0,011
Hipokalcemia (stopień $\geq 3$ )	Peto OR [CI 95%] = 7,57 [0,15; 381,43]; p=0,31
Leukopenia (bez względu na stopień nasilenia)	RR [CI 95%] = 1,93 [0,87; 4,28]; p=0,10
Leukopenia (stopień $\geq 3$ )	Peto OR [CI 95%] = 7,57 [0,15; 381,43]; p=0,31
Trombocytopenia (bez względu na stopień nasilenia)	RR [CI 95%] = 1,45 [0,70; 2,99]; p=0,31
Zapalenie jamy ustnej (bez względu na stopień nasilenia)	RR [CI 95%] = 2,90 [1,16; 7,27]; p=0,023



Analiza kliniczna produktu leczniczego Glivec® (imatinib) w porównaniu do placebo lub obserwacji (braku leczenia adjuwantowego) w terapii adjuwantowej dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia KIT (CD 117)-dodatnich nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST). Przegląd systematyczny badań klinicznych.



Zapalenie jamy ustnej (stopień $\geq 3$ )	Peto OR [CI 95%] = 7,59 [0,47; 121,60]; p=0,15
Infekcja górnych dróg oddechowych (bez względu na stopień nasilenia)	RR [CI 95%] = 1,45 [0,70; 2,99]; p=0,31
Zaburzenia widzenia (bez względu na stopień nasilenia)	RR [CI 95%] = 2,18 [0,95; 4,97]; p=0,07
Ryzyko wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych stopnia 1	RR [CI 95%] = 0,82 [0,64; 1,06]; p=0,12
Ryzyko wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych stopnia 2	RR [CI 95%] = 1,01 [0,85; 1,20]; p=0,91
Ryzyko wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych stopnia 1/2	RR [CI 95%] = 0,93 [0,85; 1,03]; p=0,17
Ryzyko wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych stopnia 3	RR [CI 95%] = 1,57 [1,16; 2,12]; p=0,003
Ryzyko wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych stopnia 4	RR [CI 95%] = 2,19 [0,91; 5,31]; p=0,08
Ryzyko wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych stopnia 3/4	RR [CI 95%] = 1,69 [1,28; 2,22]; p=0,0002
Ryzyko wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych stopnia 5	RR [CI 95%] = 7,61 [0,79; 73,43]; p=0,08
Przerwanie terapii lub zmiana dawki leku z jakiegokolwiek powodu	RR [CI 95%] = 3,55 [2,12; 5,97]; p<0,0001
Przerwanie terapii lub zmiana dawki leku z powodu występujących działań niepożądanych	RR [CI 95%] = 5,32 [2,75; 10,30]; p<0,0001

**Tabela 63. Ocena jakości danych z badania w skali GRADE [8]-[18].**

Badanie [8]-[18]	
Rodzaj badania: randomizowane, wielośrodkowe, otwarte, prospektywne, III fazy, typu IIA.	Jakość wyników: wysoka
Jakość badania (ocena metodologii): <b>średnia</b>	Ocena poziomu dowodów: <b>A</b>
Ograniczenia metodyki: badanie przeprowadzone bez zamaskowania, randomizacja ze stratyfikacją.	
Komentarz: brak aktywnego komparatora.	
Oceniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI] lub parametr $\pm$ SD
Skuteczność kliniczna	
Przeżycie wolne od nawrotu – wyniki dla ITT	HR [CI 95%]=0,46 [0,32; 0,65], p<0,0001
Przeżycie wolne od nawrotu – populacja oceny skuteczności	HR [CI 95%]=0,46 [0,31; 0,68], p<0,0001
Przeżycie wolne od nawrotu - pierwszych 12 miesięcy od randomizacji	HR [CI 95%]=0,64 [0,26; 1,57], >0,05
Przeżycie wolne od nawrotu - 36 miesięcy od randomizacji	HR [CI 95%]=1,31 [0,65; 2,62], >0,05
Przeżycie wolne od nawrotu - 12-24 miesiące od randomizacji	HR [CI 95%]=0,26 [0,13; 0,53], <0,05
Przeżycie wolne od nawrotu - 24-36 miesięcy od randomizacji	HR [CI 95%]=0,17 [0,07; 0,39], <0,05
Przeżycie wolne od nawrotu - chorzy $\leq 65$ roku życia	HR [CI 95%]=0,47 [0,30; 0,74], <0,05
Przeżycie wolne od nawrotu - chorzy >65 roku życia	HR [CI 95%]=0,49 [0,28; 0,85], <0,05
Przeżycie wolne od nawrotu - chorzy z lokalizacją GIST w żołądku	HR [CI 95%]=0,42 [0,23; 0,78], <0,05
Przeżycie wolne od nawrotu - chorzy z inną lokalizacją GIST	HR [CI 95%]=0,47 [0,31; 0,73], <0,05
Przeżycie wolne od nawrotu - chorzy z rozmiarem guza $\leq 10$ cm	HR [CI 95%]=0,40 [0,23; 0,69], <0,05
Przeżycie wolne od nawrotu - chorzy z rozmiarem guza >10 cm	HR [CI 95%]=0,47 [0,29; 0,76], <0,05
Przeżycie wolne od nawrotu - chorzy z indeksem mitotycznym w	HR [CI 95%]=0,29 [0,17; 0,49], <0,05



ocenie lokalnej >10/50 HPF	
Przeżycie wolne od nawrotu - chorzy z indeksem mitotycznym w ocenie centralnej ≤10/50 HPF	HR [CI 95%]=0,58 [0,34; 0,99], <0,05
Przeżycie wolne od nawrotu - chorzy z indeksem mitotycznym w ocenie centralnej >10/50 HPF	HR [CI 95%]=0,37 [0,23; 0,61], <0,05
Przeżycie wolne od nawrotu - chorzy bez pęknięcia guza	HR [CI 95%]=0,43 [0,28; 0,66], <0,05
Przeżycie wolne od nawrotu - chorzy z pęknięciem guza	HR [CI 95%]=0,47 [0,25; 0,89], <0,05
Przeżycie wolne od nawrotu - chorzy ze statusem R0 (całkowita resekcja)	HR [CI 95%]=0,45 [0,30; 0,67], <0,05
Przeżycie wolne od nawrotu - chorzy z statusem R1 (zajęcie przez raka marginesów cięcia chirurgicznego)	HR [CI 95%]=0,46 [0,22; 0,94], <0,05
Przeżycie wolne od nawrotu - chorzy z mutacją w eksonie 11 genu <i>KIT</i>	HR [CI 95%]=0,35 [0,22; 0,56], <0,05
Przeżycie całkowite – wyniki dla ITT	HR [CI 95%]=0,45 [0,22; 0,89], p=0,019
Przeżycie całkowite — populacja oceny skuteczności	HR [CI 95%]=0,37 [0,16; 0,85], p=0,02
<b>Pięcioletnie przeżycie całkowite bez GIST</b>	HR [CI 95%]=0,46 [0,19; 1,14], p=0,09
	RR [CI 95%]=1,01 [0,99; 1,04], p=0,24
Działania niepożądane o stopniu nasilenia 3/4	RR [CI 95%]=1,63 [1,16; 2,31], p=0,006
Zdarzenia sercowe	RR [CI 95%]=0,49 [0,16; 1,50], p=0,26
Inny nowotwór	RR [CI 95%]=0,33 [0,00; 3,75], p=0,84
Zgon prawdopodobnie związany z zastosowanym leczeniem	Peto OR [CI 95%]=0,13 [0,003; 6,68], p=0,49
Przerwanie terapii imatynibem niespowodowane nawrotem choroby	RR [CI 95%]=2,00 [1,30; 3,09], p=0,001
Anemia (bez względu na stopień nasilenia)	RR [CI 95%]=1,11 [1,00; 1,24], p=0,08
Anemia (3/4 stopień)	RR [CI 95%]=0,98 [0,11; 9,35], p>0,99
Obrzęk okołoczołowy (bez względu na stopień nasilenia)	RR [CI 95%]=1,25 [1,09; 1,45], p=0,002
Obrzęk okołoczołowy (stopień 3/4)	RR [CI 95%]=1,96 [1,13; 1,91], p=0,005
Podniesiony poziom kreatyniny we krwi (bez względu na stopień nasilenia)	RR [CI 95%]=1,46 [1,09; 1,45], p=0,002
Podniesiony poziom dehydrogenazy mleczanowej (bez względu na stopień nasilenia)	RR [CI 95%]=1,34 [1,14; 1,70], p=0,001
Zmęczenie (bez względu na stopień nasilenia)	RR [CI 95%]=1,00 [0,82; 1,23], p>0,99
Zmęczenie (stopień 3/4)	RR [CI 95%]=0,49 [0,07; 3,71], p=0,62
Nudności (bez względu na stopień nasilenia)	RR [CI 95%]=1,14 [0,93; 1,40], p=0,23
Nudności (stopień 3/4)	RR [CI 95%]=0,33 [0,05; 2,26], p=0,37
Biegunka (bez względu na stopień nasilenia)	RR [CI 95%]=1,23 [1,01; 1,52], p=0,044
Biegunka (stopień 3/4)	RR [CI 95%]=3,92 [0,60; 25,96], p=0,37
Leukopenia (bez względu na stopień nasilenia)	RR [CI 95%]=1,36 [1,07; 1,74], p=0,014
Leukopenia (stopień 3/4)	RR [CI 95%]=1,47 [0,45; 4,79], p=0,75
Obrzęki nóg (bez względu na stopień nasilenia)	RR [CI 95%]=1,24 [0,96; 1,61], p=0,12
Obrzęki nóg (stopień 3/4)	RR [CI 95%]=1,96 [0,26; 14,89], p>0,99

Analiza kliniczna produktu leczniczego Glivec® (imatinib) w porównaniu do placebo lub obserwacji (braku leczenia adjuwantowego) w terapii adjuwantowej dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia KIT (CD 117)-dodatnich nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST). Przegląd systematyczny badań klinicznych.



Skurcze mięśni (bez względu na stopień nasilenia)	RR [CI 95%]=1,58 [1,23; 2,05], p<0,001
Skurcze mięśni (stopień 3/4)	RR [CI 95%]=1,96 [0,26; 4,89], p=1,00

**Tabela 64. Ocena jakości danych z badania w skali GRADE [19]-[21].**

Badanie [19]-[21]	
Rodzaj badania: jednośrodkowe, otwarte, prospektywne, II fazy, typu IIIA.	Jakość wyników: <b>średnia</b>
Jakość badania (ocena metodologii): <b>średnia</b>	Ocena poziomu dowodów: <b>C</b>
Ograniczenia metodyki: badanie nierandomizowane, brak zamaskowania.	
Komentarz: mała liczebność, około 50 osób na grupę.	
Oceniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI] lub parametr $\pm$ SD
Skuteczność kliniczna	
	HR [CI 95%] = 0,11 [0,03; 0,37], p<0,001 [20]; HR [CI 95%] = 0,16 [0,07; 0,38], p=0,000 [19]
Przeżycie wolne od nawrotu (subpopulacja z pośrednim lub wysokim ryzykiem nawrotu)	p<0,001[19], [20]; 0,04 [21]
Przeżycie wolne od nawrotu (subpopulacja z pośrednim ryzykiem nawrotu)	HR [CI 95%] = 0,14 [0,02; 1,15], p=0,031
Przeżycie całkowite (subpopulacja z pośrednim lub wysokim ryzykiem nawrotu)	HR [CI 95%] = 0,25 [0,07; 0,93], p=0,025

**Tabela 65. Ocena jakości danych z badania w skali GRADE [22].**

Badanie [22]	
Rodzaj badania: jednośrodkowe, otwarte, prospektywne, typu IIIA.	Jakość wyników: <b>średnia</b>
Jakość badania (ocena metodologii): <b>średnia</b>	Ocena poziomu dowodów: <b>C</b>
Ograniczenia metodyki: badanie nierandomizowane, brak zamaskowania.	
Komentarz: mała liczebność, poniżej 100 osób.	
Oceniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI] lub parametr $\pm$ SD
Skuteczność kliniczna	
	HR [CI 95%] = 0,12 [0,04; 0,36], p=0,000
Ryzyko nawrotu – ogółem	RR [CI 95%] = 0,22 [0,10; 0,46]; p=0,000
Ryzyko nawrotu – lokalny	Peto OR [CI 95%] = 0,19 [0,01; 3,33]; p=0,26
Ryzyko nawrotu – wątroba	Peto OR [CI 95%] = 0,06 [0,003; 0,94]; p=0,045
Ryzyko nawrotu – otrzewna	RR [CI 95%] = 0,42 [0,15; 1,16]; p=0,09
Ryzyko nawrotu – wątroba i otrzewna	RR [CI 95%] = 0,24 [0,06; 1,01]; p=0,051

**Tabela 66. Ocena jakości danych z badania w skali GRADE [23].**

Badanie [23]	
Rodzaj badania: jednośrodkowe, otwarte, prospektywne, typu IIIA.	Jakość wyników: <b>średnia</b>
Jakość badania (ocena metodologii): <b>średnia</b>	Ocena poziomu dowodów: <b>C</b>
Ograniczenia metodyki: badanie nierandomizowane z historyczną grupą kontrolną, brak zamaskowania.	
Komentarz: mała liczebność grupy w badaniu nieprzekraczająca 100 osób, ocenie skuteczności podlegał tylko jeden parametr.	
Oceniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI] lub parametr $\pm$ SD
Skuteczność kliniczna	
Ryzyko nawrotu – ogółem	RR [CI 95%] = 0,07 [0,01; 0,45]; p=0,006

Analiza kliniczna produktu leczniczego Glivec® (imatinib) w porównaniu do placebo lub obserwacji (braku leczenia adjuwantowego) w terapii adjuwantowej dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia KIT (CD 117)-dodatnich nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST). Przegląd systematyczny badań klinicznych.



### 13.15. Tabele pomocnicze

**Tabela 67. Propozycja oceny ryzyka nawrotu nowotworu u chorych po resekcji pierwotnego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego (GIST) według AFIP-NCCN [166].**

Cechy nowotworu		Lokalizacja guza pierwotnego i ryzyko nawrotu/przerzutów			
Liczba mitoz	Wielkość guza	żołądek	dwunastnica	jelito czcze i kręte	odbytnica
≤5/50 HPF	≤2 cm	-	-	-	-
	>2 cm, ≤5 cm	bardzo niskie	niskie	niskie	niskie
	>5 cm, ≤10 cm	niskie	wysokie	średnie	wysokie
	>10 cm	średnie	wysokie	wysokie	wysokie
>5/50 HPF	≤2 cm	brak danych	brak danych	brak danych (prawdopodobnie wysokie)	wysokie
	>2 cm, ≤5 cm	średnie	wysokie	wysokie	wysokie
	>5 cm, ≤10 cm	wysokie	wysokie	wysokie	wysokie
	>10 cm	wysokie	wysokie	wysokie	wysokie

**Tabela 68. Kryteria klasyfikacji ryzyka nawrotu pierwotnego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego (GIST) według NIH [167].**

Ryzyko nawrotu	Wielkość guza (największy wymiar)	Liczba mitoz
Bardzo niskie	<2cm	<5/50 HPF
Niskie	2-5cm	<5/50 HPF
Średnie	<5cm	6-10/50 HPF
	5-10cm	<5/50 HPF
Wysokie	>5cm	>5/50 HPF
	>10cm	każda
	każdy rozmiar	>10/50 HPF

**Tabela 69. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii\*.**

Typ badania	Podtyp badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny	I A	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego.
	I B	Systematyczny przegląd literatury bez metaanalizy.
Badanie eksperymentalne	II A	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją.
	II B	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	II C	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji.
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	III A	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	III B	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	III C	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	III D	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno kontrolne (retrospektywne).
Badanie opisowe	IV A	Seria przypadków – badanie <i>pretest/posttest</i> .
	IV B	Seria przypadków – badanie <i>posttest</i> .
	IV C	Inne badanie grupy pacjentów.
	IV D	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów.

\*Na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: ang. CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews. Centre for Reviews and Dissemination (CRD) report #4, University of York, York 1996.*

Analiza kliniczna produktu leczniczego Glivec® (imatinib) w porównaniu do placebo lub obserwacji (braku leczenia adjuwantowego) w terapii adjuwantowej dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia KIT (CD 117)-dodatnich nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST). Przegląd systematyczny badań klinicznych.



**Tabela 70. Formularz ekstrakcji danych z badań.**

**Badacz:** \_\_\_\_\_ Joanna Kryst, Natalia Wiśniewska \_\_\_\_\_

Szczegóły badania		
Kod badania: Autorzy: Tytuł: Szczegóły dotyczące publikacji:		
Ocena badania według <i>Jadad</i> :		
Czy praca opisywana jest jako randomizowana? Czy praca opisywana jest jako badanie z podwójnie ślełą próbą? Czy w pracy znajduje się opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania? Czy opisano metodę randomizacji i była ona właściwa? Czy opisano metodę zamaskowania badania i była ona właściwa? Czy opisano metodę randomizacji, lecz nie była ona właściwa? Czy badanie było określone jako badanie z podwójnie ślepa próbą, lecz metoda zaślepienia badania była niewłaściwa?		
Uczestnicy		
Liczba pacjentów włączonych do badania: Liczba i lokalizacja ośrodków:		
<u>Kryteria włączenia pacjentów do badania:</u> <u>Kryteria wykluczenia pacjentów z badania:</u>		
Interwencja		
	Rodzaj:	Liczba pacjentów:
Grupa badana:		
Grupa kontrolna:		
Charakterystyka pacjentów		
Poszczególne cechy	Grupa badana	Grupa kontrolna
Wyniki - skuteczność kliniczna oraz bezpieczeństwo		
Oceniane punkty końcowe	Grupa badana	Grupa kontrolna

## Informacja o Centrum HTA

[www.centrumhta.com](http://www.centrumhta.com)

**Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k.** jest profesjonalnym ośrodkiem analitycznym, zajmującym się oceną efektywności klinicznej oraz ocenami ekonomicznymi procedur medycznych. Centrum HTA skupia się na ocenie wartości klinicznej i ekonomicznej leków, z wykorzystaniem nowoczesnych narzędzi analitycznych: **Medycyny Opartej na Dowodach Naukowych (EBM)** oraz **Oceny Technologii Medycznych (HTA)**.

**Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k.** współpracuje z grupą kilkunastu konsultantów zajmujących się Oceną Technologii Medycznych (HTA); głównym konsultantem jest dr n. med. Paweł Kawalec, który usługami doradczymi w powyższym zakresie zajmuje się od ponad 9 lat, współpracując w międzyczasie z kilkunastoma firmami farmaceutycznymi i realizując dla nich ponad 350 projektów.

**Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k.** zapewnia szybką realizację zleceń, wysoką jakość usług oraz konkurencyjne ceny. Gwarantujemy wykonanie zleceń zgodnie z wymogami wiarygodności: w przypadku analiz efektywności klinicznej, analiz farmakoekonomicznych oraz analiz wpływu na system ochrony zdrowia zgodnie z aktualnymi **Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM; [www.aotm.gov.pl](http://www.aotm.gov.pl))**.

Produkty oferowane przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k.:

- **Charakterystyka segmentu rynku farmaceutycznego w Polsce,**
- **Pełny raport HTA** obejmujący:
  - analizę problemu decyzyjnego,
  - analizę efektywności klinicznej określonego preparatu w porównaniu z wybranymi komparatorami,
  - analizę użyteczności kosztów (opłacalności) określonego preparatu w porównaniu z wybranymi komparatorami,
  - analizę finansowego wpływu decyzji o refundacji określonego leku na budżet płatnika publicznego w Polsce (analiza wpływu na system ochrony zdrowia).
- **Przegląd systematyczny** dotyczący efektywności klinicznej wybranych substancji aktywnych w porównaniu z innymi alternatywnie stosowanymi lekami,
- **Analizę finansowego wpływu decyzji o refundacji** określonego leku na budżet płatnika publicznego w Polsce, niezależnie od raportu HTA.