



---

**Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Glivec® (imatinib)  
stosowanego w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z wysokim  
ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia KIT (CD 117) - dodatkich  
nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST)**



Kraków, kwiecień 2012

---



**Analizę problemu decyzyjnego opracowano na zlecenie firmy**

Novartis Poland Sp. z o. o.

ul. Marynarska 15

02-674 Warszawa

**Adres korespondencyjny**

Centrum HTA Sp. z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. komandytowa

Os. Mozarta 1/29

31 - 232 Kraków

e-mail: [centrumhta@centrumhta.com](mailto:centrumhta@centrumhta.com);

telefon: 0 607 345 792

**Wkład pracy**

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

**Konflikt interesów**

[Redacted text block containing five lines of blacked-out content]

[Redacted text block consisting of a single greyed-out line]

## Spis treści

Spis akronimów wykorzystanych w ramach opracowania .....	4
Streszczenie .....	8
1. Cel i metody analizy problemu decyzyjnego.....	10
2. Problem zdrowotny w kontekście klinicznym.....	11
2.1. Opis problemu zdrowotnego.....	11
2.2. Klasyfikacja nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego .....	11
2.3. Etiologia i czynniki ryzyka nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego .....	16
2.4. Objawy i rozpoznanie nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego .....	17
2.5. Epidemiologia nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego .....	18
2.6. Nowotwór podścieliskowy przewodu pokarmowego jako choroba rzadka .....	20
2.7. Rokowanie w nowotworach podścieliskowych przewodu pokarmowego .....	21
2.8. Leczenie nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego .....	24
2.9. Wytyczne praktyki klinicznej ( <i>practice guidelines</i> ).....	26
3. Analizowana populacja .....	37
4. Oceniana interwencja.....	39
5. Komparatory – interwencje alternatywne .....	42
5.1. Potencjalne komparatory dla produktu leczniczego Glivec® .....	42
5.2. Podsumowanie wyboru komparatora.....	43
6. Efekty zdrowotne.....	44
7. Analiza rekomendacji dotyczących technologii medycznych stosowanych w leczeniu nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST) .....	45
7.1. Oceniana technologia medyczna (imatinib, Glivec®) oraz analogiczne technologie medyczne w świetle stanowisk Rady Konsultacyjnej przy Agencji Oceny Technologii Medycznych lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych .....	45
7.2. Rekomendacje dla ocenianej interwencji medycznej i analogicznych technologii medycznych stosowanych w leczeniu chorych z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia KIT (CD 117) - dodatnich nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST) w krajach europejskich, Kanadzie i Australii ..	45
8. Aspekty kosztowo-refundacyjne .....	48
9. Podsumowanie .....	52
10. Bibliografia .....	55
11. Spis tabel i schematów .....	60
12. Aneks .....	61
12.1. Charakterystyka Produktu Leczniczego Glivec® .....	61

## Spis akronimów wykorzystanych w ramach opracowania

Akronim	Interpretacja (pełna nazwa)
<b>AFIP</b>	ang. <i>Armed Forces Institute of Pathology</i> ; Instytut Patologii Sił Zbrojnych w Stanach Zjednoczonych
<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>AOTM</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>ASC</b>	ang. <i>American Cancer Society</i> ; Amerykańskie Towarzystwo ds. Walki z Rakiem
<b>ASR</b>	ang. <i>Age-standardized rate</i> ; Współczynnik standaryzowany według wieku
<b>AWMSG</b>	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> ; Walijska Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>Bcr-abl</b>	Kinaza tyrozynowa
<b>CADTH</b>	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> ; Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>CD 34, CD 117</b>	ang. <i>Cluster of differentiation</i> ; Antygeny różnicowania komórkowego
<b>CEL</b>	ang. <i>Chronic Eosinophilic Leukemia</i> ; Przewlekła białaczka eozynofilową
<b>CHMP</b>	ang. <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i> ; Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi
<b>CML</b>	ang. <i>Chronic Myeloid Leukaemia</i> ; Przewlekła białaczka szpikowa
<b>DFSP</b>	ang. <i>Dermatofibrosarcoma protuberans</i> ; Guzowaty włóknakomięsak skórny
<b>DOG1</b>	Rodzaj przeciwciała

Akronim	Interpretacja (pełna nazwa)
<b>EMA</b>	ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja ds. Leków
<b>EMSO</b>	ang. <i>European Society for Medical Oncology</i> ; Europejskie Towarzystwo Onkologii Medycznej
<b>EPAR</b>	ang. <i>European Public Assessment Report</i> ; Europejskie publiczne sprawozdanie oceniające
<b>FDA</b>	ang. <i>Food and Drug Administration</i> ; Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
<b>FIP11L1-PDGFRalfa</b>	Gen fuzyjny kodujący kinazę tyrozynową
<b>GANT</b>	ang. <i>Gastrointestinal Autonomic Nerve Tumor</i> ; Guz stromalny wywodzący się z układu autonomicznego
<b>GIST</b>	ang. <i>Gastrointestinal Stromal Tumor</i> ; Nowotwór podścieliskowy przewodu pokarmowego
<b>HAS</b>	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> ; Francuska Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>HPF</b>	ang. <i>High Power Field</i> ; Pole w dużym powiększeniu
<b>HES</b>	ang. <i>Hypereosinophilic Syndrome</i> ; Zespół hipereozynofilowy
<b>HMB-45</b>	ang. <i>Human Melanoma Black</i> ; Ludzkie przeciwciało monoklonalne
<b>HTA</b>	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena Technologii Medycznych
<b>IQWiG</b>	niem. <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i> ; Niemiecka Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>KGSG</b>	ang. <i>Korean GIST Study Group</i> ; Koreańska Grupa Badawcza ds. GIST
<b>KIT</b>	Receptor kinazy tyrozynowej

Akronim	Interpretacja (pełna nazwa)
<b>MDS</b>	ang. <i>Myelodysplastic syndrom</i> ; Zespół mielodysplastyczny
<b>MPD</b>	ang. <i>Myeloproliferate syndrom</i> ; Zespół mieloproliferacyjny
<b>NCCN</b>	ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i> ; Narodowa Sieć Walki z Rakiem
<b>NF1</b>	ang. <i>Neurofibromatosis type I</i> ; Nerwiakowłóknikowość typu 1
<b>NICE</b>	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Narodowy Instytut Zdrowia i Jakości Klinicznej
<b>NIH</b>	ang. <i>National Institutes of Health</i> ; Narodowy Instytut Zdrowia
<b>OS</b>	ang. <i>Overall Survival</i> ; Czas przeżycia całkowitego
<b>PBAC</b>	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> ; Australijski Komitet Doradztwa Korzyści Farmaceutycznych
<b>PD</b>	ang. <i>Progression Disease</i> ; Progresja choroby
<b>PDGFRA</b>	ang. <i>Platelet-derived growth factor receptor a</i> ; Receptor A płytkopochodnego czynnika wzrostu
<b>PFS</b>	ang. <i>Progression-Free Survival</i> ; Czas przeżycia wolny od progresji choroby
<b>Ph+</b>	ang. <i>Philadelphia chromosome</i> ; Chromosom Philadelphia
<b>PICO</b>	ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome</i> ; Populacja, interwencja, komparator, efekty zdrowotne
<b>RFS</b>	ang. <i>Recurrence-free survival</i> ; Czas przeżycia wolny od nawrotu
<b>S-100</b>	Niskocząsteczkowe białko zaliczane do nowej grupy cząsteczek prozapalnych uwalnianych przez fagocyty.
<b>SBU</b>	ang. <i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care</i> ; Szwedzka Agencja Oceny Technologii Medycznych

Akronim	Interpretacja (pełna nazwa)
<b>SCF</b>	ang. <i>Stem Cell Factor</i> ; Czynnik komórek pnia
<b>SMA</b>	ang. <i>Smooth muscle actin</i> ; Aktyna mięśni gładkich
<b>SMC</b>	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> ; Szkocka Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>WHO</b>	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia

## Streszczenie

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]





[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

## 2. Problem zdrowotny w kontekście klinicznym

### 2.1. Opis problemu zdrowotnego

Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (ang. *Gastrointestinal Stromal Tumors*; GIST) to najczęstsze nowotwory przewodu pokarmowego pochodzenia mezenchymalnego, najprawdopodobniej wywodzące się z komórek Cajala [1], [5]. Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego występują najczęściej u osób starszych i są przeważnie zlokalizowane w żołądku (70%) i jelicie cienkim (20–30%) [2]. Czynnikiem decydującym dla rozpoznania nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego jest obecność błonowego białka receptorowego KIT (dodatni odczyn anty CD 117 w badaniu immunohistochemicznym) w preparatach histopatologicznych guza. Około 30% nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego wykazuje cechy złośliwości z objawami naciekania i tworzeniem przerzutów [2].

### 2.2. Klasyfikacja nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego

#### 2.2.1. Klasyfikacja *National Institutes of Health*

Zasadniczym podziałem nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego jest klasyfikacja oceniająca stopień potencjalnej złośliwości nowotworu – tzw. klasyfikacja *National Institutes of Health* (NIH) [1], [6], [8]. Proponowany podział nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego według stopnia agresywności wyróżnia guzy o bardzo niskiej, pośredniej i wysokiej agresywności [5] a tym samym umożliwia ocenę rokowań, czyli ryzyka nawrotu lub progresji choroby [14].

**Tabela 1. Ocena stopnia złośliwości klinicznej nowotworu u chorych na nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (GIST) według *National Institutes of Health* [4], [8].**

Stopień złośliwości	Wielkość [cm], określona jednym, największym rozmiarem guza	Liczba mitoz [HFP*]
Bardzo niski	poniżej 2	poniżej 5/50
Niski	2-5	poniżej 5/50
Średni	poniżej 5 <b>5-10</b>	6-10/50 <b>poniżej 5/50</b>
Wysoki	<b>powyżej 5</b> <b>powyżej 10</b> <b>każda</b>	<b>poniżej 5/50</b> <b>każda</b> <b>powyżej 10/50</b>

\*HFP – pole w dużym powiększeniu x 400 (ang. *High Power Field*).

Podział ten uwzględnia wielkość guza oraz liczbę mitoz na 50 pól widzenia w dużym powiększeniu (400×) [5]. Guzy małe, nieprzekraczające 2 cm i mające mniej niż 5 mitoz na 50 pól widzenia są zwykle łagodne a rokowanie w ich przypadku jest dobre [4]. Guzy o średnicy powyżej 10 cm oraz guzy o wysokiej aktywności mitotycznej tj. powyżej 10 mitoz na 50 pól widzenia (niezależnie od wielkości guza) zalicza się do guzów o wysokiej złośliwości [5].

### 2.2.2. Klasyfikacja TNM

Międzynarodowa klasyfikacja TNM stosowana jest w ocenie stopnia zaawansowania nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego. Klasyfikacja ta bierze pod uwagę:

- cechy guza pierwotnego (T - *tumor*),
- obecność przerzutów w węzłach chłonnych (N - *node*),
- obecność przerzutów odległych (M - *metastases*) [35].

Klasyfikacja TNM stanowi podstawę podziału klinicznego na stopnie zaawansowania nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (ang. *staging*) określając przy użyciu skali numerycznej stopień zaawansowania miejscowego, regionalnego i ogólnoustrojowego nowotworu.

W poniższej tabeli przedstawiono rozszerzoną klasyfikację nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego według zaawansowania klinicznego TNM – wydanie 7. klasyfikacji, obowiązujące od 2010 roku [35].

**Tabela 2. Klasyfikacja nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego według zaawansowania klinicznego TNM [35].**

<b>Guz pierwotny (cecha T; <i>tumor</i>)</b>	
<b>Tx</b>	Nie można ocenić guza pierwotnego.
<b>T0</b>	Nie stwierdza się obecności guza pierwotnego.
<b>T1</b>	Guz o średnicy co najwyżej 2 cm.
<b>T2</b>	Guz o największym wymiarze powyżej 2,0 cm, ale nie więcej niż 5 cm.
<b>T3</b>	Guz o największym wymiarze powyżej 5,0 cm, ale nie powyżej 10 cm.
<b>T4</b>	Guz o największym wymiarze powyżej 10 cm.
<b>Regionalne węzły chłonne (cecha N; <i>nodules</i>)</b>	
<b>N0</b>	Nie stwierdza się przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych / nie można ocenić regionalnych węzłów chłonnych
<b>N1</b>	Przerzuty w ruchomych węzłach chłonnych.
<b>Przerzuty odległe (cecha M; <i>metastases</i>)</b>	
<b>M0</b>	Nie stwierdza się przerzutów odległych.
<b>M1</b>	Obecne przerzuty odległe.

Ocena zaawansowania nowotworu zależy od charakterystyki poszczególnych cech w klasyfikacji TNM i ma znaczenie w wyborze metody leczenia choroby, a szczególnie w kwalifikacji pacjenta do leczenia operacyjnego. Stopnie zaawansowania nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego w klasyfikacji TNM przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 3. Stopnie zaawansowania nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego według zaawansowania klinicznego TNM [35], [39].**

Grupa	T	N	M	Wskaźnik mitotyczny*
<b>Lokalizacja GIST: żołądek (także omentum)</b>				
IA	T1 lub T2	N0	M0	niski
IB	T3	N0	M0	niski
II	T1	N0	M0	wysoki
	T2	N0	M0	wysoki
	T4	N0	M0	niski
IIIA	T3	N0	M0	wysoki
IIIB	T4	N0	M0	wysoki
IV	każde T	N1	M0	każde
	każde T	każde N	każde M	każde
<b>Lokalizacja GIST: jelito cienkie (także: przelyk, jelito grube, krezka, otrzewna)</b>				
I	T1 lub T2	N0	M0	niski
II	T3	N0	M0	niski
IIIA	T1	N0	M0	wysoki
	T4	N0	M0	niski
IIIB	T2	N0	M0	wysoki
	T3	N0	M0	wysoki
	T4	N0	M0	wysoki
IV	każde T	N1	M0	każde
	każde T	każde N	M1	każde

\* niski: co najwyżej 5 mitoz/50 HPF, wysoki: powyżej 5 mitoz /50 HPF

### 2.2.3. Klasyfikacja molekularna

Klasyfikacja molekularna nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego odwołuje się do obecności zmutowanego genu KIT lub PDGFRA w poszczególnych eksonach i jest istotna dla przewidywania odpowiedzi na leczenie imatynibem [12]. Klasyfikacja molekularna nowotworów przedstawiona została w tabeli poniżej.

**Tabela 4. Klasyfikacja molekularna nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego [8], [12].**

<b>Mutacje genu KIT</b>	<b>80-85% GIST</b>
Ekson 11	<ul style="list-style-type: none"> <li>• najczęstsza mutacja w sporadycznym GIST (60% przypadków),</li> <li>• najlepsza odpowiedź na imatinib,</li> <li>• obserwowana również w rodzinnych GIST.</li> </ul>
Ekson 9	<ul style="list-style-type: none"> <li>• mutacja częściej występująca w GIST wywodzących się z jelita cienkiego,</li> <li>• gorsza odpowiedź na leczenie imatinibem,</li> <li>• dobra odpowiedź na sunitynib.</li> </ul>
Ekson 13 i 17	<ul style="list-style-type: none"> <li>• bardzo rzadkie mutacje,</li> <li>• obserwowano odpowiedzi kliniczne na leczenie imatinibem,</li> <li>• opisywane w rodzinnych GIST.</li> </ul>
<b>Mutacje genu PDGFRA</b>	<b>5-7% GIST</b>
Ekson 12	<ul style="list-style-type: none"> <li>• obserwowane odpowiedzi kliniczne na imatinib.</li> </ul>
Ekson 14	<ul style="list-style-type: none"> <li>• opisano jedynie kilka przypadków.</li> </ul>
Ekson 18	<ul style="list-style-type: none"> <li>• większość przypadków wywodzi się z żołądka,</li> <li>• mutacja D842V jest oporna na leczenie imatinibem i sunitynibem; inne rodzaje mutacji są wrażliwe.</li> </ul>
<b>Brak mutacji: <i>wild type</i></b>	<b>12-15% GIST</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zła odpowiedź na leczenie imatinibem, lepsza na terapię sunitynibem,</li> <li>• często występuje w GIST pediatrycznych.</li> </ul>

Czynnikiem inicjującym proces nowotworowy jest mutacja aktywująca w genach KIT (80-85%) lub PDGFRA (5-7%). Mutacje genu KIT występują najczęściej w eksonie 11; w przypadku takich mutacji uzyskuje się też najlepszą odpowiedź na leczenie imatinibem [12].

Chorzy na nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego, u których nie występują mutacje genów KIT i PDGFRA, rzadziej odpowiadają na leczenie imatinibem. W przypadkach braku odpowiedzi na terapię imatinibem stosowany jest sunitynib [12].

### 2.3. Etiologia i czynniki ryzyka nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego

Prawdopodobnym prekursorem nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego są komórki nerwowe zwojów śródściennych, tzw. komórki Cajala [5], odpowiedzialne za motorykę układu trawiennego [1]. Komórki Cajala są elementami rozrusznikowymi wykazującymi cechy różnicowania się zarówno w kierunku komórek mięśni gładkich, jak i komórek nerwowych układu autonomicznego [3]. 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 [1]. Następstwem mutacji protoonkogenu C-KIT jest ekspresja błonowego białka receptorowego CD 117, o aktywności kinazy tyrozynowej. Ekspresja białka CD 117 występuje u około 85–100% chorych na nowotwór podścieliskowy przewodu pokarmowego, natomiast dodatni CD34 obserwuje się u 60–70% chorych. Mutacje receptora KIT odpowiedzialne za wzrost nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego występują w eksonach: 9, 11, 13, 17 [5].

Pod względem cytogenetycznym nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego charakteryzują się utratą chromosomów (14, 22, krótkie ramię chromosomu 1) [9]. W około 10–15% przypadków nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego nie stwierdza się mutacji receptora KIT i PDGFRA (tzw. *wild-type*) [39]. W tej podgrupie chorych dochodzi również do aktywacji receptora KIT, ale jej mechanizm nie został dotąd wyjaśniony. Do nowotworów *wild-type* należą przede wszystkim: nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego u dzieci, nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego związane z nerwiakowłókniakowatością typu B (choroba Recklinghausena), zespołem Stratakisa-Carneya oraz triadą Carneya (występowanie nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego, zwykle żołądka oraz synchronicznych lub metachronicznych chrzęstniaków płuc i pozanadnerczowych nerwiaków przyzwojowych -*paraganglioma*) [39].

Jedynym zidentyfikowanym czynnikiem ryzyka rozwoju nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego jest obciążenie rodzinne tą chorobą. Obecność nerwiakowłókniakowatości typu 1 (NF1) lub zespołu Carneya-Stratakisa może zwiększyć ryzyko wystąpienia nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego [62]. Rodzinne występowanie nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego jest jednak zjawiskiem bardzo rzadkim [30].

Wśród nowotworów określanych mianem nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego wyróżnia się podgrupę guzów, których komórki w badaniu ultrastruktury wykazują podobieństwo do komórek nerwowych układu autonomicznego. Są one określane jako *Gastrointestinal Autonomic Nerve Tumors* (GANT). Przebieg kliniczny, rokowanie oraz cechy morfologiczne i immunohistochemiczne tych guzów nie różnią się znacząco od głównej grupy nowotworów typu GIST [2].



## **2.4. Objawy i rozpoznanie nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego**

Około 20% złośliwych nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego w momencie rozpoznania jest w stadium uogólnienia procesu nowotworowego. Dotyczy to szczególnie niewielkich zmian długo pozostających bezobjawowymi, wykrywanymi przypadkowo. Średni czas do pierwszej prezentacji objawów wynosi 4–6 miesięcy, a do czasu wystąpienia rozsiewu – 2 lata [3].

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 [1].

Rozpoznanie przedoperacyjne nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego jest rzadkie [11]. W praktyce około 10–30% nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego to guzy całkowicie bezobjawowe, wykrywane przypadkowo podczas diagnostyki endoskopowej, radiologicznej, ultrasonografii lub tomografii komputerowej wykonywanych z różnych wskazań [3]. Duże guzy, umiejscowione na przykład w przełyku oprócz wizualizacji endoskopowej są zwykle widoczne w badaniu radiologicznym klatki piersiowej powodując poszerzenie cienia śródpiersia, co wymaga uzupełnienia diagnostyki o tomografię komputerową tej okolicy [3].

### **Diagnostyka molekularna**

Rozpoznanie nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego musi się opierać na wyniku badania immunohistochemicznego z użyciem przeciwciała CD 117 i/lub badań molekularnych wykrywających mutacje w genach KIT lub PDGFRA. W przypadkach nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego, w których nie obserwuje się dodatniego barwienia na CD 117 zalecane jest wykonanie sekwencjonowania całych genów w celu poszukiwania mutacji [1], [12], [13].

### **Diagnostyka obrazowa**

Rekomendowaną techniką obrazowania rozsiewu nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego jest tomografia komputerowa brzucha i miednicy z dożylnym i doustnym podaniem środka cieniującego. Badanie to służy ocenie stopnia zaawansowania nowotworu oraz planowaniu postępowania chirurgicznego włącznie ze zwiadowczą laparotomią i biopsją. W przypadku nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego umiejscowionych w odbytnicy alternatywnym badaniem może być tomografia rezonansu magnetycznego. W razie podejrzenia nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego w badaniu endoskopowym pomocna jest endoskopowa ultrasonografia [12], [13]. Pozytronowa tomografia emisyjna jest badaniem uzupełniającym [14].

## Biopsja

Dodatkowo w przypadku podejrzenia nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego można wykonać biopsję igłową pod kontrolą ultrasonografii endoskopowej, biopsję gruboigłową przez powłoki lub biopsję otwartą w czasie laparotomii (wycinającą lub nacinającą), najlepiej z zachowaniem części świeżego materiału do zamrożenia (w temperaturze minimum  $-80^{\circ}\text{C}$ ) w celu wykonania ewentualnych badań molekularnych. Biopsja jest obligatoryjna przy planowaniu leczenia neoadjuwantowego [12], [13].

**Rozpoznanie histopatologiczne** nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego powinno zawierać:

- rozpoznanie nowotworu mezenchymalnego zbudowanego z komórek epithelioidnych, wrzecionowatych lub o budowie mieszanej,
- potwierdzenie rozpoznania badaniem immunohistochemicznym, najlepiej z użyciem panelu przeciwciał: CD 117, CD 34, DOG 1, wimentyny (marker komórek mezenchymalnych), aktywny mięśni gładkich (SMA), desminy (marker komórek mięśniowych), białka S100 i HMB45,
- ocenę stopnia agresywności biologicznej guza na podstawie jego wielkości i lokalizacji oraz liczby figur mitotycznych liczonych w 50 polach widzenia w dużym powiększeniu, według kryteriów określonych przez konsensus NCCN-AFIP-AJCC [12], [13].

Opis badania histopatologicznego niezawierający powyższych informacji musi być uzupełniony przed podjęciem decyzji o leczeniu imatynibem. Zaleca się również, aby wszystkie guzy rozpoznane jako nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego, które spełniają kryteria histologiczne i wykazują ekspresję CD 117, CD 34, wimentyny a ponadto któregośkolwiek z pozostałych markerów (SMA lub S-100 lub HMB-45), były konsultowane w ośrodku zatrudniającym personel o dużym doświadczeniu w rozpoznawaniu nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego metodami immunohistochemicznymi [12], [13].

## 2.5. Epidemiologia nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego

Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego stanowią 0,2% wszystkich nowotworów tego układu [15] i są dominującą grupą wśród guzów pochodzenia mezenchymalnego [6], [58].

Częstość zachorowań na nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (postacie potencjalnie łagodne i agresywne łącznie) wynosi 1,4–1,6/100 tysięcy rocznie [1]; częstość ich występowania rocznie określa się na 20–40/milion mieszkańców w skali świata [6] i 400–700 w skali Polski [6], [58]. Jednakże ze względu na ciągle małą wykrywalność nowych przypadków choroby, faktyczna chorobowość na nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego może być znacznie większa [15].

Warto podkreślić, że w Polsce nowotwory tego typu są rozpoznawane 3-krotnie rzadziej niż w krajach Europy [19].

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 [30], a każdego roku diagnozowanych jest około 300 osób z tym rodzajem schorzenia (o niskim i wysokim stopniu agresywności) z czego 150-190 to nowotwór rozsiały [30]. Według profesora Rutkowskiego (Kierownika Kliniki Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków. Centrum Onkologii-Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie), u 30-40% chorych występuje istotne ryzyko nawrotu choroby (115 przypadków rocznie) [64].

Światowy współczynnik standaryzowany według wieku (ang. *Age-Standardized Rate*; ASR) oscyluje na poziomie 0,66/100 tysięcy przypadków nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (0,84 dla mężczyzn i 0,49 dla kobiet) [23].

W Stanach Zjednoczonych liczbę rozsiały lub nieoperacyjnych nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego szacuje się na ponad 1 000 nowych zachorowań rocznie, co daje 3-4 przypadki na 1 milion mieszkańców [12].

W Islandii roczna zachorowalność na nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego wynosi 1,1 na 100 tysięcy osób [21], natomiast w Szwecji - 14,5 przypadki na 1 milion mieszkańców (chorobowość szacowana jest na 129 na milion mieszkańców) [22]. Roczna zapadalność na nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego w Hiszpanii jest niska i porównywalna do tej z północnej Europy – 1,09 na 100 tysięcy mieszkańców [20]. Z kolei we Włoszech częstość występowania nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego wynosi 1,42/100 tysięcy (1,55 dla mężczyzn i 1,30 dla kobiet) [23].

Chorzy wymagający leczenia imatinibem z powodu stadium nieoperacyjności lub rozsiewu stanowią 20–30% wszystkich przypadków nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego [1]. Liczba chorych rejestrowanych każdego roku w Polsce do leczenia imatinibem wynosi 150–180 (Rejestr Kliniczny GIST), co wskazuje na ciągle istniejące niedodiagnozowanie części przypadków nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego [1].

Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego występują z podobną częstością u obu płci, ale w grupie chorych ze zmianami przerzutowymi stwierdza się przewagę mężczyzn [1], [3]. Według

polskich danych 48% chorych stanowią kobiety a 52% - mężczyźni [3]. Stromalne guzy przewodu pokarmowego ujawniają się zwykle u chorych powyżej 50. roku życia, a szczyt zachorowań przypada na 5.–6. dekadę życia [3]. Wykazano, że nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego występują najczęściej w wieku 55-65 [12], a mediana wieku zachorowania wynosi 56 lat [1]. Mimo, że większość chorych (75%) w chwili rozpoznania ma ponad 50 lat [12] ocenia się, że około 20% guzów występuje u pacjentów przed 40. rokiem życia [3].

Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego bardzo rzadko występują u dzieci [3], [19], jednak w medycznym piśmiennictwie światowym oraz polskim Rejestrze Klinicznym GIST znajdują się informacje o pacjentach, którzy zachorowali w wieku dziecięcym/młodzieńczym (5-8 osób w Polsce). Z reguły guzy pierwotne są wówczas umiejscowione w żołądku, a przebieg choroby jest wieloletni [30].

Pierwotne umiejscowienie nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego dotyczy przede wszystkim przewodu pokarmowego (około 90%) [12]. Znacznie rzadziej nowotwory te występują w przestrzeni zaotrzewnowej lub nie udaje się ustalić pierwotnej lokalizacji ze względu na wieloogniskowy rozsiew śródtrzewnowy (poniżej 10%) [12], [30]. W obrębie przewodu pokarmowego nowotwory podścieliskowe występują najczęściej w żołądku (40-70%) i jelicie cienkim (20-50%); znacznie rzadziej - w jelicie grubym (ok. 5%) i przełyku (poniżej 5%) [1], [12]. Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego wymagające leczenia inhibitorami kinaz tyrozynowych występują najczęściej w obrębie jelita cienkiego i grubego [12].

## 2.6. Nowotwór podścieliskowy przewodu pokarmowego jako choroba rzadka

Na podstawie przedstawionej liczebności pacjentów z nowotworami podścieliskowymi przewodu pokarmowego (rozdział 2.5. Epidemiologia nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego), analizowaną jednostką chorobową można zakwalifikować do grona **chorób rzadkich**.

Nie ma powszechnie przyjętej międzynarodowej definicji choroby rzadkiej i ultraradkiej. Ogólnie choroby te definiuje się jako występujące w populacji z częstością odpowiednio nie większą niż 5/10 000 osób i 1/50 000 osób [24], [27]. W Wielkiej Brytanii termin ten oznacza chorobę, której występowanie nie przekracza jednego przypadku na 50 000 osób [24]. 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 [57].

Nowotwór podścieliskowy przewodu pokarmowego klasyfikowany jest jako **choroba rzadka** (numer w klasyfikacji Orphanet: ORPHA44890) [25].

Rzadkie choroby są poważnym problemem zdrowotnym dla społeczeństwa i **mają priorytetowe znaczenie w programach Unii Europejskiej dotyczących zdrowia i badań naukowych.**

Szacuje się, że choroby rzadkie i ultraradkie dotyczą 6-8% populacji Unii Europejskiej [25], [27]. W Polsce szacuje się, że na choroby rzadkie cierpi kilkadziesiąt tysięcy osób [26]. W czerwcu 2009 roku Rada Unii Europejskiej zaleciła państwom członkowskim ustanowienie i realizację planu lub strategii w dziedzinie chorób rzadkich, których celem będzie ukierunkowanie i zorganizowanie działań w dziedzinie rzadkich chorób w ramach istniejącego systemu zdrowotnego i socjalnego [27].

W kwietniu 2000 roku Unia Europejska wprowadziła Rozporządzenie nr 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady UE z dnia 16 grudnia 1999 w sprawie sierocych produktów leczniczych [28]. Na mocy tego rozporządzenia powstał Komitet ds. Leków Sierocych Unii Europejskiej (*The Committee for Orphan Medicinal Products*) przy Europejskiej Agencji ds. Leków. Regulacje Unii Europejskiej wspierają ułatwienie dostępu dla chorych do leków sierocych [27].

Reasumując, liczba pacjentów z nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego (GIST) jest niska, dlatego też choroba ta jest uważana za rzadko występującą. Ponadto, oceniany preparat Glivec® w dniu 07 listopada 2001 roku został desygnowany jako **lek sieroczy** (numer w klasyfikacji ORPHA131344) stosowany w leczeniu nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego [25].

## **2.7. Rokowanie w nowotworach podścieliskowych przewodu pokarmowego**

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) [1], [4], [6].

Innym ważnym czynnikiem predykcyjnym w nowotworach podścieliskowych przewodu pokarmowego jest lokalizacja guza [1], [14], [17]. Wykazano, że guzy podścieliskowe jelita cienkiego niosą ze sobą wyższe ryzyko progresji niż guzy żołądka o podobnej wielkości i aktywności mitotycznej [14]; lepsze rokowanie obserwuje się również w guzach dwunastnicy [19].

Do oceny ryzyka nawrotu choroby u osób po resekcji pierwotnego nowotworu wykorzystywane są kryteria zaproponowane przez Miettinen i Lasotę [8], [10], [54], [64] i przedstawione w tabeli poniżej. Klasyfikacja do grupy nowotworów łagodnych lub złośliwych opiera się na ocenie trzech podstawowych parametrów, takich jak: lokalizacja, wielkość guza oraz indeks mitotyczny.

**Tabela 5. Ocena ryzyka nawrotu nowotworu u chorych po resekcji pierwotnego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego (GIST) – grupy rokownicze dla GIST o różnych lokalizacjach według klasyfikacji AJCC-NCCN-AFIP \* [10], [54].**

Grupa rokownicza	Parametry nowotworu (guza pierwotnego)		Ryzyko nawrotu / przerzutów GIST (odsetek) po leczeniu chirurgicznym i ocena potencjału złośliwości			
	Wielkość [cm]	Liczba mitotyczna [HPF]	Żołądek	Dwunastnica	Jelito cienkie (czcze/kręte)	Odbytnica
1	≤ 2	≤ 5/50	(0) Bardzo niski	(0) Bardzo niski	(0) Bardzo niski	(0) Bardzo niski
2	> 2, ≤ 5		(1,9) Niski	(8,3) Niski	(4,3) Niski	(8,5) Niski
3a	> 5, ≤ 10		(3,6) Niski	Brak danych	(24) Pośredni	Brak danych
3b	>10		(12) Pośredni	(34) Wysoki	<b>(52) Wysoki</b>	<b>(57) Wysoki</b>
4	≤ 2	>5/50	(0) Niski	Brak danych	<b>(50) Wysoki</b>	<b>(54) Wysoki</b>
5	> 2, ≤ 5		(16) Pośredni	<b>(50) Wysoki</b>	<b>(73) Wysoki</b>	<b>(52) Wysoki</b>
6a	> 5, ≤ 10		<b>(55) Wysoki</b>	<b>Brak danych*</b>	<b>(85) Wysoki</b>	<b>Brak danych*</b>
6b	> 10		<b>(86) Wysoki</b>	<b>(86) Wysoki</b>	<b>(90) Wysoki</b>	<b>(71) Wysoki</b>

Grupy o bardzo znacznym (istotnym) ryzyku nawrotu choroby (powyżej 50%) po radykalnej resekcji nowotworu zostały wyróżnione (tekstem wytłuszczonym).

\*żaden nowotwór z tej kategorii nie został uwzględniony w badaniu [54].

Dostępność skutecznej terapii inhibitorami kinazy tyrozynowej podkreśliła potrzebę stworzenia bardziej wiarygodnego i powtarzalnego systemu oceny potencjału złośliwości nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST), w celu umożliwienia optymalnego, zindywidualizowanego leczenia pacjenta. W opracowaniu wtórnym [83] omówiono przydatność i ograniczenia wielu systemów stratyfikacji ryzyka nawrotu choroby. Wszystkie spośród zaproponowanych dotąd systemów klasyfikacji ryzyka nawrotu choroby podkreślają znaczenie wielkości guza, liczby figur podziału oraz anatomicznej strony oceny ryzyka, biorąc jednocześnie pod uwagę trudności w klasyfikacji poszczególnych nowotworów jako łagodnych lub złośliwych. W publikacji [83] scharakteryzowano m.in. system klasyfikacji ryzyka nawrotu NIH (ang. *National Institutes of Health*) uwzględniający jedynie wielkość i aktywność proliferacyjną guza oraz klasyfikację AFIP (AJCC-NCCN-AFIP), w oparciu o którą pogrupowano pacjentów z populacji będącej przedmiotem analizy, która oprócz wielkości i aktywności proliferacyjnej guza uwzględnia również pierwotną lokalizację nowotworu w obrębie przewodu pokarmowego. Warto podkreślić, że 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. Porównując klasyfikację NIH z klasyfikacją AFIP zaobserwowano również, 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. Przegląd dostępnej literatury, jak również dane i doświadczenie autora opracowania [83] w zakresie tego typu nowotworów potwierdziło, że koniecznym jest standaryzacja oceny i sprawozdawczości oceny ryzyka nawrotu nowotworów przewodu pokarmowego (GIST). Warto zauważyć, że przy proponowaniu stratyfikacji oraz systemu klasyfikacji ryzyka nawrotu GIST należy uwzględnić ogromną różnorodność tego schorzenia. Co najważniejsze, szczególny nacisk należy położyć na standaryzację podejścia do oceny badania histopatologicznego i sprawozdawczości próbek GIST w celu umożliwienia odtworzenia wielkości guza, liczby figur podziału i modelu wzrostu guza a tym samym uzyskaniu pełniejszej (lepszey) klasyfikacji ryzyka.

Rokowania choroby zależą także od głębokości naciekania błony śluzowej, co makroskopowo może manifestować się obecnością owrzodzenia [4].

Inne czynniki prognostyczne obejmują: płeć, radykalność leczenia chirurgicznego i rodzaj mutacji (w genie KIT lub PDGFRA) [1]. W rokowaniu duże znaczenie mają także: atypia komórkowa, obecność martwic [5], [17] oraz pęknięcie guza podczas zabiegu chirurgicznego lub infiltracja guza do innych struktur [17].

W dotychczasowych badaniach klinicznych wykazano, że przeżycia chorych bardziej zależą od wielkości guza i charakterystyki mikroskopowej niż od rozległości resekcji [5].

Czynniki predykcyjne związane z wynikami leczenia chirurgicznego w przypadku pierwotnego, operacyjnego nowotworu oraz związane ze skutecznością terapii imatinibem w zaawansowanych nowotworach podścieliskowych przewodu pokarmowego przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 6. Czynniki predykcyjne związane z wynikami chirurgicznego usunięcia guza i terapii imatynibem w przypadku leczenia chorych na nowotwór podścieliskowy przewodu pokarmowego [18].**

Chirurgiczne usunięcie pierwotnego guza	Terapia imatynibem w zaawansowanym GIST
Duża wielkości guza	Zły ogólny stan zdrowia
lokalizacja guza pierwotnego w żołądku	Brak eksonu 11
Płeć męska	Mutacja KIT
Wyższy indeks mitotyczny	Wysoka liczba neutrofilów
Niewystarczające leczenie chirurgiczne	Wysoka wartość indeksu mitotycznego guza pierwotnego (powyżej 10/50 HPF)
-	Młodszy wiek w chwili zachorowania (poniżej 45 lat)

Do czynników predykcyjnych związanych z leczeniem chirurgicznym należy przede wszystkim: lokalizacja i wielkość guza. Czynniki predykcyjne związane z zastosowaniem terapii imatynibem w przypadku nieoperacyjnego/ zaawansowanego nowotworu obejmują między innymi rodzaj mutacji czy wiek pacjenta [18].

Przerzuty nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego dokonują się drogą krwionośną lub limfatyczną i najczęściej dotyczą jamy brzusznej. Najczęściej (54%) obserwuje się przerzuty do wątroby - izolowane (22%) lub współistniejące z rozsiewem śródtrzewnowym (32%) [3], [30]. Znacznie rzadziej obserwuje się przerzuty do płuc oraz mózgu [3].

Rozsiew śródtrzewnowy bez przerzutów w wątrobie dotyczy około 30% chorych [1]. Izolowana wznowa miejscowa należy do rzadkości (15%) [12].

Ponadto wykazano, że pacjenci z rozpoznaniem nowotworem podścieliskowym mają większe ryzyko zachorowania na inne nowotwory, w tym raka piersi i wątroby [6].

## **2.8. Leczenie nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego**

### **2.8.1. Leczenie pierwotnych, resekcyjnych nowotworów**

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 [11]. Podczas zabiegu operacyjnego nie ma potrzeby usuwania okolicznych



węzłów chłonnych, gdyż nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego nie dają przerzutów do regionalnego układu chłonnego. U ponad 3/4 operowanych chorych możliwe jest uzyskanie makroskopowo radykalnych granic. Jednak u około 1/4–1/5 tych pacjentów zabieg okazuje się mikroskopowo nieradykalny. Z kolei około 20–40% operowanych obserwuje się rozsiew nowotworu w obrębie jamy brzusznej lub przerzuty do wątroby. Kolejne reoperacje nawrotów nie prowadzą z reguły do wyleczenia [3].

W przypadku nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego żołądka najczęściej wykonuje się wycięcie miejscowe nowotworu z fragmentem ściany żołądka (resekcja klinowa), rzadziej – resekcję częściową lub całkowitą. W innych umiejscowieniach stosuje się resekcję odcinkową jelita cienkiego lub hemikolektomię [11].

Ostatnie lata przyniosły ogromny postęp w leczeniu nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego poprzez wprowadzenie endoskopowej dyssekcji (podśluzówkowo-śluzówkowa resekcja), pozwalającej na radykalną terapię guzów o niewielkiej średnicy, które nie wykazują cech złośliwości i są ograniczone do warstwy podśluzowej [3].

Dodatkowo, w leczeniu uzupełniającym po zabiegu usunięcia guza u pacjentów ze wysokim ryzykiem nawrotu choroby wykorzystywany jest **imatinib** [13], [56]. **Przedstawione w 2011 roku wyniki badań wskazują na poprawę przeżyć całkowitych i wolnych od nawrotu choroby przy stosowaniu imatinibu w leczeniu adjuwantowym przez 3 lata po resekcji guza u pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu** [39].

### **2.8.2. Leczenie zaawansowanych, nieoperacyjnych nowotworów**

U chorych na zaawansowane miejscowo nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego, w przypadkach granicznie operacyjnych, powinno unikać się wykonywania rozległych, wielonarządowych resekcji (prowadzących między innymi do zespołu krótkiego jelita czy amputacji brzuszno-kroczonej odbytnicy) a szczególnie reoperacji nawrotów (rozpoznanie nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego jest już znane po pierwszej operacji).

Terapeutyczny Program Zdrowotny 2012 przygotowany przez Narodowy Fundusz Zdrowia uwzględnia leczenie paliatywne chorych z rozsianym i/lub nieoperacyjnym nowotworem podścieliska przewodu pokarmowego, które ma na celu zahamowanie rozwoju choroby i obejmuje stosowanie: imatinibu w I linii i sunitynibu w II linii terapii [58]. Rekomendowana dawka początkowa imatinibu wynosi 400 mg dziennie (z wyjątkiem rozpoznanej mutacji w eksonie 9 KIT, gdzie należy rozpoczynać terapię od dawki 800 mg dziennie ze względu na lepsze przeżycia wolne od progresji choroby). Dotychczasowe

dane wskazują, że użycie imatynibu zwiększa szanse przeżycia pacjentów w zaawansowanym stadium choroby oraz poprawia ich jakość życia [15]. Decyzja o leczeniu operacyjnym podejmowana jest w zależności od odpowiedzi na leczenie imatynibem [11].

W przypadku oporności na imatynib (związanej z występowaniem specyficznych pierwotnych mutacji lub z pojawieniem się mutacji wtórnych) skuteczne może być leczenie drugiej linii za pomocą sunitynibu [8], [58]. W razie niepowodzenia leczenia sunitynibem możliwe jest włączenie chorych do badań klinicznych z nowymi lekami (np. nilotynib, dasatynib, sorafenib, inhibitory białka wstrząsu termicznego 90, mTOR, receptora insulinopodobnego czynnika wzrostu) [1], [8].

Skuteczność chemioterapii w leczeniu nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego jest bardzo niska (odsetek odpowiedzi mniej niż 10%). Radioterapia również odgrywa niewielką rolę w leczeniu tych nowotworów. Mimo, że nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego są uważane za stosunkowo radioodporne, radioterapia może być jednak z powodzeniem stosowana u pacjentów z zaawansowaną chorobą w celu kontroli krwawienia lub innych dokuczliwych objawów [16].

Chorzy z grup o wysokim i pośrednim stopniu agresywności powinni być poddani ścisłej obserwacji za pomocą kontrolnej tomografii komputerowej jamy brzusznej i miednicy z kontrastem co 3-4 miesiące przez pierwsze 2 lata po resekcji pierwotnego guza, następnie – co 6 miesięcy do 5 lat od pierwotnej operacji, a po upływie 5 lat – raz w roku. W przypadku resekcji nowotworów o niskim stopniu agresywności badania kontrolne mogą być wykonywane raz w roku [11].

## 2.9. Wytyczne praktyki klinicznej (*practice guidelines*)

W celu uzyskania informacji o wytycznych postępowania klinicznego w leczeniu chorych z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia KIT (CD 117) - dodatnich nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST) przeszukano strony internetowe takich organizacji jak:

- Polska Unia Onkologii (PUO) [1],
- Polski Rejestr Kliniczny GIST [12], [13],
- *European Society for Medical Oncology* (ESMO) [29], [31], [32],
- *Scottish GIST* [34],
- *Canadian Advisory Committee on Gastrointestinal Stromal Tumours* [37],
- *Cancer Care Ontario* [38],
- *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) [33],
- *American Cancer Society* (ACS) [40],
- *National Cancer Institute* (NCI) [63],
- *Korean GIST Study Group* (KGSG) [36],

- *The Japan Society of Clinical Oncology* [7].

Dodatkowo przeszukano także strony internetowe: *West of Scotland Cancer Network* (WSCN) [59], *The National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) [45], *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN) [60], *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) [61], gdzie nie odnaleziono żadnych wytycznych dotyczących leczenia chorych z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia KIT (CD 117) - dodatnich nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST).

### **2.9.1. Wytyczne Polskiej Unii Onkologii 2009 [1]**

Wytyczne dotyczące leczenia nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego zostały przygotowane przez Polską Unię Onkologii i przedstawione w opracowaniu „Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych” w 2009 roku.

Zasady leczenia chirurgicznego pierwotnych nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego:

- resekcja guza w granicach tkanek zdrowych (margines 1–2 cm; preferowane zabiegi oszczędzające, wycięcia klinowe),
- unikanie śródoperacyjnego pęknięcia guza,
- limfadenektomia z reguły nie jest konieczna,
- rola laparoskopii jest niepewna, metoda ta jest przeciwwskazana w przypadku większych guzów,
- dokładna ocena pod kątem rozsiewu choroby (zwłaszcza eksploracja zachyłków otrzewnej),
- w przypadku miejscowo zaawansowanych nowotworów należy rozważyć leczenie neoadjuwantowe imatinibem zamiast okaleczających operacji, decyzję o leczeniu operacyjnym podejmuje się w przypadkach odpowiedzi na imatinib,
- zabezpieczenie tkanek (zamrażanie) do badań molekularnych.

Zasady leczenia postaci zaawansowanych (nieresekcyjnych i/lub przerzutowych) nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego:

- I linia terapii: imatinib podawany w dawce 400 mg doustnie raz na dobę; w przypadkach progresji zaleca się zwiększenie dawki do 800 mg na dobę; do leczenia imatinibem kwalifikują się chorzy na nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego z dodatnim wynikiem badania immunohistochemicznego na CD 117, ze zmianami nieoperacyjnymi i/lub przerzutami (zmiany mierzalne w tomografii komputerowej) i w dobrym stanie sprawności (0–3 wg skali WHO),
- II linia terapii: jabłczan sunitynibu podawany w dawce 50 mg na dobę przez 4 tygodnie, następnie 2 tygodnie przerwy lub w dawce 37,5 mg na dobę bez przerwy,

- III linia terapii: zaleca się możliwość włączenia chorego do badań klinicznych z innymi inhibitorami kinaz tyrozynowych (np. nilotynib — AMN107, sorafenib, dasatynib, masatynib, AMG706, PKC412, PTK787) lub alternatywnymi lekami (np. inhibitor HSP90 — IPI-504, inhibitor mTOR — RAD001, inhibitor IGFR1).

Po resekcji guza należy kontynuować leczenie **imatynibem (terapia adjuwantowa)**. Wyniki badań klinicznych wykazują poprawę przeżyć całkowitych i wolnych od nawrotu choroby przy stosowaniu imatynibu w leczeniu adjuwantowym przez 3 lata po resekcji guza u pacjentów o wysokim ryzyku nawrotu [39]. Opublikowane wyniki badań klinicznych wskazują również, że nie należy operować chorych w przypadku progresji GIST w czasie leczenia imatynibem.

### **2.9.2. Wytyczne sformułowane na spotkaniu Polskiego Rejestru Klinicznego GIST 2010 [12], [13]**

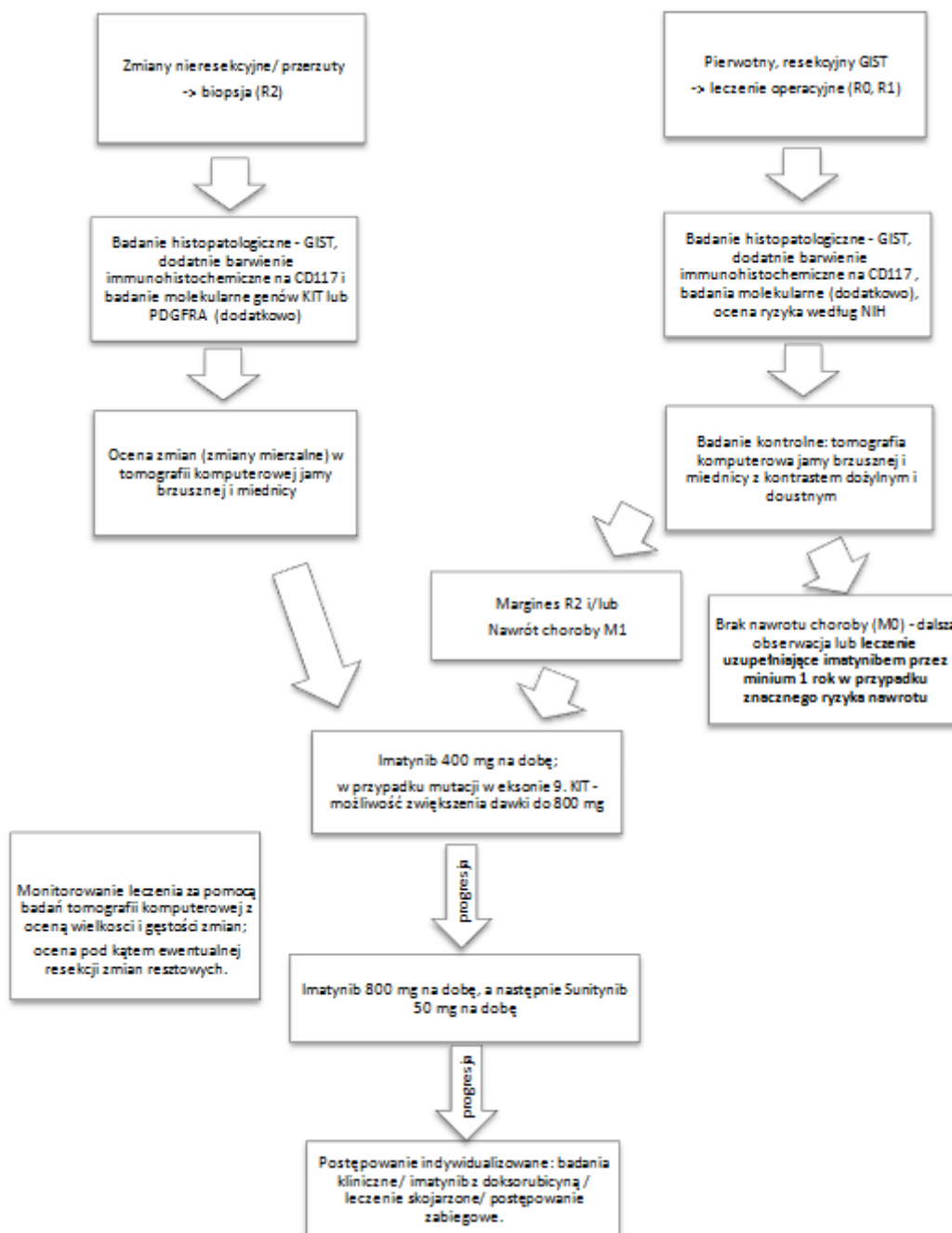
Autorzy wytycznych zalecają leczenie chorych przez wielospecjalistyczne zespoły mające doświadczenie w terapii nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego oraz objęcie kolejnych chorych na nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego prospektywnymi badaniami klinicznymi [12], [13].

Leczenie chirurgiczne pierwotnych operacyjnych nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego obejmuje doszczętne wycięcie guza. W przypadku małych guzów żołądka zalecana jest nowoczesna chirurgia małoinwazyjna - resekcja laparoskopowa i techniki endoskopowe [12], [13].

W przypadku nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego miejscowo zaawansowanych lub nieoperacyjnych zalecane jest stosowanie imatynibu (doustnie; początkowa dawka to 400 mg na dobę). Decyzję o dalszym leczeniu operacyjnym podejmuje się w przypadku odpowiedzi na imatynib. U chorych na nieoperacyjny lub rozsiały nowotwór, oporny na leczenie imatynibem lub w przypadku nietolerancji imatynibu zaleca się stosowanie jabłczanu sunitynibu [12], [13].

Największe korzyści z leczenia uzupełniającego odnoszą chorzy o istotnym ryzyku nawrotu choroby (powyżej 5 mitoz/50 HPF lub wielkość guza powyżej 5 cm, lokalizacja guza pierwotnego w odcinkach przewodu pokarmowego innych niż żołądek, pęknięcie guza podczas operacji) oraz po resekcji. W oparciu o dotychczasowe wyniki badań u chorych na nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego o granicznej operacyjności zaleca się podjęcie próby leczenia neoadjuwantowego imatynibem [12] (wskazanie niezarejestrowane).

Zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w przypadku chorych na nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego przedstawia schemat poniżej.



**Schemat 1. Zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w przypadku chorych na nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego [12], [13].**

### **2.9.3. Wytyczne *European Society for Medical Oncology* (ESMO) [29], [31], [32]**

Wytyczne opracowane przez *European Society for Medical Oncology* (ESMO) dotyczące leczenia nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego zostały przygotowane w 2009 roku i zaktualizowane w 2010 roku [29], [31], [32].

W leczeniu pierwotnych, operacyjnych nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego:

- zalecana jest resekcja guza bez wycięcia węzłów chłonnych,
- w przypadku miejscowo zaawansowanych nowotworów należy rozważyć leczenie imatynibem zamiast okaleczających operacji,
- dodatkowo można podjąć decyzję o wykorzystaniu **imatynibu jako terapii adjuwantowej** u pacjentów z istotnym ryzykiem nawrotu choroby [31], [32].

W leczeniu nieoperacyjnych, zaawansowanych, rozsianych nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego zaleca się:

- I linia terapii: imatynib podawany w dawce 400 mg na dobę (w przypadku progresji zaleca się zwiększenie dawki imatynibu do 800 mg na dobę),
- II linia terapii: sunitynib podawany w dawce 50 mg na dobę przez 4 tygodnie, a następnie 2 tygodnie przerwy,
- III linia terapii: zaleca się możliwość włączenia chorych do badań klinicznych z nowymi lekami (m.in. sorafenib, masitinib) lub nowymi kombinacjami leków [29], [31].

### **2.9.4. Wytyczne *Scottish GIST* [34]**

Nowe wytyczne zostały opracowane na podstawie istniejących doświadczeń brytyjskiej praktyki klinicznej i przy wykorzystaniu istniejących wytycznych opublikowanych w Wielkiej Brytanii (2009).

W przypadku operacyjnych, pierwotnych nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego:

- zalecane jest operacyjne usunięcie guza (w przypadku małych guzów: metoda laparoskopowa),
- po resekcji guza w przypadku umiarkowanego lub wysokiego ryzyka nawrotu zalecane jest stosowanie **imatynibu w terapii adjuwantowej** w dawce 400 mg na dobę przez okres 1 roku,
- nie zaleca się stosowania chemioterapii i radioterapii.

W przypadku nieoperacyjnych, zaawansowanych nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego zaleca się:

- I linia terapii: imatynib podawany w dawce 400 mg na dobę (w przypadku progresji zaleca się zwiększenie dawki imatynibu do 800 mg na dobę),

- II linia terapii: sunitynib podawany w dawce 50 mg na dobę przez 4 tygodnie, a następnie 2 tygodnie przerwy (lub 37,5 mg na dobę w przypadku złej tolerancji leku),
- III linia terapii: istnieje możliwość włączenia chorego do badań klinicznych z innymi inhibitorami kinaz tyrozynowych albo ponowne podanie imatynibu.

### 2.9.5. Wytyczne *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* [33]

Najnowsze wytyczne *National Comprehensive Cancer Network* zostały opracowane w 2011 roku.

Zasady leczenia chorych na operacyjne nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego:

- możliwość stosowania przedoperacyjnie imatynibu lub resekcja guza bez wcześniejszej terapii imatynibem,
- zalecane jest wykonanie biopsji w celu patologicznej oceny guza i potwierdzenia obecności nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego,
- po przeprowadzonej resekcji guza należy ocenić ryzyko nawrotu choroby i przeprowadzać regularne badania kontrolne,
- zalecane jest **leczenie pooperacyjne**:
  - w przypadku niecałkowitej resekcji – leczenie **imatynibem** i rozważenie ponownej operacji,
  - w przypadku całkowitej resekcji, gdy imatynib nie był podawany przed operacją - **leczenie imatynibem u pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu choroby**,
  - w przypadku całkowitej resekcji, gdy imatynib był podany przed operacją i otrzymano odpowiedź na leczenie - kontynuacja leczenia **imatynibem**,
- w przypadku progresji choroby – zaleca się zwiększenie dawki imatynibu, a w następnej kolejności: podawanie sunitynibu, dalsze leczenie operacyjne, udział w badaniach klinicznych z nowymi lekami, zastosowanie najlepszej dostępnej opieki paliatywnej lub inne dostępne opcje.

Zasady leczenia chorych na nieoperacyjne/ przerzutowe nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego:

- wykonanie biopsji w celu patologicznej oceny guza i potwierdzenia obecności nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego, a następnie:
- w przypadku braku ryzyka zgonu: resekcja guza,
- w przypadku ryzyka zgonu lub niemożności wykonania resekcji: leczenie przedoperacyjne imatynibem, a następnie ocena efektów leczenia:
  - w przypadku braku progresji choroby – kontynuacja leczenia imatynibem, a następnie operacja i **leczenie pooperacyjne imatynibem**,

- w przypadku progresji choroby – leczenie operacyjne lub terapia imatynibem; w przypadku braku odpowiedzi na leczenie imatynibem zaleca się podawanie sunitynibu, udział pacjenta w badaniach klinicznych z nowymi lekami, zastosowanie najlepszej dostępnej opieki paliatywnej lub inne dostępne opcje,
- dodatkowo zaleca się przeprowadzenie okresowych badań kontrolnych podczas leczenia (m.in. tomografia komputerowa zmian, rezonans magnetyczny).

#### **2.9.6. Wytyczne kanadyjskie [37], [38]**

Wytyczne kanadyjskie zostały opracowane podczas spotkania *Canadian Advisory Committee on Gastrointestinal Stromal Tumours* w Toronto w 2005 roku.

W przypadku pierwotnych nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego zalecane jest:

- wykonanie biopsji przed operacją jedynie w przypadku niepewnej diagnozy,
- leczenie operacyjne mające na celu usunięcie guza (należy usunąć nawet małe guzy poniżej 1 cm),
- stosowanie imatynibu w przypadku, gdy operacja byłaby niebezpieczna dla życia oraz u pacjentów z pierwotnym, nieoperacyjnym nowotworem.

W przypadku zaawansowanych, przerzutowych lub rozsianych nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego zalecana jest terapia imatynibem w dawce 400 mg; w przypadku braku odpowiedzi na leczenie – rekomendowane jest stosowanie sunitynibu lub włączenie chorego do badań klinicznych z nowymi lekami.

W 2010 roku Cancer Care Ontario opublikował dodatkowy raport, w którym stwierdzono, że u pacjentów z częściową resekcją KIT – dodatnich, pierwotnych, bezprzerzutowych nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego zalecane jest stosowanie terapii adjuwantowej imatynibem [38].

#### **2.9.7. Wytyczne *American Cancer Society* [40]**

Według wytycznych opracowanych przez *American Cancer Society* w 2011 roku podstawowym sposobem leczenia nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego jest operacyjne usunięcie guza; w przypadku małego guza dopuszczalna jest metoda laparoskopowa.

Autorzy wytycznych zalecają terapię celowaną, obejmującą **imatynib** stosowany:

- w przypadku zaawansowanych /rozsianych nowotworów,



- przez rok po operacji w celu zmniejszenia ryzyka nawrotu choroby, zwłaszcza u pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu (**terapia adjuwantowa**),
- przedoperacyjnie, w celu zmniejszenia objętości guza (terapia neoadjuwantowa).

W przypadku braku odpowiedzi na imatinib lub złą jego tolerancję zaleca się stosowanie sunitynibu. Radioterapia w leczeniu nowotworów podścieliskowych jest nieefektywna i niewskazana.

### **2.9.8. Wytyczne *National Cancer Institute* [63]**

Zasady leczenia chorych na nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego zostały opublikowane na stronie internetowej *National Cancer Institute*; ostatnia ich aktualizacja pochodzi z 2011 roku.

Zasady leczenia chorych na operacyjne nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego:

- zalecana jest chirurgiczna resekcja guza o wielkości co najmniej 2 cm; dodatkowo dopuszcza się możliwość laparoskopowej operacji nowotworu o lokalizacji żołądkowej w wielkości co najwyżej 5 cm,
- w oparciu o dotychczasowe wyniki badań u chorych na nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego z wysokim ryzykiem nawrotu choroby zaleca się stosowanie **imatinibu w terapii adjuwantowej**; decyzję o leczeniu należy podjąć z udziałem pacjenta.

Zasady leczenia chorych na nieoperacyjne nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego:

- w oparciu o dotychczasowe wyniki badań u chorych z dużym guzem dopuszcza się możliwość stosowania imatinibu w terapii neoadjuwantowej; terapię tą prowadzi się do czasu operacji, a więc przez 6-12 miesięcy.

Zasady leczenia chorych w przypadku wystąpienia przerzutów lub nawrotu choroby:

- zalecana jest terapia imatinibem w początkowej dawce od 400 do 600 mg na dobę; w przypadku mutacji w 9. eksonie początkowa dawka leku to 800 mg na dobę,
- należy przeprowadzać kontrolne badania podczas leczenia (m.in. tomografia komputerowa, rezonans magnetyczny),
- leczenie imatinibem powinno być kontynuowane w zależności od wystąpienia odpowiedzi na leczenie, progresji choroby i toksyczności leku; w przypadku nietolerancji imatinibu lub braku odpowiedzi na leczenie podawany jest sunitynib, przeprowadza się dodatkową resekcję lub pacjent bierze udział w badaniach klinicznych z nowymi lekami.

### **2.9.9. Wytyczne *Korean GIST Study Group* (KGSG) [36]**

Zgodnie z wytycznymi przygotowanymi przez *Korean GIST Study Group* w 2010 roku, podstawą leczenia pierwotnych nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego jest operacyjne usunięcie całego guza. Rekomendowane jest usunięcie guza o wielkości co najmniej 2 cm; mniejsze guzy mogą być poddane obserwacji.

Pooperacyjne **leczenie adjuwantowe imatynibem jest zalecane** jako opcja dla pacjentów **zwłaszcza w przypadku wysokiego ryzyka nawrotu choroby**. W przypadkach ryzyka pośredniego i niskiego zalecana jest częstsza obserwacja chorego niż w przypadku bardzo niskiego ryzyka wznowy. Autorzy wytycznych podkreślają, że imatynib korzystnie wpływa na przebieg leczenia, likwidując mikroskopijne zmiany, które mogłyby być nadal obecne po całkowitej resekcji guzów oraz zmniejszając ryzyko nawrotu choroby po resekcji. Optymalny czas leczenia uzupełniającego imatynibem nie został jeszcze ustalony.

W przypadku zaawansowanych nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego zaleca się:

- I linia terapii: imatynib w dawce 400 mg na dobę (w przypadku progresji zaleca się zwiększenie dawki imatynibu do 800 mg na dobę),
- II linia terapii: sunitynib.

W przypadku dalszej oporności choroby rekomendowane jest podawanie ponownie imatynibu lub sunitynibu w celu spowolnienia progresji choroby. Leki cytotoksyczne (chemioterapia) nie są zalecane w leczeniu nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego ze względu na ich niską skuteczność.

### **2.9.10. Wytyczne *The Japan Society of Clinical Oncology* [7]**

Japońskie wytyczne praktyki klinicznej zostały przygotowane w 2008 roku i obejmują zasady leczenia operacyjnego i nieoperacyjnego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego.

W przypadku operacyjnych nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego zaleca się resekcję guza, a następnie:

- w przypadku całkowitej resekcji guza - w zależności od oceny ryzyka nawrotu choroby przeprowadza się kontrolną tomografię komputerową co kilka miesięcy,
- w przypadku niecałkowitej resekcji guza lub obecności przerzutów – zalecane jest **pooperacyjne leczenie imatynibem** w dawce 400 mg na dobę, a następnie w zależności od odpowiedzi na leczenie:

- kontynuacja leczenia imatynibem i kontrolna tomografia komputerowa co 3 miesiące,
  - resekcja pozostałości guza i dalsze leczenie imatynibem,
  - wzrost dawki imatynibu,
  - lub stosowanie sunitynibu.
- w przypadku nawrotu choroby zalecana jest ponowna operacja (jeśli możliwa) a następnie **pooperacyjne leczenie imatynibem** w dawce 400 mg na dobę, lub sama terapia imatynibem.

W przypadku nieoperacyjnych nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego zaleca się leczenie imatynibem w dawce 400 mg na dobę, a następnie w zależności od oceny odpowiedzi na leczenie:

- kontynuacja leczenia imatynibem i kontrolna tomografia komputerowa co 3 miesiące,
- resekcja pozostałości guza i dalsze leczenie imatynibem,
- wzrost dawki imatynibu,
- lub stosowanie sunitynibu.

#### **2.9.11. Podsumowanie wytycznych praktyki klinicznej (*practice guidelines*) w leczeniu adjuwantowym GIST**

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie polskich i światowych wytycznych praktyki klinicznej dotyczących stosowania imatynibu w leczeniu adjuwantowym po usunięciu KIT – dodatnich nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST).

Tabela 7. Podsumowanie wytycznych praktyki klinicznej (*practice guidelines*).

Wytyczne	Referencja	Imatynib w leczeniu adjuwantowym po zabiegu usunięcia KIT (CD 117) - dodatnich nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST).
<b>Polska Unia Onkologii (2009)</b>	[1]	Dopuszcza się możliwość stosowania (brak wystarczających danych na skuteczność)
<b>Polski Rejestr Kliniczny GIST (2010)</b>	[12], [13]	Dopuszcza się możliwość stosowania (brak wystarczających danych na skuteczność)
<b>European Society for Medical Oncology (2009)</b>	[29], [31], [32]	Zalecany
<b>Scottish GIST (2009)</b>	[34]	Zalecany
<b>National Comprehensive Cancer Network (2011)</b>	[33]	Zalecany
<b>Cancer Care Ontario (2010)</b>	[38]	Zalecany
<b>American Cancer Society (2011)</b>	[40]	Zalecany
<b>National Cancer Institute (2011)</b>	[63]	Dopuszcza się możliwość stosowania (brak wystarczających danych na skuteczność)
<b>Korean GIST Study Group (2010)</b>	[36]	Zalecany
<b>The Japan Society of Clinical Oncology (2008)</b>	[7]	Zalecany

---

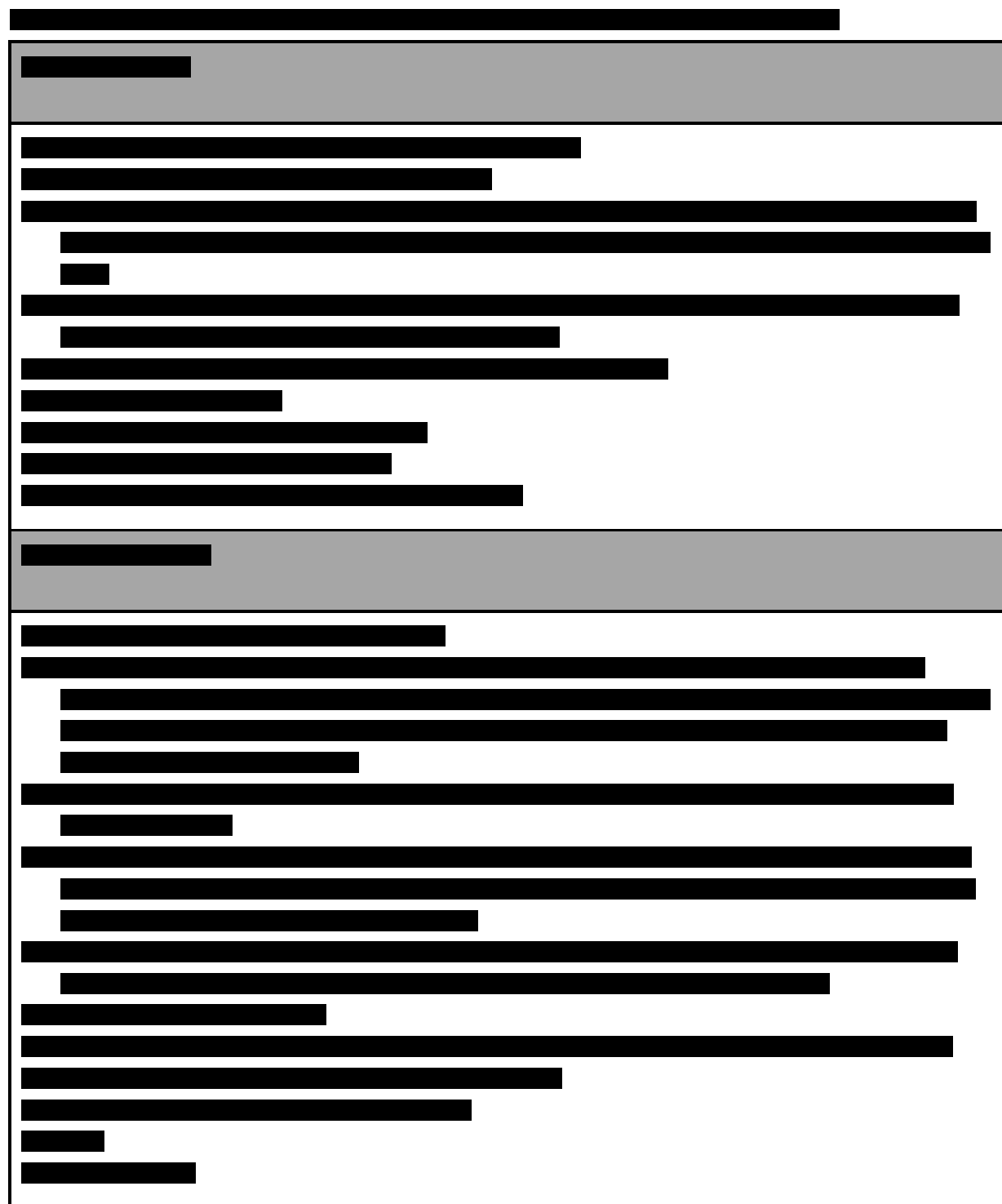
### 3. Analizowana populacja

Populację docelową w ramach niniejszej analizy do stosowania ocenianej opcji terapeutycznej (imatynib, Glivec®) stanowią dorośli chorzy z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia KIT (CD 117) - dodatnich nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST).

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



#### 4. Oceniana interwencja

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Warto podkreślić, że imatynib jest lekiem o udowodnionej skuteczności w leczeniu zaawansowanych (nieresekcyjnych i/lub uogólnionych) nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST) a ponadto został zarejestrowany do leczenia uzupełniającego chorych po radykalnej resekcji GIST o istotnym ryzyku nawrotu na podstawie wyników z badania ACOSOG Z9001, które wykazały **zmniejszenie ryzyka nawrotów choroby z 17% do 2% w ciągu pierwszego roku obserwacji** [73]. W świetle dostępnych danych jedynie grupa o największym ryzyku nawrotu choroby (według klasyfikacji AJCC-NCCN-AFIP [10], [54], [64];) oraz grupa pacjentów z nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego (GIST) o wielkości zmiany powyżej 5 cm wykazuje tak istotną poprawę

przeżyć wolnych od nawrotu choroby. W 2011 roku podczas dorocznego kongresu ASCO opublikowano wyniki badania SSGXVIII/AIO, w którym porównywano stosowanie leczenia uzupełniającego imatynibem przez 36 miesięcy wobec 12 miesięcy w grupie chorych na GIST o wysokim ryzyku nawrotu choroby po resekcji guza i wykazano również **wydłużenie czasu przeżycia całkowitego w następstwie stosowania leczenia uzupełniającego imatynibem przez 3 lata** (HR=0,45 [95% CI: 0,22-0,89], p=0,019; 5-letni OS 92% vs 81,7% dla imatynibu podawanego przez 36 miesięcy vs przez 12 miesięcy) [74].

**Produkt leczniczy Glivec<sup>®</sup>, w sytuacji braku alternatywy terapeutycznej, zajmuje ważne miejsce w terapii adjuwantowej dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia KIT (CD 117) - dodatkich nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST).**

Chirurgiczna resekcja nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego (GIST) może stanowić skuteczną metodę leczenia, jednak istnieje istotne ryzyko nawrotu choroby (ryzyko wystąpienia nawrotu choroby po zastosowaniu wyłącznie leczenia chirurgicznego jest bardzo wysokie i wynosi 55% dla okresu 5 lat [75]; mediana czasu do wystąpienia nawrotu choroby po resekcji GIST wynosi w przybliżeniu 2 lata [76]). W związku z powyższym **rzeczywiste korzyści płynące ze stosowania produktu Glivec<sup>®</sup> są w tym kontekście ważne, ponieważ:**

- leczenie uzupełniające (adjuwantowe) z zastosowaniem produktu leczniczego Glivec<sup>®</sup> zmniejsza istotnie ryzyko nawrotu GIST w porównaniu do zastosowania wyłącznie zabiegu chirurgicznego (odsetek pacjentów wolnych od nawrotu choroby po 12 miesiącach od resekcji guza w grupie otrzymującej imatynib przez 1 rok wyniósł 97,7% a w grupie otrzymującej placebo (brak leczenia za pomocą imatynibu): 82,3%; również po 30 miesiącach od zabiegu chirurgicznego odsetek pacjentów wolnych od nawrotu choroby w grupie chorych, którym podawano imatynib był wyższy i wyniósł 84,2% a w grupie placebo 69,6%),
- długotrwałe podawanie imatynibu (Glivec<sup>®</sup>) stanowi optymalną metodę leczenia, istotnie wydłużając czas: wolny od nawrotu choroby oraz przeżycia całkowitego (odsetek przeżyć wolnych od nawrotu choroby - imatynib podawany przez 3 lata vs 1 rok: 65,6% vs 47,9%, HR=0,46 [95% CI: 0,32; 0,65], p<0,0001; odsetek przeżyć całkowitych - imatynib podawany przez 3 lata vs 1 rok: 92% vs 81,7%, HR=0,45 [95% CI: 0,22; 0,89], p=0,019 [74]),
- stosowanie produktu leczniczego (Glivec<sup>®</sup>) zmniejsza ryzyko wystąpienia zgonu w porównaniu do zastosowania samej resekcji guza (prawdopodobieństwo wystąpienia zgonu u pacjentów ze średnim lub wysokim ryzykiem nawrotu choroby stosujących imatynib w porównaniu do pacjentów, u których zastosowano jedynie leczenie chirurgiczne jest mniejsze i zostało potwierdzone w badaniu klinicznym [77], HR=0,25 [95% CI: 0,07; 0,93], p=0,025),



- imatynib (Glivec®) charakteryzuje akceptowalny profil bezpieczeństwa; jest on dobrze tolerowany przez pacjentów oraz wygodny do stosowania (podawany raz na dobę), co poprawia jakość życia pacjentów i poprawia tzw. „*compliance*”,
- terapia adjuwantowa imatynibem (Glivec®) zmniejsza wysokie koszty leczenia nawrotów nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego (GIST),
- koszty związane z podaniem produktu leczniczego (Glivec®) są częściowo kompensowane przez redukcję ryzyka wystąpienia nawrotu choroby i kosztów z tym związanych.

## 5. Komparatory – interwencje alternatywne

Przy decyzji o wyborze alternatywnych sposobów postępowania terapeutycznego dla ocenianej interwencji: imatynibu (preparat Glivec®) stosowanego w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia KIT (CD 117) - dodatknych nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST) brano pod uwagę: praktykę kliniczną w Polsce, zalecenia światowych ekspertów i zarejestrowane wskazania.

### 5.1. Potencjalne komparatory dla produktu leczniczego Glivec®

Za potencjalne komparatory dla produktu leczniczego Glivec® uznano wszystkie leki stosowane w leczeniu chorych po zabiegu usunięcia KIT - dodatknych nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST). Informacje o powyższych lekach, stosowanych w terapii tego schorzenia oraz ich rejestracji w Polsce i sposobie podawania pochodzą z Charakterystyk Produktów Leczniczych, a w przypadku braku możliwości odnalezienia Charakterystyk danych produktów leczniczych – z baz danych Centrum Informacji o Leku (<http://leki-informacje.pl>) oraz Medycyny Praktycznej (<http://indeks.mp.pl/>).

Jedynym lekiem wskazanym i zarejestrowanym w Polsce do stosowania w leczeniu nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST) obok produktu leczniczego Glivec® jest sunitynib (Sutent®). Sunitynib, tak samo jak imatynib, jest podawany doustnie i jest inhibitorem kinazy białkowej. 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 imatynibu ze względu na oporność lub nietolerancję (II linia terapii) [53], [55].

Zalecenia Polskiej Unii Onkologii oraz grupy Polskiego Rejestru Klinicznego GIST uwzględniają stosowanie imatynibu po resekcji podścieliskowego guza nowotworowego przewodu pokarmowego [1], [12], [13]. Największe korzyści z leczenia uzupełniającego (adjuwantowego) imatynibem odnoszą chorzy o największym ryzyku nawrotu choroby (powyżej 5 mitoz/50 HPF lub wielkość guza powyżej 5 cm, lokalizacja guza pierwotnego w odcinkach przewodu pokarmowego innych niż żołądek, pęknięcie guza podczas operacji) oraz po resekcji [12], [13].

Światowe wytyczne praktyki klinicznej: *European Society for Medical Oncology (ESMO)*, *Scottish GIST Group*, *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*, *Cancer Care Ontario*, *American Cancer Society (ACS)*, *National Cancer Institute (NCI)*, *Korean GIST Study Group (KGSG)* oraz *Japan Society*

*of Clinical Oncology* zalecają pooperacyjne stosowanie imatynibu jako terapii adjuwantowej w przypadku umiarkowanego lub wysokiego ryzyka nawrotu choroby, zazwyczaj przez okres jednego roku [7], [31], [33], [34], [36], [38], [40].

**Żaden inny lek, oprócz imatynibu nie jest stosowany ani rekomendowany do stosowania w terapii adjuwantowej nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST). Dodatkowo, eksperci podkreślają przełomowość wprowadzenia imatynibu do terapii nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego [8], [13], [18], [39].**

Wyniki badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród sześciu ekspertów klinicznych świadczą o braku stosowania leczenia adjuwantowego wśród analizowanych pacjentów w Polsce (standardowo stosuje się aktualnie tylko obserwację bez podawania skutecznego leczenia przyczynowego; wyniki badania kwestionariuszowego przedstawiono w analizie ekonomicznej [80]).

W związku z brakiem jakiegokolwiek komparatora dla stosowania imatynibu (preparat Glivec®) w terapii adjuwantowej dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia KIT - dodatnich nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego wybrano **placebo** lub **obserwację** z brakiem leczenia adjuwantowego jako komparator; 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.**

## **5.2. Podsumowanie wyboru komparatora**

Na podstawie danych dotyczących wytycznych praktyki klinicznej (polskich oraz światowych) a także z uwagi na brak innych leków stosowanych w leczeniu pacjentów po zabiegu usunięcia KIT (CD 117) – dodatnich nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego ostatecznie zdecydowano, że najbardziej odpowiednim komparatorem do porównania z produktem Glivec® (imatynib) stosowanym w analizowanym wskazaniu będzie placebo lub obserwacja (brak leczenia adjuwantowego).

## 6. Efekty zdrowotne

W przypadku, gdy przedmiotem analizy jest ocena efektów leczenia adjuwantowego chorych z nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego, poszukiwanymi punktami końcowymi istotnymi z klinicznego punktu widzenia będą:

- przeżycie całkowite (*Overall Survival; OS*),
- przeżycie wolne od nawrotu (*Recurrence-free survival; RFS*),
- ryzyko nawrotu,
- jakość życia.

W ramach oceny bezpieczeństwa, brano pod uwagę ryzyko wystąpienia:

- jakiegokolwiek działań niepożądanych,
- działań niepożądanych bezpośrednio związanych z zastosowanym leczeniem,
- działań niepożądanych prowadzących do konieczności przerwania leczenia/modyfikacji dawki leku.

Oceniono, że przedstawione powyżej efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

## **7. Analiza rekomendacji dotyczących technologii medycznych stosowanych w leczeniu nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST)**

### **7.1. Oceniana technologia medyczna (imatinib, Glivec®) oraz analogiczne technologie medyczne w świetle stanowisk Rady Konsultacyjnej przy Agencji Oceny Technologii Medycznych lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych**

Rada Konsultacyjna przy Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych nie wydali stanowisk i/lub rekomendacji w sprawie imatinibu (Glivec®) w leczeniu chorych z wysokim (czy istotnym – pośrednim lub wysokim) ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia KIT (CD 117) - dodatnich nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (stan na 25.01.2012) [42].

Nie zidentyfikowano innych, alternatywnych technologii medycznych stosowanych jako terapia adjuwantowa (uzupełniająca) w leczeniu dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia KIT (CD 117) - dodatnich nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST).

### **7.2. Rekomendacje dla ocenianej interwencji medycznej i analogicznych technologii medycznych stosowanych w leczeniu chorych z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia KIT (CD 117) - dodatnich nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST) w krajach europejskich, Kanadzie i Australii**

Ze względu na brak alternatywnych technologii medycznych stosowanych w leczeniu dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia KIT (CD 117) - dodatnich nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST) przeszukano bazy danych następujących agencji oceny technologii medycznych pod kątem rekomendacji wydanych dla imatinibu:

- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)*, Australia,
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*, Kanada,
- *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)*, Wielka Brytania,
- *Haute Autorité de Santé (HAS)*, Francja,
- *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)*, Niemcy,
- *Scottish Medicines Consortium (SMC)*, Szkocja,
- *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)*, Walia,
- *Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU)*, Szwecja.

Decyzje wskazanych agencji oceny technologii medycznych w sprawie finansowania ze środków publicznych imatynibu podawanego w analizowanym schorzeniu przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 9. Zestawienie rekomendacji wydanych w krajach europejskich, Kanadzie i Australii w sprawie stosowania imatynibu w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia KIT (CD 117) - dodatknych nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST) - stan na: 25.01.2012.**

Agencja	Substancja czynna (nazwa handlowa)	Decyzja	Rok wydania decyzji
<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)</i>	imatynib (Glivec®)	<b>Imatynib jest rekomendowany w leczeniu adjuwantowym po zabiegu usunięcia KIT (CD 117) – dodatknych nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST) w dawce nie większej niż 400 mg na dobę przez okres 12 miesięcy [66], [67].</b>	2011
		Imatynib nie był rekomendowany w leczeniu adjuwantowym po resekcji KIT (CD 117) - dodatknych nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST) w związku z brakiem wystarczających dowodów na skuteczność tej terapii [43], [68].	2010, 2009
<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)</i>	imatynib (Glivec®)	Agencja nie oceniała zasadności finansowania imatynibu jako terapii adjuwantowej w analizowanym wskazaniu [44].	-
<i>The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)</i>	imatynib (Glivec®)	<p>Imatynib nie jest rekomendowany w leczeniu adjuwantowym nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST) po resekcji guza. W niektórych badaniach klinicznych wykazano, że imatynib stosowany w leczeniu adjuwantowym nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST) po resekcji guza wydłuża przeżycie wolne od nawrotów choroby, zwłaszcza u pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu, jednakże według NICE brak wystarczających dowodów na skuteczność tej terapii [45].</p> <p>Ponadto na stronie NICE zidentyfikowano informacje, w których podano, że Agencja wstrzymuje się z wydaniem opinii dotyczącej imatynibu podawanego jako leczenie adjuwantowe w GIST, która miała być zaktualizowana w 2011 roku do momentu opublikowania wyników z trwających badań klinicznych (EORTC 62024 i SSGXVIII/AIO) [69].</p>	2010
<i>Haute Autorité de Santé (HAS)</i>	imatynib (Glivec®)	<b>Imatynib jest rekomendowany w leczeniu adjuwantowym po zabiegu usunięcia KIT (CD 117) – dodatknych nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST) [46].</b>	2009

<b>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)</b>	imatynib (Glivec®)	Agencja nie oceniała zasadności finansowania imatynibu jako terapii adjuwantowej w analizowanym wskazaniu [47].	-
<b>Scottish Medicines Consortium (SMC)</b>	imatynib (Glivec®)	Trwają prace nad kolejnym wydaniem wytycznych dotyczących zasadności finansowania imatynibu jako terapii adjuwantowej w analizowanym wskazaniu [48].	2012
		<b>Imatynib jest rekomendowany w leczeniu adjuwantowym pacjentów ze pośrednim lub wysokim ryzykiem nawrotu choroby (według kryteriów <i>Armed Forces Institute of Pathology (AFIP)</i>) po całkowitej resekcji KIT (CD 117) - dodatnich nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST) [70].</b>	2010
		Imatynib nie był rekomendowany w leczeniu adjuwantowym po resekcji KIT (CD 117) – dodatnich nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST) u pacjentów z istotnym (pośrednim lub wysokim) ryzykiem nawrotu choroby w związku z brakiem dostatecznie wiarygodnych analiz ekonomicznych [71].	2009
<b>All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)</b>	imatynib (Glivec®)	Imatynib nie jest rekomendowany w leczeniu adjuwantowym nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST) po resekcji guza [49].	2011
<b>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU)</b>	imatynib (Glivec®)	Agencja nie oceniała zasadności finansowania imatynibu jako terapii adjuwantowej w analizowanym wskazaniu [50].	-

Podsumowując, **imatynib** stosowany jako leczenie uzupełniające (adjuwantowe) dla dorosłych pacjentów z istotnym (pośrednim lub wysokim) ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia KIT (CD 117) - dodatnich nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST) **jest rekomendowany** przez: *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)* [66], [67]; *Haute Autorité de Santé (HAS)* [46]; *Scottish Medicines Consortium (SMC)* [70].

## 8. Aspekty kosztowo-refundacyjne

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

5 [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]





[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

## 10. Bibliografia

- [1] 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.
- [2] Zaniewski M., Smyła Z., Piekorz P., et al. Podścieliskowe guzy przewodu pokarmowego (GIST). Chirurgia Polska 2004; 6, 4: 253–259.
- [3] Cichoż-Lach H., Kasztelan-Szczerbińska B. Słomka M. Stromalne guzy przewodu pokarmowego – epidemiologia, obraz kliniczny, diagnostyka, rokowanie oraz zasady leczenia. Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej 2008; 118 (4): 216-221.
- [4] Fletcher Ch., Berman J., Corless Ch., et al. Diagnosis of Gastrointestinal Stromal Tumors: A Consensus Approach. Human Pathology 2002; 33, 5: 459-465.
- [5] Głuszek S., Rylski R., Kot M., et al. GIST-ryzyko nawrotu i rozsiewu na podstawie obserwacji własnych. Przegląd Gastroenterologiczny 2008; 3 (4): 176–184.
- [6] Lewosiuk A., Białek A., Smereczyński A., et al. Zmiany podśluzówkowe górnego odcinka przewodu pokarmowego. Przegląd Gastroenterologiczny 2009; 4 (3): 126–136.
- [7] Nishida T., Hirota S., Yanagisawa A., et al. Clinical practice guidelines for gastrointestinal stromal tumor (GIST) in Japan: English version. Int J Clin Oncol (2008) 13:416–430.
- [8] Rutkowski P., Nowecki Z. Aspekty molekularno-kliniczne nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego Onkologia w Praktyce Klinicznej 2009; 5, 6: 219–228.
- [9] Prete F.P., DeMatteo R.P. Gastrointestinal Stromal Tumors. w: General Surgery - Principles and International Practice, Bland K.I., Buechler M.W., Csendes A. et al. (red.) 2nd. Edition, Springer. 2009, s. 581.
- [10] Miettinen M., Lasota J. Gastrointestinal Stromal Tumors Review on Morphology, Molecular Pathology, Prognosis, and Differential Diagnosis. Arch Pathol Lab Med 2006; 130: 1466-1478.
- [11] Ruka W., Rutkowski P., Zdzienicki M., et al. Leczenie chirurgiczne nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST). Gastroenterol. Pol. 2009; 16 (2): 129-134.
- [12] Rutkowski P., Kulig J., Krzakowski M., et al. Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (GIST). Aktualne (2010) zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. Medycyna Praktyczna Onkologia 2011; 02.
- [13] Rutkowski P., Kulig J., Krzakowski M., et al. Zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u chorych na nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (GIST) w 2010 roku. Onkologia w Praktyce Klinicznej 2010; 6, 4: 181–194.
- [14] Dirnhofer S., Leyvraz S. Current standards and progress in understanding and treatment of GIST. Swiss Med Wkly 2009; 139 (7–8): 90–102.
- [15] Mac K., Wójcik M. Kliniczna i molekularna charakterystyka nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST). Postępy Hig Med Dosw. (online), 2008; 62: 272-281.
- [16] Din O., Woll P. Treatment of gastrointestinal stromal tumor: focus on imatinib mesylate. Therapeutics and Clinical Risk Management 2008; 4(1): 149–162.
- [17] Ray-Coquard I., Blay JJ. Diagnosis and Management of Gastrointestinal Stromal Tumours. Business Briefing: European Pharmacotherapy 2005: 2-7.

- [18] Rutkowski P., Dębiec-Rychter M., Nowecki Z., et al. Different factors are responsible for predicting relapses after primary tumors resection and for imatinib treatment outcomes in gastrointestinal stromal tumors. *Med Sci Monit*, 2007; 13(11): CR515-522.
- [19] Więcek S., Madziara W., Grzybowska-Chlebowczyk U., et al. Guzy mezenchymalne podścieliska przewodu pokarmowego - choroba rzadka u dzieci czy nierozpoznawana? *Pediatrics Współczesna. Gastroenterologia. Hematologia i żywienie dziecka* 2008; 10, 1: 43-46.
- [20] Rubió J., Marcos-Gragera R., Ortiz MR., et al. Population-based incidence and survival of gastrointestinal stromal tumours (GIST) in Girona, Spain. *European Journal of Cancer* 2007; 43, 1: 144-148.
- [21] Tryggvason G., Gislason HG., Magnusson MK., et al. Gastrointestinal stromal tumors in Iceland, 1990–2003: The Icelandic GIST study, a population-based incidence and pathologic risk stratification study. *Int. J. Cancer* 2005; 117: 289–293.
- [22] Nilsson B., Bumming P., Meis-Kindblom J., et al. Gastrointestinal Stromal Tumors: The Incidence, Prevalence, Clinical Course, and Prognostication in the Preimatinib Mesylate Era. A Population-Based Study in Western Sweden. *Cancer* 2005; 103, 4: 821-829.
- [23] Mucciarini C., Rossi G., Bertolini F., et al. Incidence and clinicopathologic features of gastrointestinal stromal tumors. A population-based study. *BMC Cancer* 2007; 7: 230.
- [24] European Medicines Agency 2007. Orphan drugs and rare diseases at a glance.
- [25] [www.orpha.net](http://www.orpha.net), styczeń 2012.
- [26] Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”. Choroby rzadkie, [http://www.czd.pl/index.php?option=com\\_content&view=article&id=565:wydarzenia&catid=94:wydarzenia&Itemid=184](http://www.czd.pl/index.php?option=com_content&view=article&id=565:wydarzenia&catid=94:wydarzenia&Itemid=184), styczeń 2012.
- [27] Zalecenie Rady Unii Europejskiej, z dnia 8 czerwca 2009 r. w sprawie działań w dziedzinie rzadkich chorób (2009/C 151/02).
- [28] Rozporządzenie (WE) nr 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 16 grudnia 1999 r. w sprawie sierocych produktów leczniczych (Dz. Rz. WE L Nr 18 z 22 stycznia 2000 r. str. 1; Dz. Urz. EU Polskie Wydanie specjalne, Rozdz. 15, t 5, str.21).
- [29] Blay J. Reichardt P. Advanced gastrointestinal stromal tumor in Europe: a review of updated treatment recommendations. *Expert Rev. Anticancer Ther.* 2009; 9(6): 831–838.
- [30] Stowarzyszenie Pomocy Chorym na GIST <http://www.gist.pl>, styczeń 2012.
- [31] Casali P., Blay J. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2010; 21, Supplement 5: 98–102.
- [32] Casali P., Jost L., Reichardt P., et al. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2009; 20 (Supplement 4): 64–67.
- [33] Von Mehren M., Benjamin RS., Bui MM., et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Soft Tissue Sarcoma. Version 2.2011.
- [34] Reid R., O'Dwyer P., MacDuff E., et al. Guidelines for the management of gastrointestinal stromal tumours (Gist) in Scotland. *Scottish GIST* 2009.
- [35] AJCC Cancer Staging Handbook, Seventh Edition 2010.
- [36] Kang Y-K., Kim K-M., Sohn T., et al. Clinical Practice Guideline for Accurate Diagnosis and Effective Treatment of Gastrointestinal Stromal Tumor in Korea. *J Korean Med Sci.* 2010; 25(11): 1543-1552.



- [37] Blackstein M., Blay JY., Corless Ch., et al. Gastrointestinal stromal tumours: Consensus statement on diagnosis and treatment. *Can J Gastroenterol.* 2006; 20(3): 157–164.
- [38] Asmis T., Haynes AE., Swallow C., et al. CED-CCO Special Advice Report #17: Imatinib mesylate in the adjuvant treatment of gastrointestinal stromal tumours (GIST) 2010. *Cancer Care Ontario.*
- [39] Rutkowski P. Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego. *Gastroenterologia Kliniczna* 2011; 3, 3: 127–135.
- [40] American Cancer Society 2011. Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST).
- [41] Charakterystyka Produktu Leczniczego Glivec®.
- [42] Agencja Oceny Technologii Medycznych, AOTM [www.aotm.gov.pl](http://www.aotm.gov.pl), styczeń 2012.
- [43] PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, <http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/pbac-psd-Imatinib-july10>, styczeń 2012.
- [44] CEDAC, The Canadian Expert Drug Advisory Committee. [www.cadth.ca](http://www.cadth.ca), styczeń 2012.
- [45] NICE, The National Institute for Health and Clinical Excellence. Imatinib for the adjuvant treatment of gastrointestinal stromal tumours Ta196.
- [46] HAS, Haute Autorité de Santé, [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-05/glivec\\_ct\\_6889.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-05/glivec_ct_6889.pdf), styczeń 2012.
- [47] IQWiG, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de), styczeń 2012.
- [48] SMC, Scottish Medicines Consortium, [http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC\\_Advice/Forthcoming\\_Submissions/imatinib\\_Glivec](http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Forthcoming_Submissions/imatinib_Glivec), styczeń 2012.
- [49] AWMSG, All Wales Medicines Strategy Group, [www.wales.nhs.uk](http://www.wales.nhs.uk), styczeń 2012.
- [50] SBU, Swedish Council on Technology Assessment in Health Care, [www.sbu.se/en](http://www.sbu.se/en), styczeń 2012.
- [51] FDA, United States Food and Drug Administration, [www.fda.gov](http://www.fda.gov), styczeń 2012.
- [52] Streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa Glivec®.
- [53] Charakterystyka Produktu Leczniczego Sutent®.
- [54] Miettinen M., Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: Pathology and prognosis at different sites. *Seminars in Diagnostic Pathology* 2006; 23: 70-83.
- [55] Agencja Oceny Technologii Medycznych. Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) przy wykorzystaniu produktu leczniczego sunitynib (Sutent®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ wrzesień 2010.
- [56] DeMatteo R., Ballman K., Antonescu C., et al. Placebo-Controlled Randomized Trial of Adjuvant Imatinib Mesylate Following the Resection of Localized, Primary Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST). *Lancet.* 2009 March 28; 373(9669): 1097–1104.
- [57] 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.
- [58] 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).
- [59] WSCN, West of Scotland Cancer Network, [www.woscan.scot.nhs.uk](http://www.woscan.scot.nhs.uk), styczeń 2012.
- [60] SIGN, Scottish Intercollegiate Guidelines Network, [www.sign.ac.uk](http://www.sign.ac.uk), styczeń 2012.
- [61] ASCO, American Society of Clinical Oncology, [www.asco.org](http://www.asco.org), styczeń 2012.

- [62] Cancer.Net 2011. Gastrointestinal Stromal Tumor - GIST. <http://www.cancer.net/patient/Cancer+Types/Gastrointestinal+Stromal+Tumor++GIST?sectionTitle=Risk%20Factors>, styczeń 2012.
- [63] NCI, National Cancer Institute, [www.cancer.gov](http://www.cancer.gov), styczeń 2012.
- [64] Program GIST adjuwant (19.03.2012). [Materiał dostarczony przez Zamawiającego].
- [65] Badanie kwestionariuszowe przeprowadzone przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k. w styczniu 2012 roku.
- [66] PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, <http://www.pbs.gov.au/publication/schedule/2011/09/2011-09-01-general-schedule-SOC.pdf>, styczeń 2012.
- [67] PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, <http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/pbac-psd-imatinib-march11>, styczeń 2012.
- [68] PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, <http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/pbac-psd-Imatinib-nov09>, styczeń 2012.
- [69] NICE, The National Institute for Health and Clinical Excellence, <http://guidance.nice.org.uk/TA196/ReviewUpdate>, styczeń 2012.
- [70] SMC, Scottish Medicines Consortium, [http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/imatinib\\_Glivec\\_RESUBMISSION.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/imatinib_Glivec_RESUBMISSION.pdf), styczeń 2012.
- [71] SMC, Scottish Medicines Consortium, [http://www.scottishmedicines.org.uk/files/imatinib\\_Glivec\\_FINAL\\_November\\_2009\\_amended\\_08.01.10\\_for\\_website.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/imatinib_Glivec_FINAL_November_2009_amended_08.01.10_for_website.pdf), styczeń 2012.
- [72] Glivec for the Adjuvant Treatment of GIST. [Materiał dostarczony przez Zamawiającego].
- [73] DeMatteo R, Ballman KV, Antonescu CR, *et al.* Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009; 373: 1079-104.
- [74] Joensuu H, Eriksson M, Hatrman J, *et al.* 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 (supl): aLBA1.
- [75] DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, *et al.* Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg.* 2000 Jan;231(1):51-8.
- [76] Rutkowski P, Nowecki ZI, Michej W, *et al.* Risk criteria and prognostic factors for predicting recurrences after resection of primary gastrointestinal stromal tumor. *Ann Surg Oncol.* 2007 Jul;14(7):2018-27.
- [77] Li J, Gong JF, Wu AW, *et al.* Post-operative imatinib in patients with intermediate or high risk gastrointestinal stromal tumor. *Eur J Surg Oncol* 37, 319-324 (2011).
- [78] <http://www.novartis.com/newsroom/media-releases/en/2012/1579137.shtml>, styczeń 2012.
- [79] A phase III 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.
- [80] Przygotowana przez Centrum HTA Sp. z o.o. sp. k. analiza ekonomiczna pod tytułem „Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Glivec® (imatinib) w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu choroby po całkowitej resekcji nowotworu podścieliska przewodu pokarmowego w warunkach polskich”, Kraków luty 2012 roku.

- [81] Zarządzenie Nr 10/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 15 lutego 2012 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne.
- [82] Zarządzenie Nr 59/2011/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 października 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne.
- [83] 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.

## 11. Spis tabel i schematów

### Spis tabel

Tabela 1. Ocena stopnia złośliwości klinicznej nowotworu u chorych na nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (GIST) według <i>National Institutes of Health</i> [4], [8]. .....	11
Tabela 2. Klasyfikacja nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego według zaawansowania klinicznego TNM [35].	13
Tabela 3. Stopnie zaawansowania nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego według zaawansowania klinicznego TNM [35], [39]. .....	14
Tabela 4. Klasyfikacja molekularna nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego [8], [12]. .....	15
Tabela 5. Ocena ryzyka nawrotu nowotworu u chorych po resekcji pierwotnego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego (GIST) – grupy rokownicze dla GIST o różnych lokalizacjach według klasyfikacji AJCC-NCCN-AFIP * [10], [54].	22
Tabela 6. Czynniki predykcyjne związane z wynikami chirurgicznego usunięcia guza i terapii imatynibem w przypadku leczenia chorych na nowotwór podścieliskowy przewodu pokarmowego [18]. .....	24
Tabela 7. Podsumowanie wytycznych praktyki klinicznej ( <i>practice guidelines</i> ). .....	36
Tabela 8. Kryteria włączenia i kryteria wyłączenia z leczenia adjuwantowego imatynibem [64]. .....	38
Tabela 9. Zestawienie rekomendacji wydanych w krajach europejskich, Kanadzie i Australii w sprawie stosowania imatynibu w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia KIT (CD 117) - dodatknych nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST) - stan na: 25.01.2012. ....	46
Tabela 10. Roczny koszt realizacji proponowanego programu zdrowotnego z perspektywy płatnika publicznego. ....	50

### Spis schematów

Schemat 1. Zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w przypadku chorych na nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego [12], [13]. .....	29
---	----

## 12. Aneks

### 12.1. Charakterystyka Produktu Leczniczego Glivec®

Przedstawione poniżej informacje opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Glivec® (imatinib) firmy Novartis oraz Streszczenia EPAR dla ogółu społeczeństwa [41], [52].

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitor kinazy białkowo-tyrozynowej.

Kod ATC: L01XE01.

Postać farmaceutyczna: kapsułka twarda.

#### Mechanizm działania:

Imatinib 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.

Imatinib 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. Imatinib 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 włókniami mięsakami 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 nie są zdolni połknąć 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) zostaną szczegółowo omówione w Analizie klinicznej opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k.

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Glivec® (imatinib) stosowanego w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia KIT (CD 117) - dodatnich nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST).

---



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/1/01/198/002-006,
- Glivec 100 mg tabletki powlekane: EU/1/01/198/007-008, EU/1/01/198/011-012,
- Glivec 400 mg tabletki powlekane: EU/1/01/198/009-010, EU/1/01/198/013.

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 07.11.2001.

Data przedłużenia pozwolenia: 07.11.2006.

## 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.