



**Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i
perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu
leczniczego Glivec® (imatynib) w leczeniu adjuwantowym dorosłych
pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu choroby po całkowitej resekcji
nowotworu podścieliska przewodu pokarmowego w warunkach
polskich**

Analiza ekonomiczna



Kraków, kwiecień 2012



Ekspertyzę opracowano na zlecenie firmy

Novartis Poland Sp. z o. o.

ul. Marynarska 15

02-674 Warszawa

Adres korespondencyjny

Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k.

Os. Mozarta 1/29

31-232 Kraków

e-mail: centrumhta@centrumhta.com

telefon: 0 607 345 792

Wkład pracy

[Redacted text block]

Konflikt interesów

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Spis treści

Indeks akronimów wykorzystywanych w opracowaniu	5
Kluczowe informacje z analizy	7
Streszczenie	8
1. Cel analizy ekonomicznej	12
2. Problem decyzyjny	13
2.1. Sposób finansowania	14
2.2. Oceniane interwencje	14
2.3. Komparatory	15
2.4. Charakterystyka i wielkość analizowanej populacji	15
2.5. Uwzględnione efekty zdrowotne	19
3. Metody przeprowadzenia analizy ekonomicznej	22
3.1. Strategia analityczna	22
3.2. Perspektywa ekonomiczna	22
3.3. Horyzont czasowy analizy	23
3.4. Technika analityczna	24
3.5. Modelowanie	25
3.6. Ocena wyników zdrowotnych	51
3.7. Ocena kosztów	71
3.8. Dyskontowanie	82
3.9. Metody analizy wrażliwości	83
4. Wyniki analizy ekonomicznej	86
4.1. Wyniki analizy podstawowej	86
4.2. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości	98
4.3. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości i analizy wartości uzyskanych informacji	104
5. Ograniczenia niniejszej analizy	112
6. Walidacja wyników niniejszego opracowania	113
6.1. Walidacja wewnętrzna	113
6.2. Ocena konwergencji wyników niniejszej analizy z wynikami analogicznych porównań ekonomicznych ..	113
6.3. Walidacja zewnętrzna	122
7. Dyskusja	125
8. Wnioski końcowe	129
9. Bibliografia	130
10. Spis tabel	137
11. Spis rysunków	139
12. Spis wykresów	140
13. Aneks	141
13.1. Metody przeprowadzenia i wyniki badania kwestionariuszowego	141
13.2. Przegląd systematyczny medycznych baz danych	205

13.3. Śmiertelność analizowanych pacjentów	241
13.4. Technika analityczna - szczegóły	246

Indeks akronimów wykorzystywanych w opracowaniu

Akronim	Interpretacja (pełna nazwa)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
ARR	ang. <i>Absolute risk reduction</i> ; Bezwzględna redukcja ryzyka
CEAR	ang. <i>Cost-Effectiveness Analysis Registry</i> ; Rejestr analiz kosztów-efektywności
CER	ang. <i>Cost-Effectiveness Ratio / Average Cost-Effectiveness Ratio</i> ; Iloraz kosztów-efektywności
CI	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
CUA	ang. <i>Cost-Utility Analysis</i> ; Analiza kosztów-żyteczności
CUR	ang. <i>Cost-Utility Ratio/ Average Cost-Utility Ratio</i> ; Iloraz kosztów-żyteczności
EBM	ang. <i>Evidence-Based Medicine</i> ; Medycyna oparta na dowodach naukowych
EVPI	ang. <i>Expected value of perfect information</i> ; Oczekiwana wartość perfekcyjnej informacji
GIST	ang. <i>Gastrointestinal Stromal Tumor</i> ; Nowotwór podścieliska przewodu pokarmowego
HR	ang. <i>Hazard ratio</i> ; Względny hazard
ICER	ang. <i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i> ; Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności
ICUR	ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i> ; Inkrementalny współczynnik kosztów-żyteczności
INMB	ang. <i>Incremental Net Monetary Benefit</i> ; Inkrementalny współczynnik korzyści monetarnej netto
ITT	ang. <i>Intention to Treat</i> ; Analiza zgodna z intencją leczenia
LCI	ang. <i>lower confidence interval</i> ; Dolna granica przedziału ufności

Akronim	Interpretacja (pełna nazwa)
LY	ang. <i>Life Years</i> ; Lata życia
LYG	ang. <i>Life Years Gained</i> ; Zyskane lata życia
NMB	ang. <i>Net Monetary Benefit</i> ; Współczynnik korzyści monetarnej netto
OTC	ang. <i>over-the-counter</i> ; Preparaty sprzedawane bez recepty
PICO	ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome</i> ; Populacja, interwencja, porównanie, wynik
PKB	Produkt Krajowy Brutto
PP	Analiza <i>per protocol</i> ; Analiza zgodna z protokołem leczenia
QALY	ang. <i>Quality-Adjusted Life Years</i> ; Lata życia skorygowane o jakość, lata życia w pełnym zdrowiu
QALYG	ang. <i>Quality-Adjusted Life Years Gained</i> ; Zyskane lata życia skorygowane o jakość, zyskane lata życia w pełnym zdrowiu
RB	ang. <i>Relative Benefit</i> ; Względna korzyść
RD	ang. <i>Risk Difference</i> ; Różnica w ryzyku
RR	ang. <i>Relative Risk, Risk Ratio, Risk Reduction</i> ; Ryzyko względne, redukcja ryzyka
SE	ang. <i>standard error</i> ; Błąd standardowy średniej
UCI	ang. <i>upper confidence interval</i> ; Górna granica przedziału ufności
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia

Kluczowe informacje z analizy

[Redacted text block 1]

[Redacted text block 2]

[Redacted text block 3]

[Redacted text block 4]

[Redacted text block 5]

[Redacted text block 6]

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 1]

[Redacted text block 2]

[Redacted text block 3]

[Redacted text block 4]

[Redacted text block 5]

[Redacted text block 6]

[Redacted text block 7]

[Redacted text block 8]

[Redacted text block 9]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

1. Cel analizy ekonomicznej

[Redacted text block]

[Redacted text block]

2. Problem decyzyjny

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Przeprowadzona analiza ekonomiczna zgodna jest z Wytycznymi AOTM dla przeprowadzenia ocen technologii lekowych [1] oraz spełnia minimalne wymagania Ministra Zdrowia przedstawione w [66].

2.1. Sposób finansowania

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

2.2. Oceniane interwencje

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

2.3. Komparatory

W ramach niniejszej analizy ekonomicznej do grona komparatorów dla ocenianej technologii lekowej zakwalifikowano obserwację pacjenta z analizowanej populacji (brak leczenia adjuwantowego / naturalny przebieg choroby).

Wyboru komparatora dokonano na podstawie istniejącej praktyki klinicznej określonej na podstawie wyników badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród sześciu ekspertów klinicznych (por. rozdział 13.1.) oraz w oparciu o przegląd zarejestrowanych wskazań do stosowania leków potencjalnie stanowiących komparatory dla ocenianej technologii lekowej oraz przy uwzględnieniu polskich i światowych wytycznych dla postępowania klinicznego wśród pacjentów z nowotworem podścieliska przewodu pokarmowego [88].

Szczegóły dotyczące wyboru komparatorów przedstawiono w przeprowadzonej przez Centrum HTA Sp. z o.o. sp. k. Analizie problemu decyzyjnego [88].

2.4. Charakterystyka i wielkość analizowanej populacji

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted Table]

[Redacted Table]

[Redacted Line]

[Redacted Line]

[Redacted Line]

[Redacted Line]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]		
	[REDACTED]	[REDACTED]	[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 text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

3. Metody przeprowadzenia analizy ekonomicznej

3.1. Strategia analityczna

Strategia analityczna niniejszego opracowania uwzględnia wykonanie analizy ekonomicznej w oparciu o przeprowadzony *de novo* przegląd systematyczny medycznych baz danych w celu określenia efektywności analizowanej interwencji.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych przygotowanego przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k. [48].

W ramach analizy efektywności klinicznej, po przeprowadzeniu przeglądu systematycznego medycznych baz danych zakwalifikowano do analizy wybrane doniesienia naukowe, biorąc pod uwagę ich tematykę i wiarygodność, po czym zestawiono wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa dla poszczególnych procedur medycznych.

Ocena wiarygodności danych klinicznych została przeprowadzona zgodnie z zasadami Medycyny Opartej na Dowodach Naukowych (ang. *Evidence-Based Medicine*; EBM) [4].

W niniejszej analizie wykorzystano ogólnie akceptowalne metody biostatystyczne i epidemiologiczne.

Przy wyborze metod biostatystycznych i epidemiologicznych wykorzystanych w niniejszym opracowaniu uwzględniono referencyjne publikacje naukowe oraz opracowania książkowe: [1], [2], [3], [4], [5], [6], [7], [8], [9], [10], [11], [12], [13], [14], [15], [16], [17], [18], [19], [20], [21], [22], [23], [24], [25], [26], [27], [32], [33], [66].

Na uwagę zasługuje, że niniejsza analiza ekonomiczna przeprowadzona została zgodnie z Wytycznymi dla przeprowadzenia ocen technologii lekowych określonych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych [1] oraz przy uwzględnieniu minimalnych wymagań stawianych ocenom technologii medycznych określonych przez Ministra Zdrowia [66].

3.2. Perspektywa ekonomiczna

Zgodnie z Wytycznymi dla przeprowadzania ocen technologii medycznych, podstawową perspektywą ekonomiczną analizy ekonomicznej jest perspektywa rozszerzona płatnika za świadczenia medyczne (płatnik publiczny – Narodowy Fundusz Zdrowia i pacjent) [1].

W ramach niniejszego opracowania uwzględniono koszty istotne z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne (Narodowy Fundusz Zdrowia i pacjent).

W ramach analizy przedstawiono również wyniki z perspektywy Podmiotu zobowiązanego do finansowania ocenianej technologii lekowej ze środków publicznych (płatnika publicznego, Narodowego Funduszu Zdrowia) [66].

3.3. Horyzont czasowy analizy

Skuteczność kliniczna ocenianej interwencji została oceniana w ramach badań klinicznych podczas kilkuletnich obserwacji [48].

Wykazano, że stosowanie imatynibu w analizowanym wskazaniu istotnie redukuje prawdopodobieństwo wystąpienia nawrotu choroby w odniesieniu do placebo. Co więcej opierając się na źródłach o niższej wiarygodności wykazano wpływ zastosowania ocenianej technologii lekowej zamiast placebo na przeżycie ogólne analizowanych pacjentów [48].

W ramach niniejszej analizy ekonomicznej wykorzystano wyniki badania klinicznego NCI ACOSOG Z9001 dotyczące wyłącznie pacjentów z grupy wysokiego ryzyka wystąpienia nawrotu choroby nowotworowej [49].

W ramach wspomnianego badania nie wykazano istotnego wpływu zastosowania ocenianej technologii lekowej na przeżycie całkowite [49]. Mając na uwadze przedstawioną w rozdziale 2.5. argumentację dotyczącą pośredniego wpływu ocenianej technologii lekowej na przeżycie ogólne pacjentów z analizowanej populacji przy dłuższych okresach obserwacji w ramach niniejszej analizy uwzględniono ten efekt.

Tym samym przy zakładanym pośrednim wpływie ocenianej technologii lekowej na przeżycie ogólne horyzont czasowy analizy został ustalony na poziomie czasu trwania życia pacjentów z analizowanej populacji.

W ramach analizy wrażliwości testowano wpływ skrócenia horyzontu czasowego analizy do 5 lat (w przybliżeniu maksymalny okres obserwacji w ramach oceny przeżycia bez nawrotu wśród pacjentów z grup wysokiego ryzyka włączonych do badania [49]).

Mając na uwadze prawdopodobne różnice w wysokości kosztu za leki refundowane wynikające z różnej wysokości marży hurtowej w latach 2012 – 2014 [46] w ramach niniejszej analizy ekonomicznej ustalono punkt rozpoczęcia finansowania ocenianej technologii lekowej ze środków publicznych.

Punkt początkowy analizy obejmuje moment rozszerzenia zakresu wskazań do stosowania imatynibu w ramach programu lekowego o kodzie 03.0000.054.02 (Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego) i zastosowanie pierwszej dawki imatynibu w leczeniu adjuwantowym pacjentów z grupy badanej lub rozpoczęcie obserwacji wśród pacjentów z grupy kontrolnej.

Punkt początkowy analizy został ustalony na pierwszy dzień lipca 2012 roku - jest to realny okres rozpoczęcia finansowania ocenianej technologii lekowej ze środków publicznych.

3.4. Technika analityczna

W ramach przeglądu systematycznego badań klinicznych [48] wykazano istotne różnice w skuteczności klinicznej i bezpieczeństwie stosowania imatynibu w leczeniu adjuwantowym wśród pacjentów z analizowanej populacji w odniesieniu do placebo.

Zaistniały więc warunki do przeprowadzenia analizy kosztów-efektywności dla stosowania produktu Glivec® w analizowanym wskazaniu w odniesieniu do obserwacji (naturalnego przebiegu choroby).

Przeprowadzono analizę kosztów-efektywności uwzględniającą lata życia, jako miarę korzyści zdrowotnych wynikających z zastosowania ocenianej technologii lekowej oraz analizę kosztów-użyteczności pozwalającą uwzględnić wpływ ocenianej technologii lekowej zarówno na przeżywalność ogólną jak i na jakość życia pacjentów z analizowanej populacji.

Przeprowadzenie analizy kosztów-użyteczności dodatkowo zgodne jest z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie powinny spełniać analizy zawarte we wniosku o objęcie refundacją [66].

Przeprowadzono deterministyczną i probabilistyczną analizę. Wyniki przedstawiono pod postacią inkrementalnego współczynnika kosztów-efektywności (ICER; inkrementalny koszt uzyskania roku życia) oraz inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności (ICUR; inkrementalny koszt uzyskania roku życia skorygowanego o jakość – QALY).

Dodatkowo, mając na uwadze, iż różnice w skuteczności klinicznej porównywanych interwencji mogą nie być istotne (teoretycznie różnica w efektach pomiędzy interwencjami może wynieść 0), w ramach niniejszej analizy przeprowadzono również estymację współczynnika korzyści monetarnej netto (NMB) oraz inkrementalnego współczynnika korzyści monetarnej netto (INMB).

Powyższe wartości wykorzystano w ramach analizy wartości uzyskanych informacji (ang. *value of information*) pozwalającej przeprowadzić optymalizację alokacji zasobów wśród pacjentów z analizowanej populacji (por. rozdział 13.4.1.).

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości oceniono również prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia, że poszczególne interwencje są optymalne pod względem kosztowej-efektywności lub kosztowej-użyteczności przy zakładanej skłonności do zapłaty za dodatkową jednostkę efektu klinicznego z zakresu od 0 do 240 000 PLN (wygenerowano krzywe akceptowalności kosztów-efektywności).

Wnioskowanie z niniejszej analizy przeprowadzono z uwzględnieniem progu kosztowej-użyteczności (maksymalny koszt uzyskania roku życia skorygowanego o jakość określający skłonność Regulatora do zapłaty za uzyskane efekty kliniczne) ustalonego na poziomie 99 543 PLN (trzykrotność Produktu Krajowego Brutto na jednego mieszkańca określonego w ramach Obwieszczenia Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z 31 października 2011 roku; por. rozdział 13.4.1.) [3], [46], [66], [83].

3.5. Modelowanie

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[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 containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

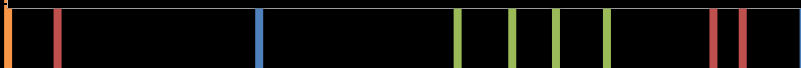
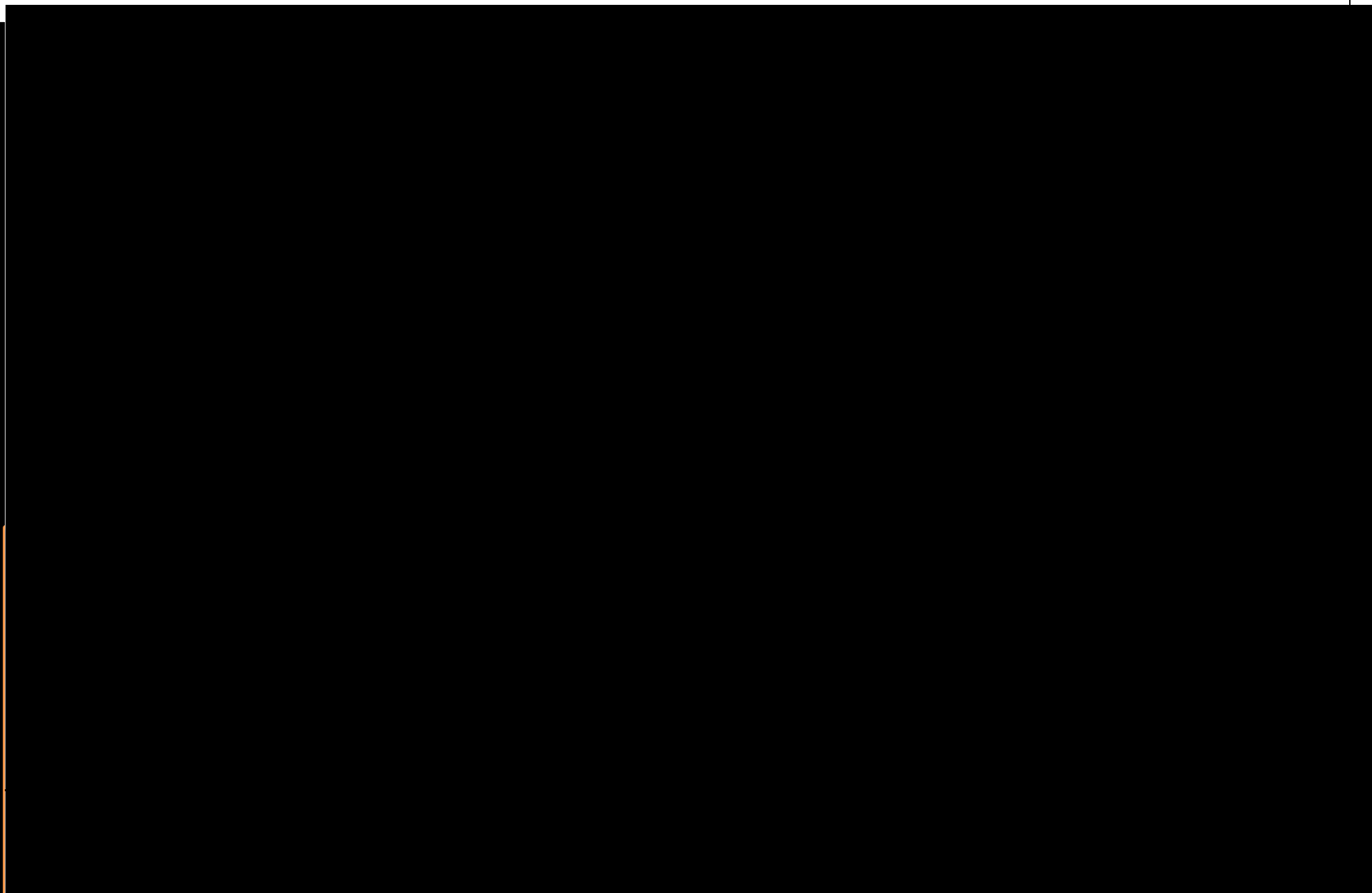
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

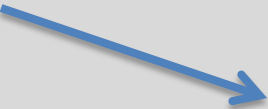
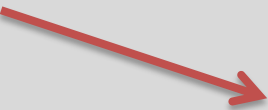

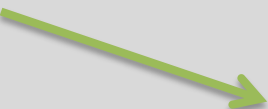

[Redacted text block]





[Redacted text]

[Redacted text]

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

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[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 header text]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]				[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]					[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]				[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]				[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]				[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]				[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

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

[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		

[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]							
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	

[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]							
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]							
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]							
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]							
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]				[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]				[REDACTED]	
[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	

[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]								

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[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]

3.6. Ocena wyników zdrowotnych

3.6.1. Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania imatynibu w leczeniu adjuwantowym w odniesieniu do placebo

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych przygotowanego przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k. [48].

Szczegółowe informacje dotyczące efektywności eksperymentalnej stosowania imatynibu w analizowanym wskazaniu przedstawiono w przeprowadzonym przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k. przeglądzie systematycznym [48].

Niniejszą analizę ekonomiczną przeprowadzono na podstawie wyników badania klinicznego ACOSOG Z9001 / STI57BUS89 [49]. Uwzględniono efekty zdrowotne wyłącznie wśród pacjentów z grupy wysokiego ryzyka nawrotu choroby według klasyfikacji AJCC-NCCN-AFIP [91], [92].

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono wyniki badania SSG XVIII/A1 [50], [84] porównującego efektywność kliniczną stosowania imatynibu przez 3 lata w analizowanym wskazaniu w odniesieniu do jego podawania przez jeden rok.

Ocenę przeżycia wolnego od nawrotu choroby w przypadku zastosowania imatynibu w leczeniu adjuwantowym wśród pacjentów z analizowanej populacji dokonano w ramach dwóch wariantów: podstawowego opartego na przeprowadzonej analizie przeżycia metodą tablicy trwania życia (ang. *life table method*) [28], [29] oraz alternatywnego, uwzględniającego funkcje przeżycia Weibull'a [30], [31] dopasowane do estymatorów przeżycia przedstawionych w badaniu [49].

Bezpieczeństwo stosowania porównywanych interwencji określono metodą tablicy trwania życia (ang. *life table method*) [28], [29] na podstawie informacji określających liczbę pacjentów, u których w trakcie leczenia adjuwantowego wystąpiły działania niepożądane w stopniu 3 lub wyższym oraz liczby pacjentów odciętych (ang. *censored*) z dalszej obserwacji w trakcie podawania imatynibu lub placebo w ramach badania [49].

3.6.1.1. Przeżycie wolne od nawrotu w przypadku zastosowania porównywanych interwencji

Wyniki badania ACOSOG Z9001 / STI57BUS89 [49] w zakresie oceny przeżywalności bez nawrotu pacjentów z grupy wysokiego ryzyka przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Estymatory Kaplan-Meier przeżycia bez nawrotu choroby [49].

Miesiąc od randomizacji	Przeżycie bez nawrotu lub zgonu przed nawrotem (0 w obydwu)					
	Leczenie adjuwantowe przez 1 rok imatynibem			Obserwacja		
	Średnia	95% LCI	95% UCI	Średnia	95% LCI	95% UCI
6	98,7%	96,1%	100,0%	77,9%	68,0%	87,8%
12	98,7%	96,1%	100,0%	56,1%	43,8%	68,5%
18	96,7%	92,1%	100,0%	43,9%	30,9%	56,9%
24	79,9%	67,1%	92,8%	41,5%	28,3%	54,6%
30	61,0%	41,4%	80,6%	28,7%	13,5%	43,9%
36	39,5%	16,0%	63,0%	28,7%	13,5%	43,9%
42	39,5%	16,0%	63,0%	14,4%	0,0%	35,7%
48	0,0%	-	-	14,4%	0,0%	35,7%
54	0,0%	-	-	14,4%	0,0%	35,7%

Porównanie 95% przedziałów ufności dla estymatorów przeżycia przedstawionych w tabeli powyżej sugeruje, że istotne różnice pomiędzy imatynibem a placebo dotyczą okresu do 24. miesiąca od momentu randomizacji. Sugeruje to utrzymywanie się efektów zdrowotnych stosowania imatynibu przez dodatkowy rok od zakończenia planowanego okresu jego podawania.

W celu sprawdzenia przedstawionej tezy przeprowadzono analizę przeżycia bez nawrotu wśród pacjentów z analizowanej populacji z wykorzystaniem innej metody analitycznej – tablicy trwania życia (ang. *life table method*) [28], [29].

Na podstawie krzywej Kaplan-Meier określającej przeżycie bez nawrotu wśród pacjentów z grupy wysokiego ryzyka włączonych do badania klinicznego ACOSOG Z9001 / STI57BUS89 [49] określono

liczbę pacjentów z analizowanym zdarzeniem (nawrót choroby lub zgon jeżeli wystąpił przed nawrotem choroby) oraz liczbę pacjentów odciętych (ang. *censored*) w poszczególnych interwałach czasowych okresu obserwacji wspomnianego badania.

Wyekstrahowane dane przy uwzględnieniu pacjentów narażonych na ryzyko wystąpienia nawrotu w poszczególnych interwałach czasowych wykorzystano do określenia współczynników zagrożenia wystąpienia nawrotu choroby w poszczególnych interwałach (ang. *hazard rate*). W tym celu wykorzystano metodę tablicy trwania życia (ang. *life table method*) szczegółowo opisaną w następujących pozycjach referencyjnych [28], [29].

Wyniki ekstrakcji oraz estymowane współczynniki zagrożenia wystąpienia nawrotu choroby przedstawiono w tabeli poniżej.

Na uwagę zasługuje, że w ramach niniejszej analizy wykorzystano wyniki zdrowotne wśród pacjentów z populacji zgodnej z intencją leczenia (ITT) badania ACOSOG Z9001 / STI57BUS89 [49]. Co więcej, wśród analizowanych pacjentów nie wystąpił zgon przed nawrotem choroby, więc przedstawione oszacowania dotyczą wyłącznie wystąpienia nawrotu choroby nowotworowej wśród analizowanych pacjentów [49].

Tabela 7. Przeżycie wolne od nawrotu choroby – wariant podstawowy.

Nr okresu	Początek interwału (miesiąc)	Liczba pacjentów narażonych na ryzyko		Liczba obserwacji odciętych		Liczba zdarzeń (nawrót GIST)		Współczynnik zagrożenia w okresie (Hazard Rate)*		SE (Hazard Rate)*		Wartość p**
		Imatynib	Placebo	Imatynib	Placebo	Imatynib	Placebo	Imatynib	Placebo	Imatynib	Placebo	
1	0	84	81	31	24	1	26	0,0147	0,4643	0,0147	0,0886	<0,0001
2	12	53	30	10	5	1	7	0,0211	0,2917	0,0211	0,1091	0,0148
3	18	42	19	11	6	6	2	0,1791	0,1333	0,0728	0,0941	0,7004
4	24	25	12	14	6	7	3	0,4828	0,4000	0,1771	0,2263	0,7733
5***	36	3	3	2	1	1	1	0,6667	0,5000	0,6285	0,4841	0,8336
Suma zdarzeń****		-	-	68	42	16	39	-	-	-	-	-

* szczegóły dotyczące estymacji wskazanych wartości przedstawiono w zakładce „RFS” modelu decyzyjnego dołączonego do niniejszego opracowania.

**określa istotność statystyczną różnicy pomiędzy grupami: imatynib vs. placebo.

*** informacje ze wskazanego okresu nie zostały uwzględnione w modelowaniu ze względu na niską wiarygodność wynikającą z niskiej liczby pacjentów analizowanych w tym okresie (po 3 pacjentów w każdej grupie).

****określona suma zdarzeń zgodna jest z informacjami przedstawionymi w raporcie z badania ACOSOG Z9001 / STI57BUS89 [49].

Przeprowadzona analiza przeżycia bez nawrotu choroby wykazała, że istotne różnice w częstotliwości występowania analizowanego zdarzenia pomiędzy stosowaniem imatynibu w leczeniu adjuwantowym przez jeden rok od zabiegu całkowitej resekcji nowotworu a podawaniem placebo dotyczą okresu 18 miesięcy od momentu randomizacji. Przez 6 dodatkowych miesięcy po zakończeniu leczenia adjuwantowego imatynibem wśród pacjentów z analizowanej populacji obserwowane jest niższe ryzyko wystąpienia nawrotu choroby (obserwowany jest dodatkowy okres ochrony przed nawrotem choroby).

W celu potwierdzenia tych obserwacji przeprowadzono porównania istotności statystycznej różnic w wysokości analizowanych współczynników zagrożenia wystąpienia nawrotu choroby pomiędzy poszczególnymi interwałami czasowymi w porównywanych grupach (por. tabela poniżej).

Tabela 8. Ocena istotności zmian we współczynnikach zagrożenia wystąpienia nawrotu pomiędzy poszczególnymi interwałami czasowymi.

Porównanie okresów	Wartość p dla porównania <u>rocznych</u> współczynników zagrożenia wystąpienia nawrotem	
	Imatynib	Placebo
1 vs 2	0,5390	0,6131
2 vs 3	0,0371	0,2716
3 vs 1	0,0190	0,3419
1 vs 4	0,0084	0,7913
2 vs 4	0,0155	0,5597
3 vs 4	0,5870	0,6505

Z przeprowadzonej analizy wynika, iż współczynniki zagrożenia wystąpienia nawrotu choroby w grupie imatynibu w okresach: 1. (do 12 miesiąca) i 2. (od 12. do 18. miesiąca) są istotnie różne od wartości oszacowanych dla pozostałych okresów.

Tym samym potwierdzono obserwacje poczynione na podstawie oceny estymatorów przeżycia bez nawrotu przedstawionych na początku niniejszego rozdziału, ale tylko dla okresu 6 miesięcy od momentu zakończenia planowanego okresu stosowania imatynibu w analizowanym wskazaniu.

Mając powyższe na uwadze a także możliwość wystąpienia błędu systematycznego związanego ze stosunkowo niewielką liczbą pacjentów z grup wysokiego ryzyka poddawanych obserwacji w ramach

badania ACOSOG Z9001 / STI57BUS89 [49] w niniejszej analizie wykorzystano wszystkie określone powyżej wartości współczynników zagrożenia wystąpienia nawrotu, tj. niezależnie od wyników oceny statystycznej różnic pomiędzy grupami dla okresu do 36. miesiąca wykorzystano wartości przedstawione w Tabeli 7.

Przyjęte założenie należy traktować jako konserwatywne gdyż wykorzystane średnie wartości współczynników zagrożenia wystąpienia nawrotu w grupie imatynibu dla okresu powyżej 24 miesiąca są wyższe od tych określonych w grupie placebo, przy czym różnice te nie są istotne statystycznie (0,1791 vs. 0,1333 oraz 0,4828 vs 0,4000, dla odpowiednio okresów 3. i 4.).

Co więcej w ramach analizy podstawowej przy ocenie skuteczności stosowania imatynibu przez jeden rok w leczeniu adjuwantowym w odniesieniu do obserwacji wykorzystano wyniki określone metodą tablicy trwania życia (Tabela 7.), co również stanowi konserwatywne rozwiązanie w odniesieniu do przeżywalności wolnej od nawrotu określonej metodą Kaplan-Meier (Tabela 6.).

W ramach wariantu alternatywnego przy inter- i ekstrapolacji wyników oceny przeżycia bez nawrotu pacjentów z grupy wysokiego ryzyka włączonych do badania ACOSOG Z9001 / STI57BUS89 [49] wykorzystano funkcje Weibull'a [30], [31] dopasowane do estymatorów przeżycia Kaplan-Meier (Tabela 6.).

Dopasowanie przeprowadzono z wykorzystaniem regresji ważonej uwzględniającej odwrotność wariancji poszczególnych estymatorów przeżycia jako wagę poszczególnych pomiarów.

Dopasowano funkcję o następującej postaci: $S(t) = \exp(-scale \cdot t^{shape})$, gdzie $S(t)$ to przeżycie wolne od nawrotu w czasie t , a $scale$ i $shape$ to parametry dopasowanej funkcji przeżycia.

Wyniki dopasowania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Przeżycie wolne od nawrotu choroby – wariant alternatywny.

Grupa	Parametr	Średnia	SD	95% LCI	95% UCI	Kowariancja	R ²
Imatynib, 1 rok	Ln(<i>scale</i>)	-10,1380	1,4566	-13,8824	-6,3937	-0,6558	0,8735
	<i>Shape</i>	2,6933	0,4583	1,5152	3,8714		
Obserwacja	Ln(<i>scale</i>)	-2,9038	0,2426	-3,5274	-2,2801	-0,0192	0,9620
	<i>Shape</i>	0,9058	0,0805	0,6990	1,1126		

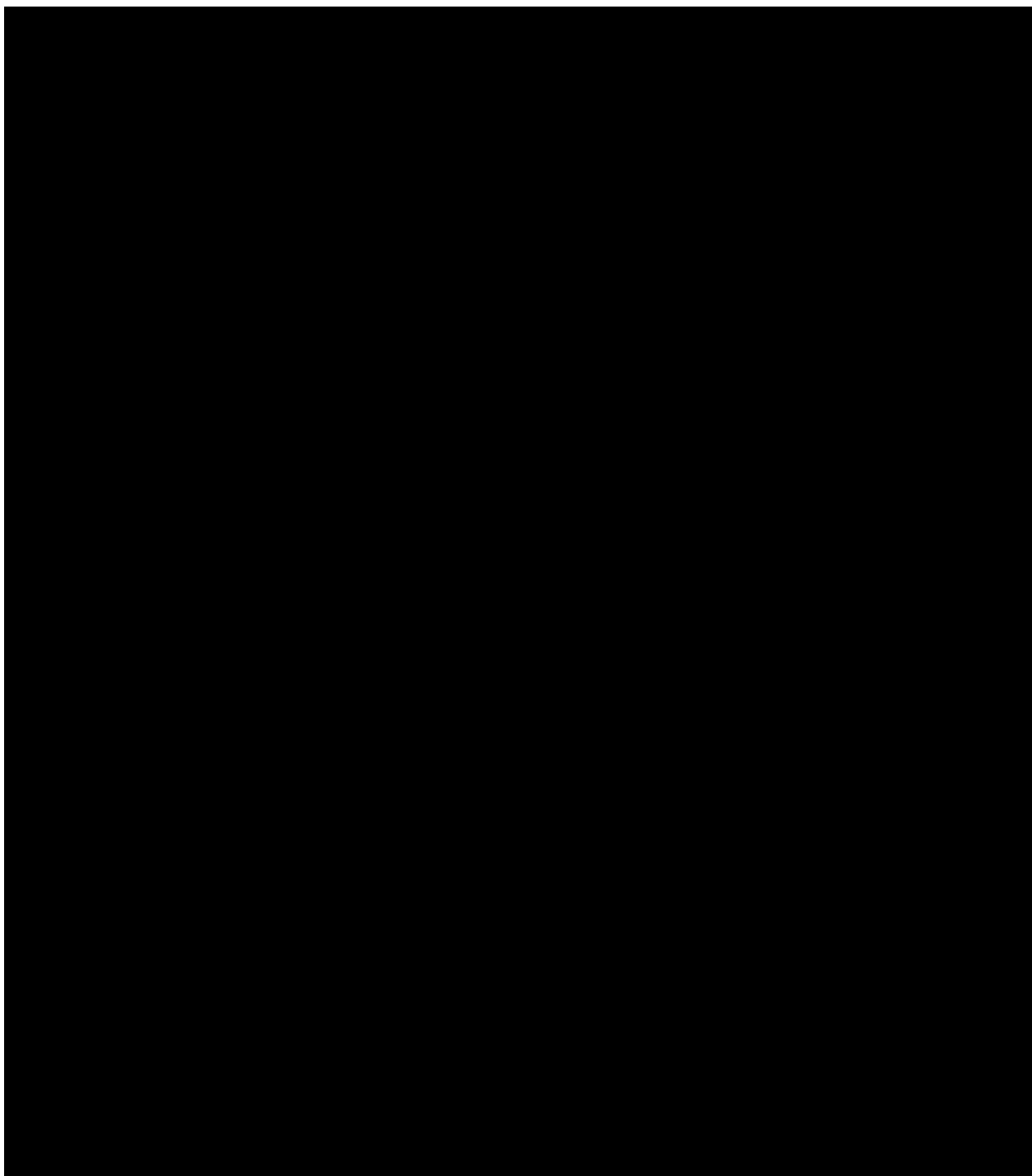
Przeprowadzone dopasowanie w zadowalającym stopniu odzwierciedla estymatory przeżycia określone w badaniu [49]. Zgodnie z informacjami przedstawionymi powyżej dopasowane funkcje odpowiadają za co najmniej 87% zmienności estymatorów przeżycia.

Mając na uwadze, iż przeprowadzona regresja ważona nie uwzględniała indywidualnych danych pacjentów włączonych do badania [49] tylko została przeprowadzona na podstawie estymatorów przeżycia Kaplan-Meier przedstawione dopasowanie uwzględniono w analizie wrażliwości.

Co więcej założono, że powyżej 36 miesięcy nie będą obserwowane różnice pomiędzy określonymi funkcjami przeżycia (powyżej 36 miesięcy okresu obserwacji badania ACOSOG Z9001 / STI57BUS89 [49] analizie poddawano tylko po 3 pacjentów w każdej grupie).

Modelowane przeżycie bez nawrotu choroby zostało przedstawione na wykresie poniżej.

Wszystkie obliczenia przedstawione w niniejszym rozdziale zostały przedstawione w zakładce „RFS” modelu decyzyjnego dołączonego do niniejszego opracowania.



Miesiąc

Wykres 1. Porównanie wykorzystanych w niniejszym opracowaniu wariantów oceny przeżycia bez nawrotu (A-wariant podstawowy, B – wariant alternatywny) z estymatorami przeżycia przedstawionymi w badaniu [49].

Przy ocenie skuteczności klinicznej stosowania imatynibu w analizowanym wskazaniu przez 3 lata przeprowadzono modelowanie z uwzględnieniem dwóch podejść analitycznych:

- ekstrapolacji wyników badania klinicznego badania ACOSOG Z9001 / STI57BUS89 [49] (wariant analizy podstawowej) oraz
- uwzględnienia wyników badania otwartego SSG XVIII/A1 [84].

Brak wykorzystania wyników badania SSG XVIII/A1 [84] w ramach analizy podstawowej uzasadniono:

- uwzględnieniem nieodpowiadającej potrzebom niniejszego opracowania interwencji referencyjnej (kontrolę w badaniu SSG XVIII/A1 [84] stanowiło podawanie imatynibu przez 1 rok; brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego [48] praktycznie uniemożliwia wiarygodne wykorzystanie wyników wspomnianego badania do oceny zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych leczenia adjuwantowego imatynibem wymagającego obserwacji jako komparatora),
- ograniczenia badania (m.in. brak zaślepienia [48]) oraz
- odmienną populację pacjentów uwzględniającą większość pacjentów z grupy wysokiego ryzyka ale przy uwzględnieniu istotnie różnej klasyfikacji (NIH zamiast AJCC-NCCN-AFIP; por. [48], [88]).

Mając powyższe na uwadze w ramach analizy podstawowej przedstawione w Tabela 7. współczynniki zagrożenia wystąpienia nawrotem wykorzystano zarówno do oceny prawdopodobieństwa wystąpienia nawrotu choroby przy podawaniu imatynibu w leczeniu adjuwantowym przez jeden rok, jak i przy ocenie przeżycia wolnego od nawrotu w przypadku leczenia adjuwantowego przez 3 lata.

Założono, że wartość raportowana dla pierwszego roku będzie dotyczyć okresu podawania analizowanej substancji czynnej (1 rok lub 3 lata). Współczynniki zagrożenia wystąpienia nawrotu dla kolejnych okresów będą takie same w grupie imatynibu podawanego przez 3 lata, przesunięciu ulegnie wyłącznie okres ich występowania (np. z okresu 12 – 18 miesięcy w grupie imatynibu podawanego przez rok do okresu 36 – 42 miesięcy w grupie imatynibu podawanego przez 3 lata itd.).

Przedstawiona powyżej ekstrapolacja zakłada, że częstotliwość występowania nawrotu choroby podczas stosowania imatynibu w leczeniu adjuwantowym nie zależy od czasu jaki upłynął do zabiegu radykalnej resekcji nowotworu podścieliska przewodu pokarmowego.

W celu oceny zasadności przyjętego założenia oceniono istotność statystyczną różnicy w rocznych współczynnikach zagrożenia wystąpienia nawrotem choroby w ramach badania SSG XVIII/A1 [84].

W tym celu na podstawie uzyskanych od Podmiotu odpowiedzialnego informacji na temat liczby zdarzeń oraz liczby pacjentów narażonych na analizowane zdarzenia w poszczególnych latach horyzontu obserwacji badania SSG XVIII/A1 [84] określono współczynniki zagrożenia wystąpienia nawrotu (por. tabela poniżej).

Tabela 10. Przeżycie wolne od nawrotu choroby na podstawie wyników badania [84].

Początek interwału (miesiąc)	Liczba pacjentów narażonych na ryzyko		Liczba obserwacji odciętych		Liczba zdarzeń (nawrót GIST)		Współczynnik zagrożenia w okresie (<i>Hazard Rate</i>)*		SE(<i>Hazard Rate</i>)*		Wartość p**
	Imatynib	Placebo	Imatynib	Placebo	Imatynib	Placebo	Imatynib	Placebo	Imatynib	Placebo	
0	199	198	12	6	10	8	0,0532	0,0419	0,0168	0,0148	0,6138
12	177	184	6	2	34	9	0,2166	0,0504	0,0369	0,0168	<0,0001
24	137	173	24	33	25	7	0,2222	0,0458	0,0442	0,0173	0,0002
36	88	133	31	41	8	10	0,1168	0,0930	0,0412	0,0294	0,6387
48	49	82	20	32	2	11	0,0526	0,1818	0,0372	0,0546	0,0505
60	27	39	17	28	0	3	0,0000	0,1277	-	0,0736	-
72	10	8	10	8	0	0	0,0000	0,0000	-	-	-

* szczegóły dotyczące estymacji wskazanych wartości przedstawiono w zakładce „RFS” modelu decyzyjnego dołączonego do niniejszego opracowania; wykorzystano metodę tablicy trwania życia (ang. *life table method*) szczegółowo opisaną w następujących pozycjach referencyjnych [28], [29]

Przeprowadzona ocena statystyczna wyników badania [84] potwierdziła, że różnice w częstotliwości nawrotu dotyczą tylko okresu stosowania imatynibu.

Zarówno rodzaj badania (otwarte; pacjent miał świadomość zakończenia stosowania leczenia adjuwantowego) jak i brak danych dla półrocznych interwałów uniemożliwia potwierdzenie obecności półrocznego etapu manifestacji skuteczności klinicznej po zakończeniu leczenia adjuwantowego imatynibem na podstawie wyników badania [84].

Na podstawie przedstawionych informacji oceniono istotność różnic w częstotliwości występowania nawrotu choroby każdego roku podczas stosowania imatynibu. Wyniki oceny statystycznej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Ocena istotności różnic w częstotliwości występowania nawrotu choroby w trakcie leczenia adjuwantowego imatynibem. Na podstawie wyników badania [84].

Porównywane okresy	Istotność statystyczna dla różnicy w rocznych współczynnikach zagrożenia wystąpienia nawrotu
Imatynib, 1 rok (1. rok) vs Imatynib, 3 lata (1. rok)	0,6138
Imatynib, 1 rok (1. rok) vs Imatynib, 3 lata (1. rok)	0,9072
Imatynib, 1 rok (1. rok) vs Imatynib, 3 lata (3. rok)	0,7577
Imatynib, 3 lata (1. rok) vs Imatynib, 3 lata (2. rok)	0,7031
Imatynib, 3 lata (1. rok) vs Imatynib, 3 lata (3. rok)	0,8651
Imatynib, 3 lata (2. rok) vs Imatynib, 3 lata (3. rok)	0,8464

Przeprowadzona ocena statystyczna wyników badania [84] potwierdziła zasadność przyjętych w analizie założeń - niezależnie od okresu od zabiegu resekcji nowotworu częstotliwość występowania nawrotu choroby podczas leczenia adjuwantowego imatynibem jest taka sama.

Co więcej przeprowadzono porównanie mające na celu ocenę czy częstotliwość występowania nawrotu podczas stosowania imatynibu przyjęta w niniejszym opracowaniu (na podstawie [49]) istotnie różni się od wyników badania [84] (por. tabela poniżej).

Tabela 12. Ocena istotności różnic w częstotliwości występowania nawrotu choroby w trakcie leczenia adjuwantowego imatynibem pomiędzy wynikami badania [49] a wynikami badania [84].

Porównywane okresy	Istotność statystyczna dla różnicy w rocznych współczynnikach zagrożenia wystąpienia nawrotu
Wartość podstawowa [49] vs Imatynib, 3 lata (1. rok) [84]	0,0849
Wartość podstawowa [49] vs Imatynib, 3 lata (1. rok) [84]	0,1928
Wartość podstawowa [49] vs Imatynib, 3 lata (2. rok) [84]	0,1097
Wartość podstawowa [49] vs Imatynib, 3 lata (3. rok) [84]	0,1714

Przeprowadzona ocena statystyczna wyników badania [84] potwierdziła zasadność przyjętych w analizie założeń - niezależnie od wykorzystanych informacji klinicznych (badanie [49] zgodne z proponowanym programem lekowym lub [84]) częstotliwość występowania nawrotu choroby podczas leczenia adjuwantowego imatynibem jest taka sama.

W analizie podstawowej wykorzystano wartość określoną z uwzględnieniem źródła o wyższej zbieżności z proponowanym zakresem wskazań oraz o wyższej wiarygodności wewnętrznej.

W ramach analizy wrażliwości oceniono wpływ zmiany danych dotyczących skuteczności klinicznej stosowania imatynibu w leczeniu adjuwantowym przez 3 lata od zabiegu – zamiast ekstrapolacji wyników badania [49] uwzględniono wyniki badania [84].

3.6.1.2. Bezpieczeństwo stosowania porównywanych interwencji

Działania niepożądane związane z zastosowaniem imatynibu w leczeniu pacjentów z nowotworem podścieliska przewodu pokarmowego z reguły występują w początkowym okresie stosowania analizowanej substancji czynnej [51], [56], [57], [58].

Mając na uwadze iż nie były dostępne informacje na temat momentu wystąpienia działań niepożądanych stopnia 3 lub wyższego wśród pacjentów z grup wysokiego ryzyka włączonych do ACOSOG Z9001 / STI57BUS89 [49] w ramach niniejszej analizy ekonomicznej założono stałą w czasie częstotliwość występowania wspomnianych działań niepożądanych (stałą funkcję hazardu wystąpienia tego zdarzenia).

Metodą tablic trwania życia [28], [29] określono roczne współczynniki zagrożenia wystąpienia działań niepożądanych stopnia 3 lub wyższego w grupie imatynibu stosowanego przez rok oraz w grupie placebo (por. tabela poniżej).

Tabela 13. Bezpieczeństwo stosowania porównywanych interwencji. Na podstawie [49].

Parametr	Imatynib, 1 rok	Obserwacja (placebo)
Wielkość populacji PP pacjentów z grupy wysokiego ryzyka	83	80
Liczba pacjentów z co najmniej jednym działaniem niepożądanym w stopniu 3 lub wyższym	26	16
Liczba odciętych obserwacji w okresie 12 pierwszych miesięcy (populacja PP)	30	23
Liczba odciętych obserwacji z powodu działań niepożądanych*	11	2
Liczba odciętych obserwacji z innych powodów	19	21
Roczny współczynnik zagrożenia wystąpienia działań niepożądanych stopni 3 lub wyższego**	0,4298	0,2602
Błąd standardowy **	0,0823	0,0645
Istotność statystyczna różnicy	p=0,1048	

* założono, że rezygnacja z powodu działań niepożądanych dotyczy pacjentów z działaniami niepożądanymi stopnia 3 lub wyższego; ** szczegóły dotyczące szacunków wskazanych parametrów przedstawiono w zakładce „Input_calc” modelu decyzyjnego dołączonego do niniejszego opracowania.

Mając na uwadze projekt programu zdrowotnego zakładającego przerwanie leczenia adjuwantowego imatynibem wśród wszystkich pacjentów, u których występują działania niepożądane stopnia 3 lub wyższego [89] w ramach niniejszej analizy ekonomicznej uwzględniono wszystkie działania niepożądane w tych stopniach pomimo wykazanej powyżej nieistotności statystycznej ich występowania w porównywanych grupach.

Charakter obserwowanych działań niepożądanych został określony na podstawie działań niepożądanych stopnia 3 lub wyższego występujących u co najmniej trzech pacjentów z grupy wysokiego ryzyka stosujących imatynib w ramach badania ACOSOG Z9001 / STI57BUS89 [49].

Ocena charakteru działań niepożądanych została przedstawiona w tabeli poniżej.

Tabela 14. Charakter działań niepożądanych uwzględnionych w niniejszym opracowaniu.

Działanie niepożądane	Liczba pacjentów ze wskazanym działaniem niepożadany w stopniu co najmniej 3 [49]	Odsetek działań niepożądanych		
		Średnia	95% LCI	95% UCI
Ból brzucha	6	50,00%	64,02%	44,68%
Biegunka	3	25,00%	17,99%	27,66%
Nudności	3	25,00%	17,99%	27,66%
Suma	12	100,00%	100,00%	100,00%

W opracowaniu wykorzystano stosunkowo wysokie ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w stopniu III lub wyższym wg WHO (około 35% w trakcie jednego roku stosowania imatynibu).

Uwzględnione do walidacji wyników opracowania badanie SSG XVIII/A1 [84] świadczy, iż ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w stopniu III lub wyższym wg WHO wyniosło 20,1% w przypadku zastosowania imatynibu przez jeden rok oraz 32,8% w przypadku jego stosowania przez 3 lata.

Mając na uwadze ograniczenia wspomnianego badania (brak zaślepienia, odmienna populacja od ocenianej) w ramach niniejszej analizy realizując konserwatywne podejście do analizowanego problemu wykorzystano wyniki badania ACOSOG Z9001 / STI57BUS89 [49].

3.6.2. Wpływ ocenianych stanów chorobowych na jakość życia pacjenta z analizowanej populacji

W celu określenia użyteczności modelowanych stanów zdrowia przeprowadzono przeszukanie medycznych baz danych: PubMed, Embase, Cochrane Library, The Cost-Effectiveness Analysis Registry [34].

W strategii przeszukania uwzględniono dodatkowo portale światowych Agencji Oceny Technologii Medycznych i strony internetowe publikujące raporty z ocen technologii medycznych.

Poniżej przedstawiono strategię przeszukania wspomnianych baz danych.

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

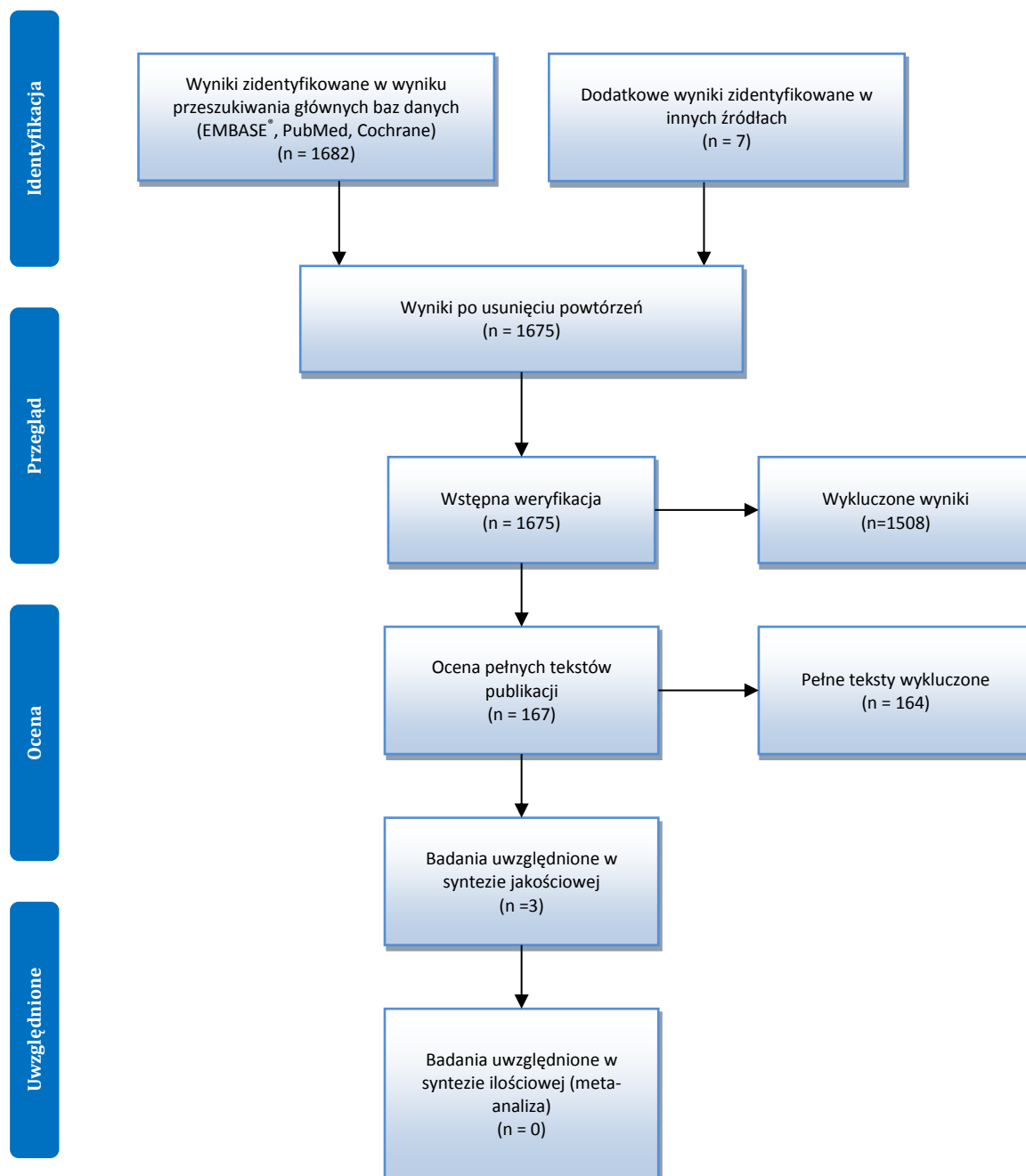


Tabela 15. Strategia przeszukania wskazanych baz danych w celu odnalezienia źródeł informacji dotyczących jakości życia pacjentów z analizowanej populacji. Data ostatniego przeszukania: 26 kwietnia 2012 roku.

	Wyrażenie	PubMed	Embase	Biblioteka Cochrane
#1	<i>gist OR (((gastrointestinal stroma*) OR (gastrointestinal tract)) AND (tumor* OR tumour* OR neoplasm* OR sarcoma* OR malignanc*))</i>	92 049	153 526	23 (tylko wyniki z kategorii "Economic evaluations")
#2	<i>qaly OR (quality adjusted life) OR daly OR dalies OR (disability adjusted life) OR (quality AND (life OR wellbeing)) OR qwb OR (health gain) OR hrqol OR hye OR hyes OR (health year equivalent*) OR ((state OR health) AND (utility OR utilities)) OR hui OR (standard gamble) OR (linear AND (analog* OR visual) AND scale) OR (euro qol) OR (euro qual) OR eq-5d OR eq5d or eq 5d OR euroqol or euroqual OR sf36 OR (sf 36) OR (short form 36) OR (shortform 36) OR sf 6d OR (short from 6d) OR tto OR (time AND (trade off OR tradeoff)) OR (person AND (trade off OR tradeoff))</i>	246 937	4 073	6 298
#3	#1 AND #2	1 649	24	9
Dodatkowe przeszukanie:	Centre for Reviews and Dissemination, NIHR Health Technology Assessment, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, National Institute for Health and Clinical Excellence, Haute Autorité de Santé, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Scottish Medicines Consortium, All Wales Medicines Strategy Group, Swedish Council on Technology Assessment in Health Care, Health Technology Assessment Database (HTA), NHS Economic Evaluation Database (NHS EED) and Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE) (CRD administration database)		3	

Wyrażenie		PubMed	Embase	Biblioteka Cochrane
	Center for the Evaluation of Value and Risk in Health. The Cost-Effectiveness Analysis Registry [34]; wyrażenia: <i>gastrointestinal stroma</i> ; <i>GIST</i> ; <i>gastrointestinal stroma</i>		4	
Po wykluczeniu powtórzeń pomiędzy bazami.			1 675	
Wyniki badania przesiewowego	Po wykluczeniu na podstawie tytułów i/albo streszczeń		167	
	Po wykluczeniu na podstawie pełnych tekstów		3	

Diagram selekcji doniesień naukowych wykorzystanych przy ocenie jakości życia / użyteczności pacjentów z analizowanej populacji przedstawiono poniżej.



Rysunek 4. Diagram selekcji doniesień naukowych (PRISMA flow diagram).

W ramach niniejszej analizy ekonomicznej uwzględniono wyniki przeglądu systematycznego parametrów określających użyteczność pacjentów poddawanych leczeniu imatynibem (przegląd przeprowadzony w 2005 roku i zaktualizowany w 2011) [61], [62].

Wykorzystano wyniki oceny jakości życia pierwotnie raportowane w badaniach [61], [63]. Nie odnaleziono innych zestawów parametrów umożliwiających ocenę jakości życia wśród pacjentów z analizowanej populacji.

Co więcej nie odnaleziono wiarygodnych informacji dotyczących jakości życia / użyteczności pacjentów z nowotworem podścieliska przewodu pokarmowego po zabiegu całkowitej jego resekcji.

Realizując konserwatywne podejście do analizowanego problemu decyzyjnego w ramach niniejszego opracowania użyteczność w grupie ww. pacjentów została określona na takim samym poziomie, jak użyteczność w grupie pacjentów z nawrotem choroby nowotworowej przyjmujących imatynib w pierwszym rzucie leczenia [61].

Wykorzystane w niniejszej analizie wartości użyteczności poszczególnych stanów zdrowia przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16. Wykorzystane w analizie wartości jakości życia pacjentów z analizowanej populacji.

Stan zdrowia wg informacji zawartych w pierwotnych źródłach		Średnia	SD	95% LCI	95% UCI	Źródło
A	Pacjent z zaawansowaną chorobą nowotworową leczony imatynibem	0,9350	0,0935	0,6609	1,0000	[61] , [62]
B	Pacjent z zaawansowaną chorobą nowotworową, u którego wystąpiła progresja w trakcie leczenia imatynibem	0,8750	0,0875	0,6595	0,9878	[61] , [62]
C	Pacjent z zaawansowaną chorobą nowotworową leczony sunitynibem / opieka paliatywna*	0,7810	0,2000	0,2851	0,9979	[63], [62]
D	Pacjent z zaawansowaną chorobą nowotworową, u którego wystąpiła progresja w trakcie leczenia sunitynibem	0,5770	0,3000	0,0329	0,9938	[63], [62]

* w badaniu [63] przedstawiono trzy wartości jakości życia pacjentów leczonych imatynibem lub poddawanych opiece paliatywnej, realizując konserwatywne dla ocenianej technologii lekowej podejście wykorzystano wartość określoną wśród pacjentów poddawanych opiece paliatywnej, pomijając tym samym obniżenie jakości życia związane ze stosowaniem sunitynibu.

Sposób wykorzystania ww. parametrów użyteczności (przypisanie do modelowanych w niniejszym opracowaniu stanów zdrowia) został przedstawiony w Tabela 5.

Wartość użyteczności A z tabeli powyżej została przypisana pacjentom po zabiegu całkowitej resekcji nowotworu oraz pacjentom poddawanych leczeniu I rzutu imatynibem (w dawce 400 lub 800 mg/d) po wznowie nowotworu. Wartość B została przypisana pacjentom stosującym imatynib w dawce 800 mg/d po niepowodzeniu stosowania tej substancji czynnej w dawce 400 mg/d; wartość C przypisano pacjentom poddawanych leczeniu sunitynibem w II rzucie, a wartość D przypisano pacjentom poddawanych opiece paliatywnej/ hospicyjnej.

3.7. Ocena kosztów

Celem analizy jest porównanie kosztów wybranych sposobów opieki medycznej dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu choroby po zabiegu całkowitego usunięcia nowotworu podścieliska przewodu pokarmowego w warunkach polskich.

Przedmiotem opracowania jest porównanie kosztów stosowania produktu leczniczego Glivec® (imatynib) w odniesieniu do stosowania placebo (obserwacji / naturalnego przebiegu choroby).

Analiza kosztów została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne (Narodowy Fundusz Zdrowia i pacjent).

W ramach analizy kosztów brano pod uwagę tylko te dane kosztowe, które były istotne ze wskazanej perspektywy oraz które można zaliczyć do tzw. mierzalnych kosztów różniących, tj. kategorie kosztowe, w przypadku których wysokość ponoszonych nakładów finansowych zależała od wyboru określonej opcji terapeutycznej (w pierwszej kolejności brano pod uwagę koszty, których źródło bezpośrednio wpływało na wysokość kosztu inkrementalnego).

Zidentyfikowano koszty różniące, należące do kosztów bezpośrednich medycznych, istotnych z perspektyw: płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia) i/albo pacjenta.

Dane kosztowe zebrano w okresie od lutego do końca kwietnia 2012 roku.

W celu identyfikacji zasobów zużywanych w trakcie opieki nad pacjentami z analizowanej populacji wykorzystano informacje uzyskane w ramach badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród sześciu ekspertów z ośrodków medycznych o różnym poziomie referencyjności.

Szczegółowe informacje na temat respondentów badań kwestionariuszowych, ich metodologii i wyników zamieszczono w rozdziale 13.1.

Przy ocenie kosztów z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia posłużono się informacjami przedstawionymi w aktualnych Zarządzeniach Prezesa NFZ. Wykorzystano informacje przedstawione w następujących dokumentach: [67], [68], [69], [70], [71], [72], [73], [74], [75], [76] (kwiecień 2012). Określone na podstawie informacji zawartych w ww. zarządzeniach wyceny punktowe świadczeń medycznych uwzględnionych w opracowaniu będą obowiązywać w 2012 roku do momentu ich odwołania lub dokonania zmian w ich treści.

Przy ocenie kosztu leków refundowanych stosowanych na rynku ambulatoryjnym wykorzystano informacje przedstawione w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2012 r. [78]. Koszt farmakoterapii z wykorzystaniem leków nierefundowanych został określony na podstawie danych zamieszczonych na portalu Medycyna Praktyczna [38]

W opracowaniu uwzględniono koszt farmakoterapii oszacowany zgodnie z zasadami refundacji leków określonymi w ramach Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696.) [46].

W ramach niniejszej analizy przy ocenie całkowitych kosztów opieki nad pacjentami z analizowanej populacji posłużono się następującym schematem postępowania:

- identyfikacja rodzaju zasobów zużywanych w trakcie opieki nad pacjentem i identyfikacja częstotliwości rozliczania poszczególnych świadczeń medycznych na podstawie przeprowadzonego badania kwestionariuszowego wśród ekspertów z 6 ośrodków medycznych,
- przypisanie zużywanym zasobom kosztu ze wskazanej perspektywy,
- określenie średnich, całkowitych kosztów opieki z wykorzystaniem modelu decyzyjnego opisanego w rozdziale 3.5.

3.7.1. Zasoby medyczne uwzględnione w opracowaniu

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	I	I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	I	I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	I	I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	I	I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	I	I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	I	I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	I	I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	I	I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[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 text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]		
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[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 text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[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 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]

[REDACTED]

[REDACTED]

3.8. Dyskontowanie

W ramach niniejszej analizy ekonomicznej uwzględniono dyskontowanie efektów klinicznych przy rocznej stopie dyskontowej równej 3,5% oraz kosztów przy rocznej stopie dyskontowej równej 5,0% [1], [66].

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono dyskontowanie na poziomie:

- 5% dla kosztów i wyników zdrowotnych,
- 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych oraz
- 0% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów [1].

3.9. Metody analizy wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono:

- probabilistyczną analizę wrażliwości uwzględniającą zakres niepewności wszystkich parametrów niepewnych (10 000 symulacji; por. Tabela 5.),
- analizę wrażliwości testującą alternatywne scenariusze dotyczące założeń analizy podstawowej, w tym analizę wartości skrajnych (ang. *extreme values analysis*) dla parametrów oceny skuteczności klinicznej porównywanych interwencji,
- wielokierunkową analizę wrażliwości testującą wpływ zmiany wartości parametrów niepewnych w zakresie 95% przedziału ufności na wnioskowanie z niniejszej analizy.

Opis scenariuszy alternatywnych założeń analizy podstawowej testowanych w ramach analizy wrażliwości przedstawiono w tabeli poniżej.

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Glivec® (imatynib) w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu choroby po całkowitej resekcji nowotworu podścieliska przewodu pokarmowego w warunkach polskich



Tabela 22. Opis scenariuszy alternatywnych analizy wrażliwości.

Scenariusz	Opis założeń scenariusza
A	Roczna stopa dyskontowa dla kosztów = 5%; Roczna stopa dyskontowa dla efektów = 5%
B	Roczna stopa dyskontowa dla kosztów = 0%; Roczna stopa dyskontowa dla efektów = 0%
C	Roczna stopa dyskontowa dla kosztów = 5%; Roczna stopa dyskontowa dla efektów = 0%
D	Alternatywna metoda inter- i ekstrapolacji przeżycia wolnego od nawrotu choroby - uwzględniono funkcje przeżycia Weibull'a w miejsce przeżycia określonego metodą tablicy trwania życia (por. rozdział 3.6.1.1.)
E	Horyzont czasowy analizy ustalony na poziomie 5 lat, który określa w przybliżeniu maksymalny okres obserwacji przy ocenie przeżycia bez nawrotu w ramach badania [49] (por. rozdział 1.1.)
F	Uwzględnienie 6- miesięcznego okresu po zakończeniu leczenia adjuwantowego podczas którego wystąpienie nawrotu wiąże się z leczeniem imatynibem w wyższej dawce (por. rozdział 3.5.)
G	Uwzględnienie potencjalnych różnic w koszcie analizowanych substancji czynnych wynikających z różnicy w marży hurtowej w horyzoncie analizy
H	Założenie braku występowania nawrotu choroby u pacjenta po 36. miesiącu od przeprowadzenia zabiegu usunięcia nowotworu (okres obserwacji badania [49] umożliwiający wiarygodną ocenę przeżycia bez nawrotu; scenariusz mający na celu przeprowadzenie walidacji zewnętrznej wyników niniejszej analizy – por. rozdział 6.3.)
I	Pesymistyczny, skrajny scenariusz skuteczności klinicznej (parametry określające wystąpienia nawrotu na poziomie: 95% LCI w grupie obserwacji, 95% UCI w grupie imatynibu) *
J	Optymistyczny, skrajny scenariusz skuteczności klinicznej (parametry określające wystąpienia nawrotu na poziomie: 95% UCI w grupie obserwacji, 95% LCI w grupie imatynibu) *
K	Założenie takiego samego kosztu opieki nad pacjentem przed jak i po wystąpieniu nawrotu choroby (m.in. taki sam koszt świadczeń medycznych wśród pacjentów leczonych adjuwantowo w programie jak wśród pacjentów leczonych na chorobę zaawansowaną - brak dodatkowych świadczeń medycznych – nie uwzględniono kosztu przedstawionego w rozdziale 3.7.4.)
L	Pominięcie różnic w definicji progresji subiektywnej pomiędzy leczeniem imatynibem a leczeniem sunitynibem - uwzględnienie progresji wg kryteriów RECIST (por. rozdział 3.5.).
M	Skuteczność stosowania imatynibu w analizowanym wskazaniu przez 3 lata oceniona na podstawie wyników badania [84]

* prawdopodobieństwo pojawienia się wartości uwzględnionych w scenariuszu równe $1,5 \cdot 10^{-13}$

Parametry niepewne uwzględnione w wielokierunkowej analizie wrażliwości przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 23. Parametry niepewne uwzględnione w ramach analizy wrażliwości.

Grupa parametrów	Opis parametrów
A	Wiek pacjenta
B	Odsetek kobiet w populacji
C	Odsetek pacjentów rozpoczynających leczenie zaawansowanego lub metastatycznego GIST imatynibem w dawce 800 mg/d
D	Skuteczność kliniczna leczenia nawrotu choroby (imatynib, sunitynib, opieka paliatywna/hospicyjna)
E	Bezpieczeństwo leczenia nawrotu choroby (imatynib, sunitynib)
F	Parametry dotyczące oceny odpowiedzi na leczenie zaawansowanego i metastatycznego GIST oraz kwalifikacji pacjentów do programu zdrowotnego
G	Wszystkie kategorie kosztu poza kosztem stosowania substancji czynnych w programie i kosztu leczenia działań niepożądanych
H	Kategorie kosztu leczenia działań niepożądanych
I	Parametry określające jakość życia pacjentów z analizowanej populacji
J	Wysokość kosztu za punkt w ambulatoryjnej opiece specjalistycznej

Mając na uwadze, iż wnioskowanie na temat zasadności ekonomicznej stosowania imatynibu w analizowanym wskazaniu opiera się na wynikach analizy kosztów-użyteczności [46], [66] przeprowadzono analizę wrażliwości uwzględniającą wyłącznie lata życia skorygowane o jakość jako miarę efektywności praktycznej porównywanych interwencji.

Co więcej mając na uwadze, iż istniejąca praktyka kliniczna uwzględnia wyłącznie obserwację pacjentów z analizowanej populacji analizę wrażliwości przeprowadzono dla następujących porównań: imatynib, 1 rok vs. obserwacja oraz imatynib, 3 lata vs. obserwacja. Do niniejszego raportu dołączono model decyzyjny umożliwiający przeprowadzenie analizy wrażliwości również przy uwzględnieniu lat życia jako miary efektywności praktycznej stosowania porównywanych interwencji oraz przeprowadzenie analizy wrażliwości dla pozostałych porównań.

4. Wyniki analizy ekonomicznej

4.1. Wyniki analizy podstawowej

4.1.1. Wyniki analizy efektywności praktycznej

[Redacted text block]

[Redacted text line]

		[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[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]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[Redacted text block 1]

[Redacted text block 2]

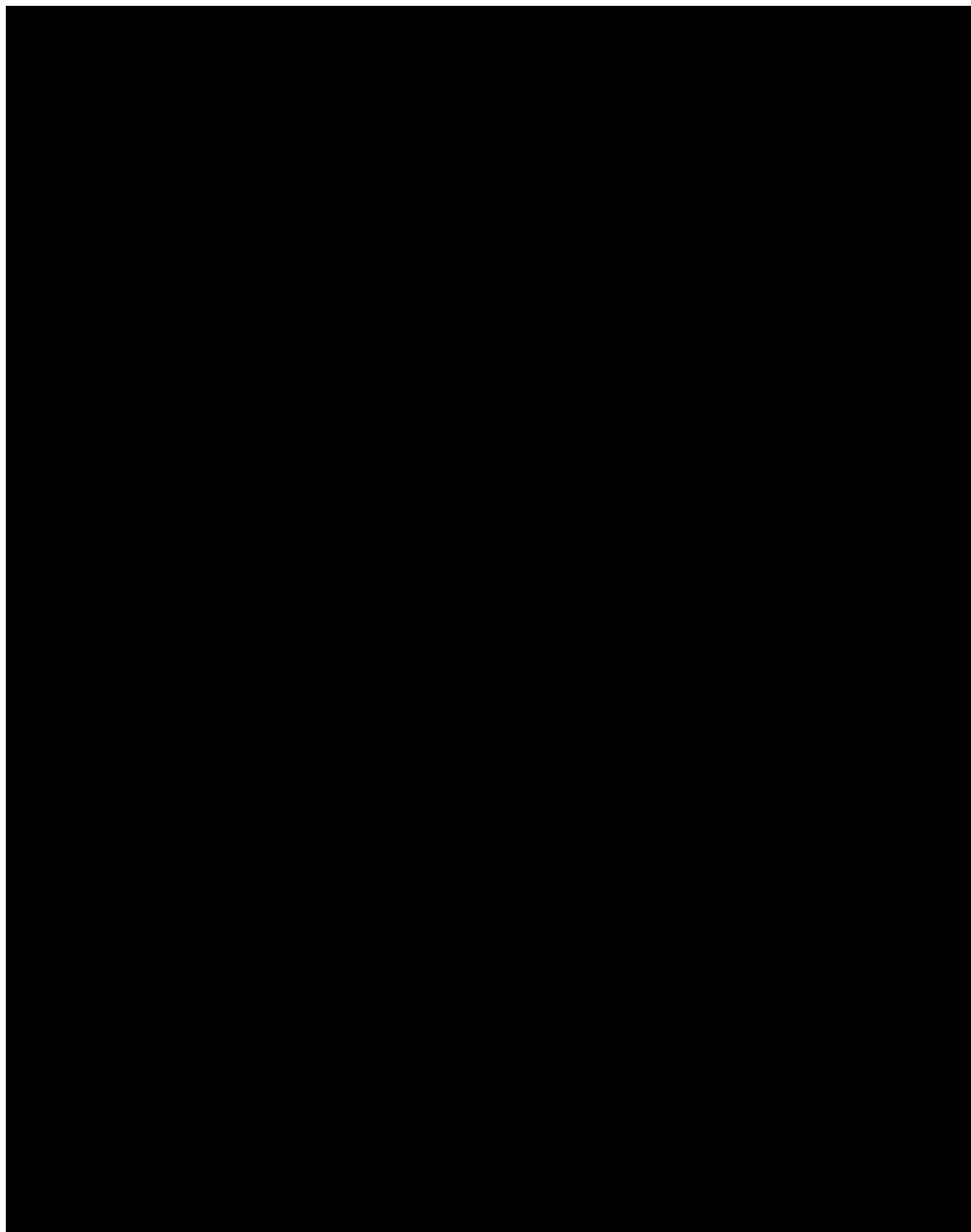
[Redacted text block 3]

[Redacted text block 4]

[Redacted text block 5]

[Redacted text block 6]

[Redacted text block 7]



[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

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

[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

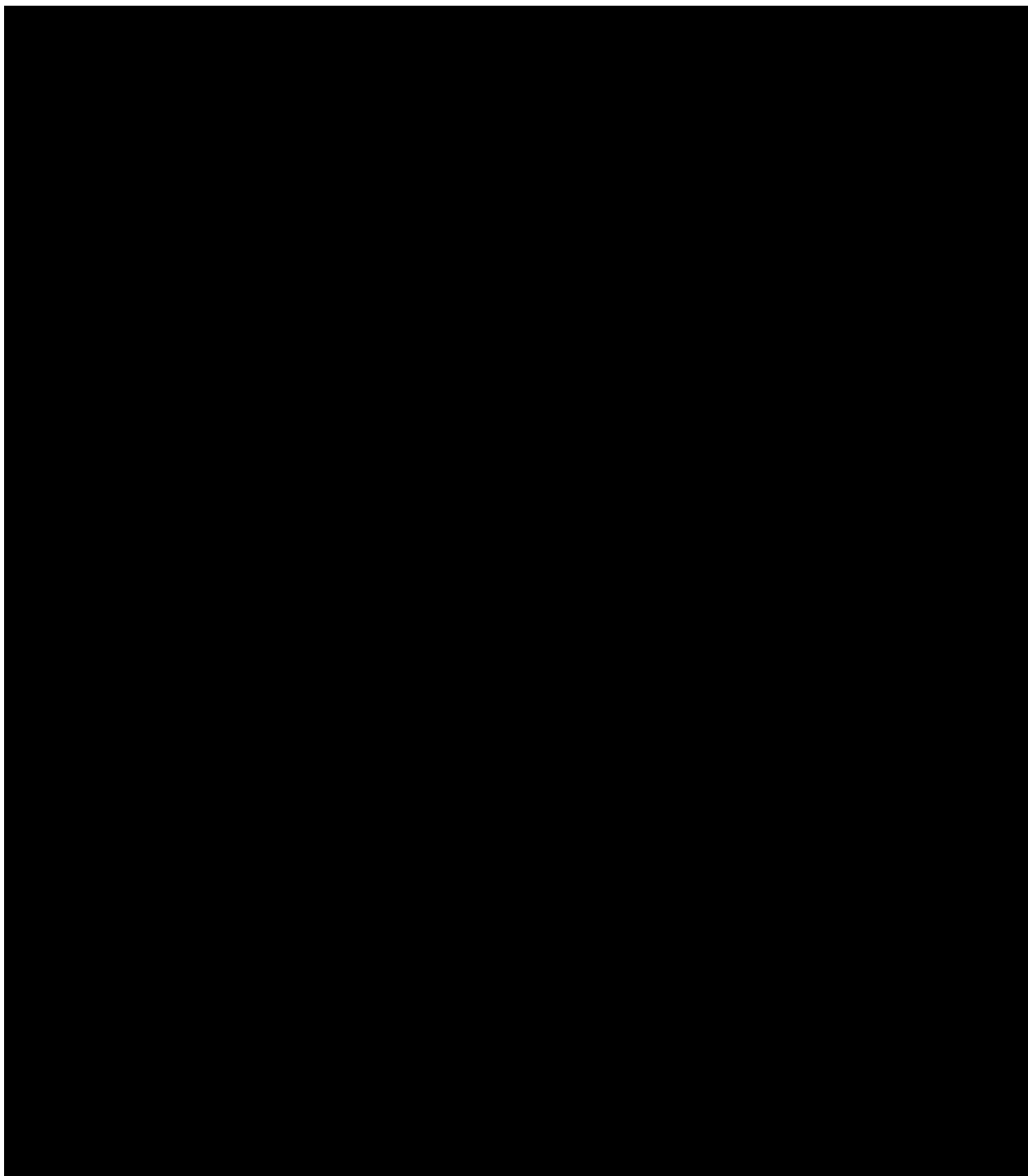
[Redacted text block]

[Redacted text block]

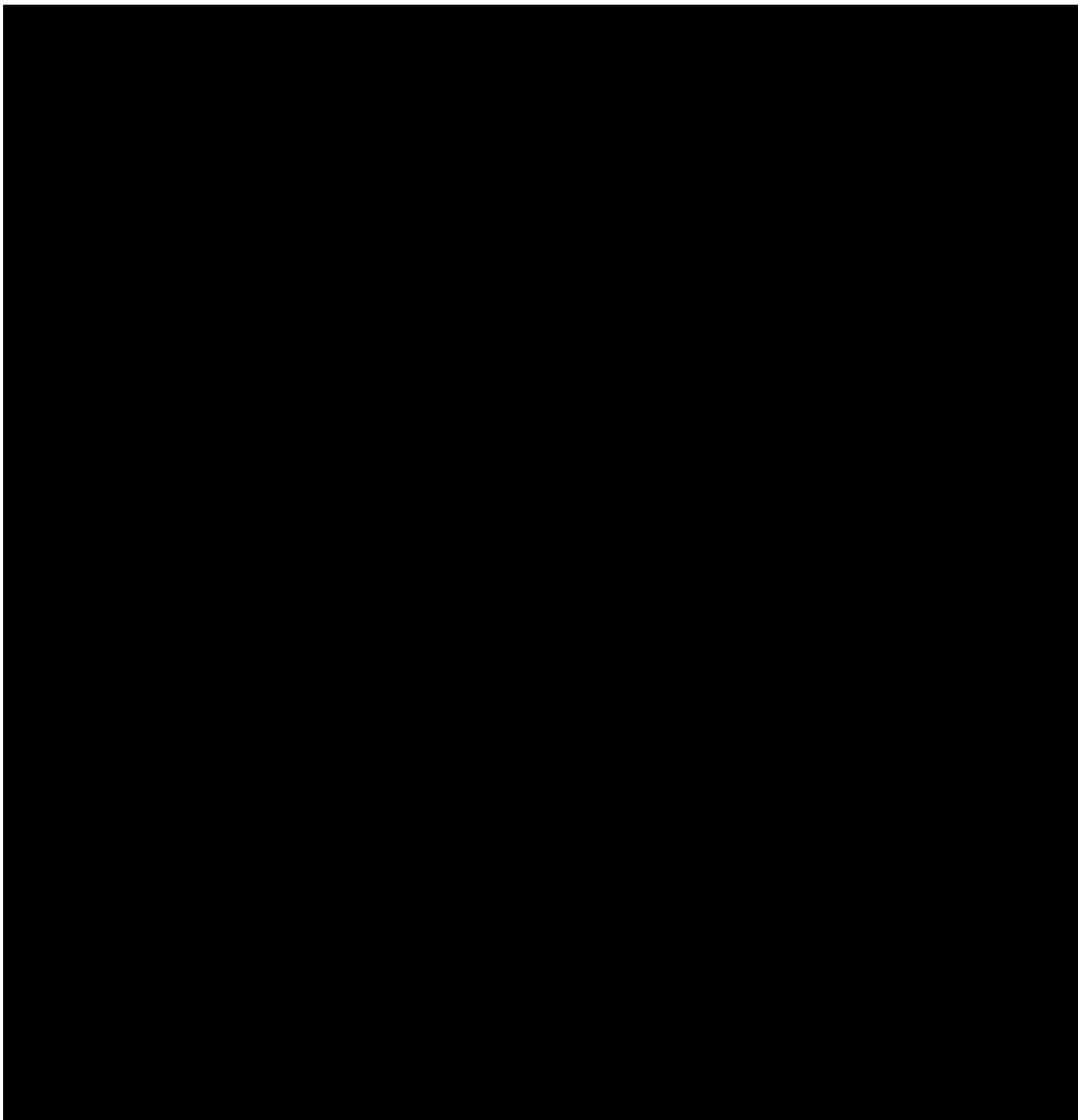
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

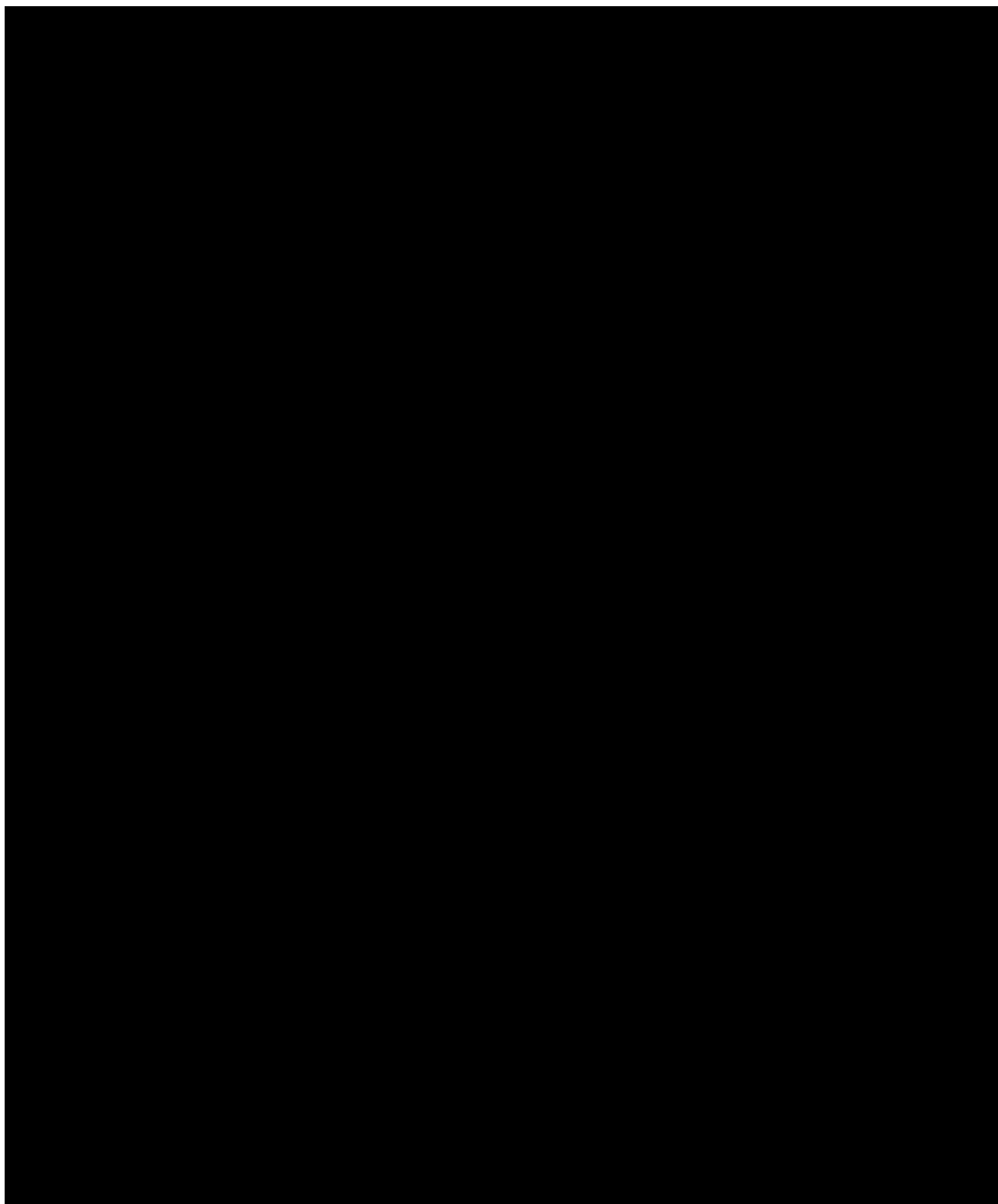
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]		
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

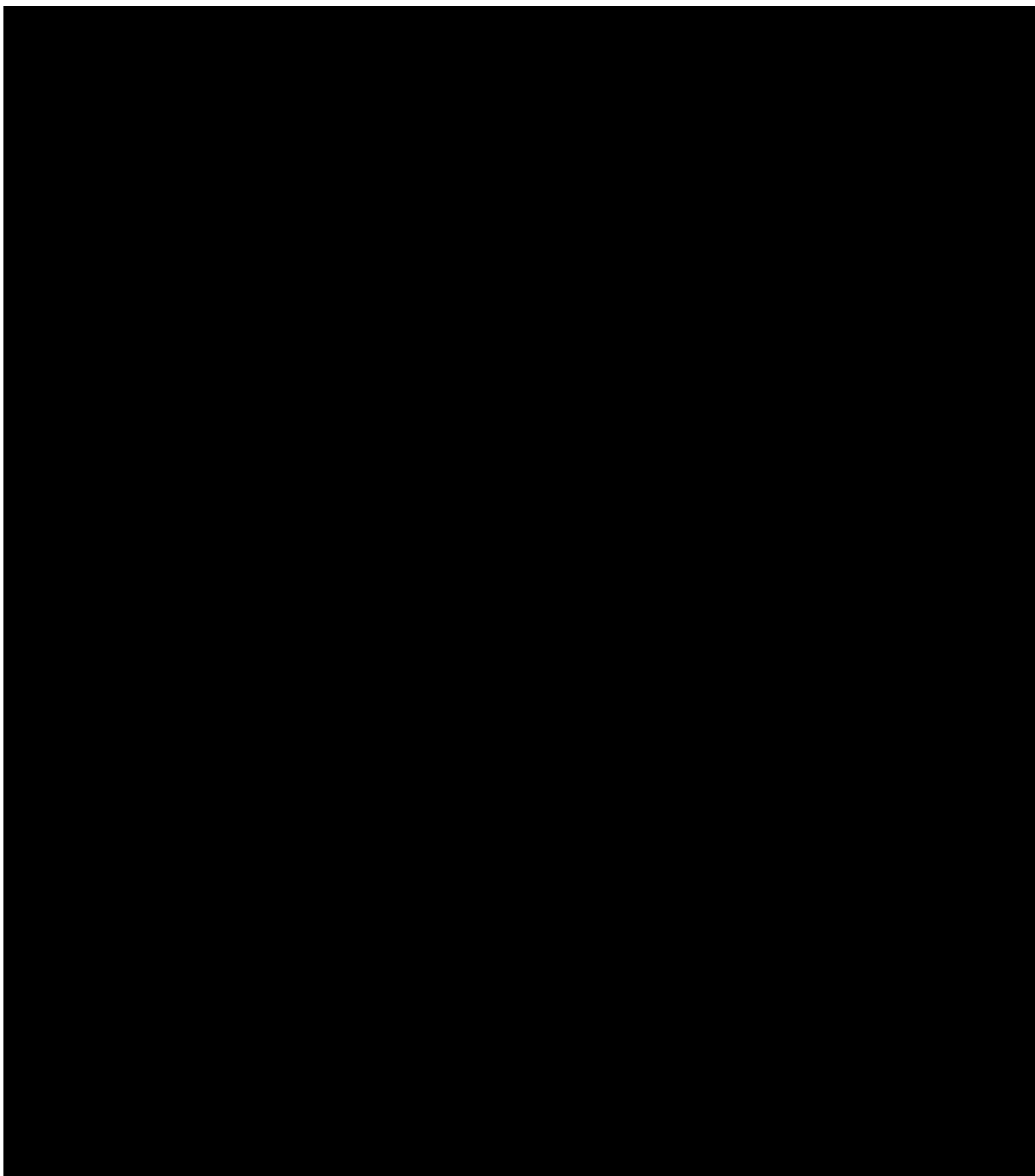
[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

6. Walidacja wyników niniejszego opracowania

6.1. Walidacja wewnętrzna

Skonstruowany na potrzeby analizy model decyzyjny został poddany walidacji wewnętrznej w celu uniknięcia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą modelu; systematycznie testowano model, wprowadzając zerowe i skrajne wartości wejściowe i uzyskując oczekiwane wyniki symulacji; testowano również powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości wejściowych; nie zaobserwowano również istotnych różnic w wynikach poszczególnych symulacji analizy probabilistycznej ($p > 0,05$). Kod programu analizowany był w poszukiwaniu błędów niezależnie przez 3 osoby.

6.2. Ocena konwergencji wyników niniejszej analizy z wynikami analogicznych porównań ekonomicznych

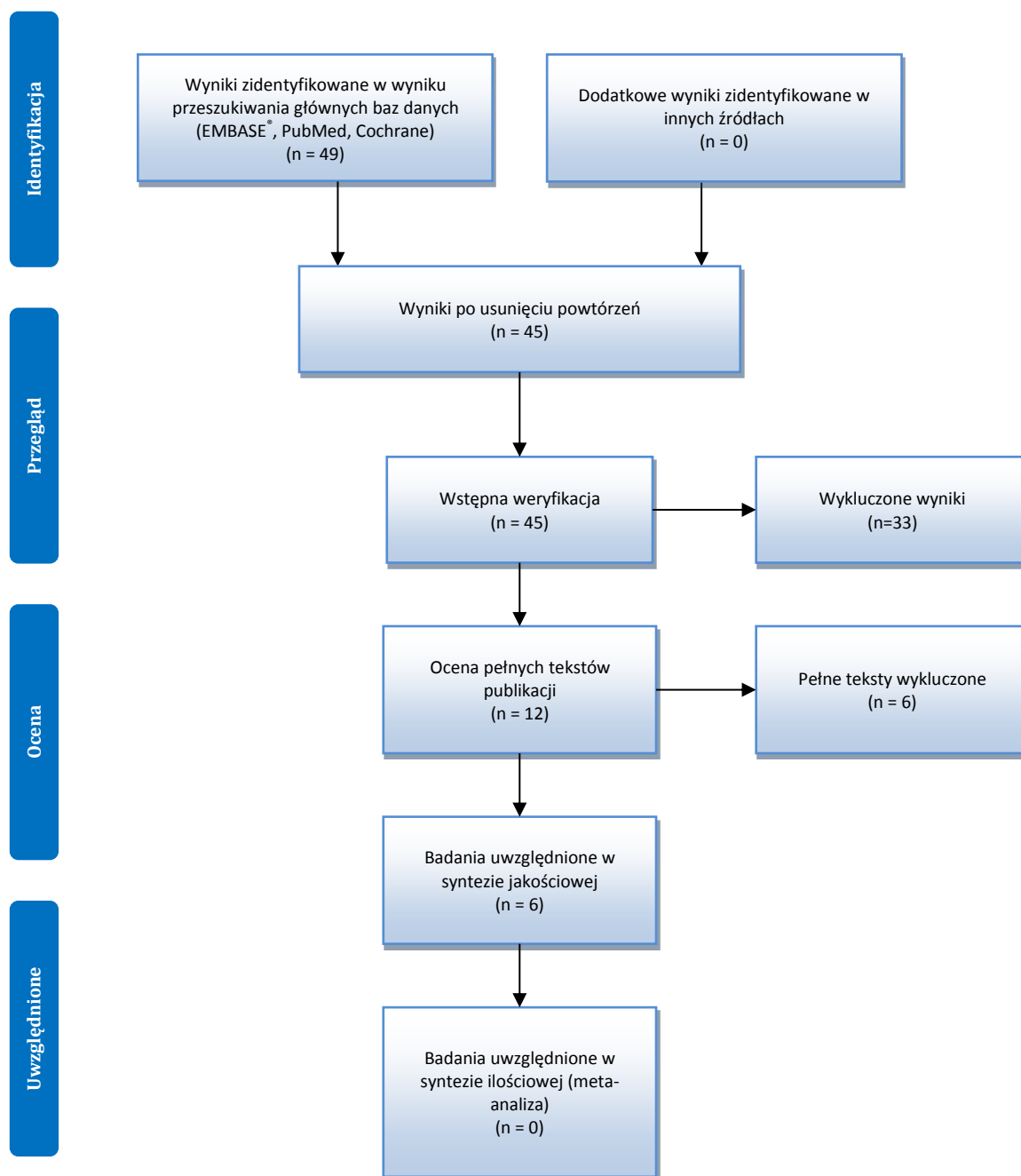
Mając na uwadze ograniczenia modelu, przeszukano medyczne bazy danych w celu odnalezienia analogicznego porównania ekonomicznego. Uwzględniono następujące bazy danych i serwisy internetowe: *Cochrane Collaboration*, *EMBASE*, *PubMed*, *Centre for Reviews and Dissemination*, *NIHR Health Technology Assessment programme*, portale internetowe zagranicznych agencji Oceny Technologii Medycznych, w tym: *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 (ostatnia aktualizacja przeglądu została przeprowadzona w dniu 26 kwietnia 2012 roku).

Wyniki przeglądu wraz ze stosowanymi kwerendami przedstawiono w tabeli poniżej i na rysunku poniżej.

Tabela 31. Strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych pomocnych przy walidacji wyników niniejszego opracowania.

	Kwerendy	Wynik		
		Embase	Cochrane*	PubMed
#1	<i>(Gleevec OR Glivec OR Glivic) OR (Novartis brand of imatinib mesylate OR Genpharm brand of imatinib mesylate) OR (ST 1571 OR ST1571 OR STI571 OR STI-571 OR STI 571) OR CGP 5714 OR (CPG57148 OR CGP-57148) OR (CGP 57148B OR CGP57148B) OR (imatinib mesylate OR imatinib mesilate) OR (signal transduction inhibitor 571)</i>	21 319	8 + 8	8 818
#2	gist OR (((gastrointestinal stroma* OR (gastrointestinal tract)) AND (tumor* OR tumour* OR neoplasm* OR sarcoma* OR malignanc*)))	153 526	27 + 23	92 049
#3	#1 AND #2	4 884	4 + 1	1 717
#4	(cost AND (effectiveness OR benefit OR efficacy OR utility OR comparison OR consequence OR of-illness OR minimization)) OR (economic AND (evaluation OR assessment OR analysis)) OR HTA OR (health technology assessment)	583 464	11 176 + 11 886	280 520
#5	#2 AND #4	6 202	27 + 23	439
#6	#3 AND #4 #1 AND #5	310	4 + 1	22
#7	(adjuvant OR adjunctive) AND (therap* OR care)	153 296	152 + 337	83 722
#8	#6 AND #7	43	1 + 0	5
Eliminacja powtórzeń między bazami:		45		
Wyniki przeszukania portali publikujących raporty HTA i/albo wyniki analiz ekonomicznych – dodatkowe źródła informacji.		0		
Weryfikacja w oparciu o streszczenia:		45		
Weryfikacja w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych:		12		
Uwzględnione w ramach niniejszego opracowania		6		

* przedstawiono wyniki w kolejności: *Technology Assessments + Economic Evaluations*



Rysunek 5. Diagram selekcji doniesień naukowych wykorzystanych przy ocenie konwergencji wyników niniejszej analizy (PRISMA).

Wśród odnalezionych doniesień naukowych do walidacji konwergencji wyników niniejszego modelowania włączono 6. Zestawienie metodologii i wyników referencyjnych badań przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 32. Badania włączone do walidacji konwergencji wyników niniejszej analizy.

	Perspektywa ekonomiczna, waluta, rok do którego odnoszą się koszty	Technika analityczna	Porównywane interwencje	Metodologia	Populacja	Podstawowe wyniki	Wnioski dotyczące finansowania
[94]	Brazylijski system opieki zdrowotnej, EUR, 2007	Analiza wpływu na budżet, inkrementalna analiza ekonomiczna	Leczenie adjuwantowe przez 3 lata; brak interwencji	5% stopa dyskontowa, ekstrapolacja wyników badania Z9001	Pacjenci z umiarkowanym lub wysokim ryzykiem nawrotu	Inkrementalny koszt uniknięcia nawrotu choroby = 8 725 EUR	Zasadne
[65]	Ubezpieczyciel US, USD, 2009	Analiza wpływu na budżet	Leczenie adjuwantowe przez 1 rok; brak interwencji	Model Markowa, ekstrapolacja wyników badania Z9001	Pacjenci z umiarkowanym lub wysokim ryzykiem nawrotu	11,7%-21,9% redukcja kosztu imatynibu wynikająca z jego wyższej skuteczności klinicznej	Nie dotyczy
[64]	Brytyjski system opieki zdrowotnej, GBP	Inkrementalna analiza ekonomiczna – model sporządzony przez i3 Innovus	Leczenie adjuwantowe przez 1 rok; leczenie adjuwantowe przez 3 lata; brak interwencji	Model Markowa; ekstrapolacja wyników badania Z9001; 3,5% stopa dyskontowa	Pacjenci z umiarkowany lub wysokim ryzykiem nawrotu + analiza subpopulacyjna pacjentów z grupy wysokiego ryzyka	Pacjenci z grupy wysokiego ryzyka: Imatynib, 1 rok vs obserwacja: QALYG =1,86; ICUR = 6109 GBP Imatynib, 3 lata vs obserwacja: QALYG =2,043; ICUR = 19813 GBP	Zasadne
[95]	Spółeczna, CAD, 2009	Inkrementalna analiza	Leczenie adjuwantowe	Model Markowa;	Pacjenci z umiarkowanym	Imatynib, 1 rok vs	Zasadne (< 100000)

	Perspektywa ekonomiczna, waluta, rok do którego odnoszą się koszty	Technika analityczna	Porównywane interwencje	Metodologia	Populacja	Podstawowe wyniki	Wnioski dotyczące finansowania
		ekonomiczna	przez 1 rok; leczenie adjuwantowe przewlekłe; brak interwencji	ekstrapolacja wyników badania Z9001; 5% stopa dyskontowa	lub wysokim ryzykiem nawrotu	obserwacja: QALYG = 0,745; ICUR = 36000 CAD Imatynib, przewlekłe vs obserwacja: QALYG = 5,18; ICUR = 63000 CAD	CAD)
[96]	Kanadyjski system ochrony zdrowotnej, CAD	Inkrementalna analiza ekonomiczna	Leczenie adjuwantowe przez 1 rok; leczenie adjuwantowe przez 3 lata; leczenie adjuwantowe przewlekłe ; brak interwencji	Model Markowa; ekstrapolacja wyników badania Z9001	Pacjenci z umiarkowanym lub wysokim ryzykiem nawrotu	QALYG = 0,745 (1 rok) i 1,538 (3 lata) ICUR = 40323 CAD (1 rok) i 52760 CAD (3 lata)	Zasadne (< 100000 CAD)
[97]	Rosyjski system ochrony zdrowotnej, EUR	Inkrementalna analiza ekonomiczna – model sporządzony przez i3 Innovus	Leczenie adjuwantowe przez 1 rok; brak interwencji	Model Markowa; ekstrapolacja wyników badania Z9001; 5% stopa dyskontowa	Pacjenci z umiarkowanym lub wysokim ryzykiem nawrotu	QALYG = 1,15 ICUR = 10665 EUR	Nie podano

Wszystkie zidentyfikowane analizy ekonomiczne przeprowadzono w oparciu o wyniki badania klinicznego Z9001 [49], [51].

Tylko jedna analiza uwzględniała ocenę zasadności ekonomicznej stosowania imatynibu w analizowanym wskazaniu wśród pacjentów z grupy wysokiego ryzyka [64], tym samym, tylko ona została włączona do pełnej oceny konwergencji wyników niniejszego opracowania.

Porównanie wyników niniejszej analizy ekonomicznej z wynikami badania [64] ze wskazaniem podstawowych różnic w metodologii porównywanych analiz przedstawiono w tabeli poniżej.

[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	

[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]		[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]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[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 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]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

9. Bibliografia

- [1] Wytyczne oceny technologii medycznych. Załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 roku. www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2010/Zarzadzenie_Nr_1.pdf (ostatnia aktualizacja: 22 kwietnia 2012).
- [2] Drummond MF, O'Brien B, Stoddart GL, Torrance GW: Metody badań ekonomicznych programów ochrony zdrowia. Via Media, Gdańsk. 2003.
- [3] Tan-Torres Edejer T et al.: Making Choices in Health: WHO Guide to Cost-Effectiveness Analysis. World Health Organization Publications. Geneva, 2003.
- [4] Gajewski P, Jaeschke R, Brożek J: Podstawy EBM, czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny. Medycyna Praktyczna Kraków 2008.
- [5] Orlewska E: Wytyczne Polskiego Towarzystwa Farmakoekonomicznego przeprowadzania oceny ekonomicznej technologii medycznych, 2009. www.farmakoekonomika.pl/cms/images/stories-/files/wytyczne_2009.pdf.
- [6] Sheskin DJ: Handbook of parametric and nonparametric statistical procedures. 4th edition, Chapman & Hall/CRC, Boca Raton, 2007.
- [7] Newman SC: Biostatistical methods in epidemiology. John Wiley & sons, Inc, 2001.
- [8] Zeliaś A, Pawełek B, Wanat S: Prognozowanie ekonomiczne. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa, 2003.
- [9] Willian AR, Briggs AH: Statistical analysis of cost-effectiveness data. John Wiley & Sons, Ltd, 2007.
- [10] Weinstein MC: Principles of cost-effective resource allocation in health care organizations. *Int J Technol Assess Health Care*. 1990;6(1):93-103.
- [11] Cantor SB: Extended dominance, cost-effectiveness analysis and ethics: A quantitative assessment. *Med Decis Making* 1994; 14: 259–265.
- [12] Cantor SB, Ganiats TG: Incremental cost-effectiveness analysis: the optimal strategy depends on the strategy set. *J Clin Epidemiol*. 1999 Jun;52(6):517-22.
- [13] O'Brien BJ, Briggs AH: Analysis of uncertainty in health care cost-effectiveness studies: An introduction to statistical issues and methods. *Statistical Methods in Medical Research*. 2002, Vol 11(6); pp 455-468.
- [14] Sonnenberg FA, Beck JR: Markov models in decision making: a practical guide. *Med Decis Making* 1993, 13: 322-329.
- [15] Miller DK, Homan SM: Determining transition probabilities: confusion and suggestions. *Med Decis Making* 1994;14:52-8.
- [16] Briggs AH, O'Brien JO, Blackhouse G: Thinking outside the box: recent advances in the analysis and presentation of uncertainty in cost-effectiveness studies. *Annu Rev Public Health* 2002. 23:377-401.
- [17] Tappenden P, Chilcott JB, Eggington S, Oakley J, McCabe C: Methods for expected value of information analysis in complex health economic models: developments on the health economics of interferon-b and glatiramer acetate for multiple sclerosis. *Health Technol Assess* 2004; 8(27).
- [18] Evans M, Hastings N and Peacock B: "Triangular Distribution." Ch. 40 in *Statistical Distributions*, 3rd ed. New York: Wiley, pp. 187-188, 2000.

-
- [19] Limpert E, Stahel WA and Abbt M: 2001. Lognormal distributions across the sciences: keys and clues. *Bioscience* 51 (5), 341-352.
- [20] Neapolitan RE: The principle of interval constraints: a generalization of the symmetric Dirichlet distribution. *Math Biosci.* 1991 Feb;103(1):33-44.
- [21] Briggs AH, Ades AE, Price MJ: Probabilistic sensitivity analysis for decision trees with multiple branches: use of the Dirichlet distribution in a Bayesian framework. *Med Decis Making.* 2003 Jul-Aug;23(4):341-50.
- [22] Ades AE, Lu G, Claxton K: Expected value of sample information calculations in medical decision modeling. *Med Decis Making.* 2004 Mar-Apr;24(2):207-27.
- [23] Brennan A, Kharroubi S, O'Hagan A and Chilcott J (2007): Calculating Partial Expected Value Of Perfect Information Via Monte-Carlo Sampling Algorithms. *Medical Decision Making*, 27 (4). 448-470.
- [24] Sculpher M, Claxton K: Establishing the cost-effectiveness of new pharmaceuticals under conditions of uncertainty--when is there sufficient evidence? *Value Health.* 2005 Jul-Aug;8(4):433-46.
- [25] Caro JJ: Pharmacoeconomic analyses using discrete event simulation. *Pharmacoeconomics.* 2005;23(4):323-32.
- [26] Elizandro D, Taha H: *Simulation of Industrial Systems: Discrete Event Simulation Using Excel/VBA.* Auerbach Publications; 1 edition (17 Dec 2007).
- [27] Briggs AH, Mooney CZ, Wonderling DE: 1999, Constructing confidence intervals for cost-effectiveness ratios: an evaluation of parametric and non-parametric techniques using Monte Carlo simulation. *Statistics in Medicine*; 18: 3245-62.
- [28] Gehan, E. A. 1975. *Statistical methods for survival time studies.* [In:] *Cancer Therapy: Prognostic Factors and Criteria*, M. J. Staquet, red.. New York: Raven Press.
- [29] David Collett. *Modelling Survival Data in Medical Research.* Chapman & Hall/CRC Texts in Statistical Science Series. Chapman and Hall/CRC; 2 edition (March 30, 2003).
- [30] Kececioglu, Dimitri, *Reliability & Life Testing Handbook*, Prentice Hall, Inc., Englewood Cliffs, New Jersey, Vol. 1 and 2, 1993 and 1994.
- [31] Johnson, N.; Kotz, S.; and Balakrishnan, N. *Continuous Univariate Distributions*, Vol. 1, 2nd ed. New York: Wiley, 1995.
- [32] Łanda K (red.): *Pricing. Ceny leków refundowanych, negocjacje i podział ryzyka.* CEESTAHC, Kraków / Warszawa, wrzesień 2009 roku.
- [33] Berger ML, Binglefors K, Hedblom EC, Pashos CL, Torrance GW: *Health Care Cost, Quality, and Outcomes: ISPOR Book of Terms.* Lawrenceville, NJ: ISPOR, 2003.
- [34] Center for the Evaluation of Value and Risk in Health. *The Cost-Effectiveness Analysis Registry* [Internet]. (Boston), Institute for Clinical Research and Health Policy Studies, Tufts Medical Center. Available from: www.cearegistry.org (ostatnia aktualizacja: 26 kwietnia 2012).
- [35] Informacje o zawartych umowach przez Wojewódzkie Oddziały NFZ w 2012 roku, aplikacje.nfz.gov.pl/umowy (ostatnia aktualizacja: 22 kwietnia 2012).
- [36] Informacja Głównego Urzędu Statystycznego w sprawie zaktualizowanego szacunku PKB za 2010 r. www.stat.gov.pl/gus/5840_1338_PLK_HTML.htm (ostatnia aktualizacja: 22 kwietnia 2012).
- [37] Portal internetowy Narodowego Funduszu Zdrowia, www.nfz.gov.pl (ostatnia aktualizacja: 22 kwietnia 2012).
-

- [38] Katalog produktów leczniczych i wyrobów medycznych portalu Medycyna Praktyczna, www.mp.pl (ostatnia aktualizacja: 22 kwietnia 2012).
- [39] Informator Ministerstwa Zdrowia o refundowanych produktach leczniczych, bil.aptek.pl/servlet/specjalista_l/list (ostatnia aktualizacja: 26 kwietnia 2012).
- [40] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. www.whocc.no/atc_ddd_index/ (ostatnia aktualizacja: 22 kwietnia 2012).
- [41] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2011. Oslo, 2010.
- [42] Trwanie życia w 2010 r., www.stat.gov.pl/gus/5840_4721_PLK_HTML.htm (ostatnia aktualizacja: 26 marca 2012).
- [43] Wartość refundacji cen leków według kodów EAN oraz wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii, narastająco od początku roku do grudnia 2011 r. Komunikat DGL, www.nfz.gov.pl.
- [44] Ustawa z dnia 25 czerwca 2009 r. o zmianie ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych oraz ustawy ocenach. Dziennik Ustaw nr 118. Poz. 989.
- [45] Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 13 września 2011 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2012 r. Dz.U. 2011 nr 192 poz. 1141.
- [46] Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696.
- [47] Powierzchnia i ludność w przekroju terytorialnym w 2010 r. http://www.stat.gov.pl/cps/rde/-xbr/gus/PUBL_L_powierzchnia_ludnosc_teryt_2010.pdf (ostatnia aktualizacja: 26 marca 2012).
- [48] Przeprowadzony przez Centrum HTA Sp. z o.o. sp. k. przegląd systematyczny badań klinicznych pod tytułem "Analiza kliniczna produktu leczniczego Glivec® (imatinib) w porównaniu do placebo lub braku leczenia przyczynowego w terapii adjuwantowej dorosłych pacjentów z istotnym ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia KIT (CD 117)-dodatnich nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST)." Kraków (kwiecień 2012).
- [49] 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.
- [50] Joensuu, H. 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* 29 (2011).
- [51] DeMatteo RP, Ballman KV, Antonescu CR i wsp.: Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomised, doubleblind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2009; 373:1097-1104.
- [52] Gastrointestinal Stromal Tumor Meta-Analysis Group (MetaGIST) . Comparison of two doses of imatinib for the treatment of unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors: a meta-analysis of 1,640 patients. *J Clin Oncol*. 2010 Mar 1;28(7):1247-53.

-
- [53] Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR, et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2006 Oct 14;368(9544):1329-38.
- [54] Schöffski P, Huang X, Casali PG, et al. Phase III trial of sunitinib (SU) in imatinib (IM)-resistant/intolerant gist with novel statistical analysis of long-term survival to account for crossover [Abstract No. 8650]. *Annals of Oncology* 2009. Vol. 19, Issue Supplement 8, pp. 266.
- [55] Heinrich MC, Owzar K, Corless CL, et al. Correlation of kinase genotype and clinical outcome in the North American Intergroup Phase III Trial of imatinib mesylate for treatment of advanced gastrointestinal stromal tumor: CALGB 150105 Study by Cancer and Leukemia Group B and Southwest Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2008 Nov 20;26(33):5360-7.
- [56] Blanke CD, Rankin C, Demetri GD, et al. Phase III randomized, intergroup trial assessing imatinib mesylate at two dose levels in patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing the kit receptor tyrosine kinase: S0033. *J Clin Oncol*. 2008 Feb 1;26(4):626-32.
- [57] Zalcberg JR, Verweij J, Casali PG, et al. Outcome of patients with advanced gastro-intestinal stromal tumours crossing over to a daily imatinib dose of 800 mg after progression on 400 mg. *Eur J Cancer*. 2005 Aug;41(12):1751-7.
- [58] Verweij J, Casali PG, Zalcberg J, et al. Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised trial. *Lancet*. 2004 Sep 25-Oct 1;364(9440):1127-34.
- [59] 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.
- [60] Załącznik nr 8 do Zarządzenia 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.
- [61] Wilson J, Connock M, Song F, Yao G, Fry-Smith A, Raftery J, Peake D Imatinib for the treatment of patients with unresectable and/or metastatic gastrointestinal stromal tumours: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2005 Jul;9(25):1-142.
- [62] Hislop J, Quayyum Z, Elders A, Fraser C, Jenkinson D, Mowatt G, Sharma P, Vale L, Petty R. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of imatinib dose escalation for the treatment of unresectable and/or metastatic gastrointestinal stromal tumours that have progressed on treatment at a dose of 400 mg/day: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2011 Jun;15(25):1-178.
- [63] Chabot I, LeLorier J, Blackstein ME. The challenge of conducting pharmacoeconomic evaluations in oncology using crossover trials: the example of sunitinib for gastrointestinal stromal tumour. *Eur J Cancer*. 2008 May;44(7):972-7. Epub 2008 Mar 26.
- [64] Dretzke J, Round J, Connock M, Tubeuf S, Pennant M, Fry-Smith A, Hulme C, McCabe C, Meads C. Imatinib as adjuvant treatment following resection of KIT-positive gastrointestinal stromal tumours. Birmingham, West Midlands Health Technology Assessment Collaboration, University of Birmingham, January 2010. www.hta.ac.uk/erg/reports/2173.pdf
-

- [65] Rubin JL, Taylor DC, Sanon M, Coombs JH, Bollu VK. Budgetary impact of treatment with adjuvant imatinib for 1 year following surgical resection of Kit-positive localized gastrointestinal stromal tumors. *J Manag Care Pharm.* 2010 Sep;16(7):482-91.
- [66] Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego oraz wniosku o podwyżce urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego objętego refundacją. www.mz.gov.pl (ostatnia aktualizacja: 22 kwietnia 2012).
- [67] Katalog świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - terapeutyczne programy zdrowotne. Załącznik nr 1 do Zarządzenia nr 10/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 15 lutego 2012 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne.
- [68] Katalog świadczeń wspomagających. Załącznik 2 do Zarządzenia Nr 13/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 marca 2012 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii.
- [69] Katalog ryczałtów za diagnostykę w programach terapeutycznych. Załącznik nr 3 do Zarządzenia nr 10/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 15 lutego 2012 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne.
- [70] Katalog substancji czynnych stosowanych w terapeutycznych programach zdrowotnych. Załącznik nr 1 do Zarządzenia nr 10/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 15 lutego 2012 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne.
- [71] Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych. Załącznik nr 5a do Zarządzenia Nr 81/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 4 listopada 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna.
- [72] Katalog zakresów ambulatoryjnych świadczeń diagnostycznych kosztochłonnych (ASDK). Załącznik nr 1 do Zarządzenia Nr 96/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 22 grudnia 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna.
- [73] Katalog zakresów świadczeń zdrowotnych kontraktowanych odrębnie. Załącznik 1 do Zarządzenia Nr 67/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 18 października 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie.
- [74] Katalog świadczeń odrębnych. Załącznik nr 1b do Zarządzenia Nr 72/2011/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 października 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne.
- [75] Katalog świadczeń do sumowania. Załącznik nr 1c do Zarządzenia Nr 72/2011/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 października 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne.

-
- [76] Katalog świadczeń w opiece paliatywnej i hospicyjnej. Załącznik nr 1 do Zarządzenia Nr 79/2011/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 2 listopada 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: opieka paliatywna i hospicyjna.
- [77] Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii w Warszawie, <http://85.128.14.124/krn/> (data ostatniej aktualizacji: 20 marca 2012 roku).
- [78] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2012 r.; www.mz.gov.pl (ostatnia aktualizacja 26 kwietnia 2012 roku).
- [79] Rekomendacja Prezesa AOTM nr 83/2011 z dnia 21 listopada 2011 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia opieki zdrowotnej „podanie lenalidomidu we wskazaniu zespoły mielodysplastyczne/mieloproliferacyjne”; <http://www.aotm.gov.pl/index.php?id=141> (ostatnia aktualizacja: 23 marca 2012).
- [80] Charakterystyki Produktów Leczniczych Refundowanych na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych <http://leki.urpl.gov.pl/> ostatnia (aktualizacja: 22 marca 2012).
- [81] Katalog substancji czynnych – załącznik nr 1 do Zarządzenia Nr 13/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 marca 2012 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia.
- [82] Sprawozdanie z działalność NFZ za 2010 r. Warszawa, czerwiec 2011.; <http://www.nfz.gov.pl> (ostatnia aktualizacja: 23 kwietnia 2012).
- [83] Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2011 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2007–2009. M.P. 2011 nr 99 poz. 1003.
- [84] Joensuu H, Eriksson M, Sundby Hall K, Hartmann JT, Pink D, Schütte J, Ramadori G, Hohenberger P, Duyster J, Al-Batran SE, Schlemmer M, Bauer S, Wardelmann E, Sarlomo-Rikala M, Nilsson B, Sihto H, Monge OR, Bono P, Kallio R, Vehtari A, Leinonen M, Alvegård T, Reichardt P. One vs three years of adjuvant imatinib for operable gastrointestinal stromal tumor: a randomized trial. *JAMA*. 2012 Mar 28;307(12):1265-72.
- [85] Opinia Rady Przejrzystości z dnia 16 kwietnia 2012 roku w zakresie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych/zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Podanie lenalidomidu we wskazaniu zespoły mielodysplastyczne/mieloproliferacyjne”.
- [86] Charakterystyka produktu leczniczego Myfortic®.
- [87] Przeprowadzona przez Centrum HTA Sp. z o.o. sp. k. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia „Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu ze środków publicznych 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, kwiecień 2012 roku.
- [88] Przeprowadzona przez Centrum HTA Sp. z o.o. sp. k. Analiza problemu decyzyjnego „Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Glivec® (imatinib) stosowanego w leczeniu adjuwantowym
-

dorosłych pacjentów z istotnym ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia KIT (CD117) - dodatnich nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST).” Kraków, luty 2012 roku.

- [89] Rutkowski Piotr (Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków. Centrum Onkologii-Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie). Program GIST adjuvant draft. [Materiał dostarczony przez Zamawiającego].
- [90] Charakterystyka produktu leczniczego Glivec.
- [91] Miettinen M., Lasota J. Gastrointestinal Stromal Tumors Review on Morphology, Molecular Pathology, Prognosis, and Differential Diagnosis. Arch Pathol Lab Med 2006; 130: 1466-1478.
- [92] Miettinen M., Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: Pathology and prognosis at different sites. Seminars in Diagnostic Pathology 2006; 23: 70-83.
- [93] Katalog jednorodnych grup pacjentów. Załącznik nr 1a do Zarządzenia Nr 72/2011/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 października 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne.
- [94] Valentim J., Coombs J., Sakano A., Puty F. Number needed to treat (NNT) to avoid one gastrointestinal stromal tumour (GIST) recurrence in brazil. cost comparison and budget impact analysis of adjuvant treatment with imatinib. Value in Health 2009 12:7 (A263).
- [95] Pawar V., El Ouagari K., Rubin J., Coombs J.H., Taylor D. Cost-effectiveness of adjuvant imatinib in patients with surgically resected localized gastrointestinal stromal tumors (GIST): Canadian societal perspective Annals of Oncology 2010 21 SUPPL. 8 (viii232).
- [96] El Ouagari K., Pawar V., Coombs J., Rubin J. Cost-effectiveness of imatinib as adjuvant treatment for resected gastrointestinal stromal tumors (GIST) versus best supportive care: Canadian perspective. Value in Health 2010 13:7 (A270).
- [97] Krysanov I., Zorin N., Pyadushkina E., Koval D.A. Cost-effectiveness analysis of adjuvant therapy with imatinib mesylate in patients after resection of localized primary gastrointestinal stromal tumor. Value in Health 2010 13:7 (A265-A266).

10. Spis tabel

Tabela 1. Kryteria włączenia i kryteria wyłączenia z leczenia adjuwantowego imatynibem [89].....	17
Tabela 2. Wyniki wieloaspektowej oceny wielkości analizowanej populacji chorych [87].....	18
Tabela 3. Opis elementów schematu modelu decyzyjnego.	34
Tabela 4. Opis przejść między stanami modelu Markowa.....	37
Tabela 5. Parametry modelowania.	39
Tabela 6. Estymatory Kaplan-Meier przeżycia bez nawrotu choroby [49].	52
Tabela 7. Przeżycie wolne od nawrotu choroby – wariant podstawowy.	54
Tabela 8. Ocena istotności zmian we współczynnikach zagrożenia wystąpienia nawrotu pomiędzy poszczególnymi interwałami czasowymi.	55
Tabela 9. Przeżycie wolne od nawrotu choroby – wariant alternatywny.....	57
Tabela 10. Przeżycie wolne od nawrotu choroby na podstawie wyników badania [84].....	61
Tabela 11. Ocena istotności różnic w częstotliwości występowania nawrotu choroby w trakcie leczenia adjuwantowego imatynibem. Na podstawie wyników badania [84].	62
Tabela 12. Ocena istotności różnic w częstotliwości występowania nawrotu choroby w trakcie leczenia adjuwantowego imatynibem pomiędzy wynikami badania [49] a wynikami badania [84].	63
Tabela 13. Bezpieczeństwo stosowania porównywanych interwencji. Na podstawie [49].	64
Tabela 14. Charakter działań niepożądanych uwzględnionych w niniejszym opracowaniu.	65
Tabela 15. Strategia przeszukania wskazanych baz danych w celu odnalezienia źródeł informacji dotyczących jakości życia pacjentów z analizowanej populacji. Data ostatniego przeszukania: 26 kwietnia 2012 roku.	67
Tabela 16. Wykorzystane w analizie wartości jakości życia pacjentów z analizowanej populacji.	70
Tabela 17. Koszt jednostki rozliczeniowej świadczeń medycznych.	73
Tabela 18. Koszt jednostkowy świadczeń medycznych uwzględnionych w opracowaniu.....	74
Tabela 19. Dawkowanie sunitynibu określone na podstawie wyników badania kwestionariuszowego.....	78
Tabela 20. Koszty jednostkowe realizacji programu zdrowotnego „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego”.	79
Tabela 21. Koszt leczenia działań niepożądanych.....	81
Tabela 22. Opis scenariuszy alternatywnych analizy wrażliwości.	84
Tabela 23. Parametry niepewne uwzględnione w ramach analizy wrażliwości.	85
Tabela 24. Wyniki analizy efektywności praktycznej.....	86
Tabela 25. Wyniki analizy kosztów z rozpatrywanych perspektyw ekonomicznych.....	89
Tabela 26. Zestawienie kosztów i konsekwencji.....	95
Tabela 27. Wyniki analizy ekonomicznej.....	97
Tabela 28. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości – zakres niepewności wyników analizy ekonomicznej.....	105
Tabela 29. Prawdopodobieństwo, że wskazana interwencja jest optymalna przy zakładanej skłonności do zapłaty za dodatkowy QALY.	109
Tabela 30. Wyniki analizy wartości uzyskanych informacji pierwszego rzędu.	110
Tabela 31. Strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych pomocnych przy walidacji wyników niniejszego opracowania.....	114
Tabela 32. Badania włączone do walidacji konwergencji wyników niniejszej analizy.....	116
Tabela 33. Zestawienie wyników i metodologii porównywanych badań.....	119
Tabela 34. Analiza SWOT.....	128
Tabela 35. Informacje na temat respondentów badania kwestionariuszowego.....	142
Tabela 36. Kwestionariusz wykorzystany w badaniu. Pola z białym wypełnieniem uzupełnia respondent.	143

Tabela 37. Kwestionariusz wykorzystany przy ocenie poprawności modelowanego przebiegu leczenia.	155
Tabela 38. Wyniki badania kwestionariuszowego dotyczące zagadnień epidemiologicznych (część 1. i 2. z kwestionariusza głównego).	159
Tabela 39. Wyniki badania kwestionariuszowego dotyczącego kosztów leczenia analizowanych pacjentów (część ≥3. z kwestionariusza głównego).	165
Tabela 40. Wyniki badania kwestionariuszowego – koszty z perspektywy płatnika publicznego dopasowane do odpowiedzi respondentów.	188
Tabela 41. Wyniki badania kwestionariuszowego – koszty z perspektywy pacjenta dopasowane do odpowiedzi respondentów.	195
Tabela 42. Wyniki II etapu badania kwestionariuszowego.	202
Tabela 43. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z leczenia imatynibem lub sunitynibem w ramach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego dotyczącego leczenia podścieliskowych nowotworów przewodu pokarmowego (GIST) [60].	206
Tabela 44. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do pierwotnych badań klinicznych dotyczących stosowania produktu leczniczego Glivec® (imatynib) w leczeniu chorych z rozsiałym i/lub nieoperacyjnym nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego (GIST).	208
Tabela 45. Strategia i wyniki wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w bazie PubMed, Embase, Cochrane dotyczących efektywności klinicznej produktu leczniczego Glivec® (imatynib) w leczeniu paliatywnym chorych z rozsiałym i/lub nieoperacyjnym nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego (GIST); (data ostatniego wyszukania: 30.01.2012).	209
Tabela 46. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do pierwotnych badań klinicznych dotyczących stosowania produktu leczniczego Sutent® (sunitynib) w leczeniu chorych z rozsiałym i/lub nieoperacyjnym nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego (GIST) po niepowodzeniu leczenia metanosulfonianem imatynibu ze względu na oporność lub nietolerancję (II linia leczenia).	213
Tabela 47. Strategia i wyniki wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w bazie PubMed, Embase, Cochrane dotyczących efektywności klinicznej produktu leczniczego Sutent® (sunitynib) w leczeniu chorych z rozsiałym i/lub nieoperacyjnym nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego (GIST) po niepowodzeniu leczenia metanosulfonianem imatynibu ze względu na oporność lub nietolerancję (II linia leczenia); (data ostatniego wyszukania: 30.01.2012).....	214
Tabela 48. Przyczyny wykluczenia publikacji.	221
Tabela 49. Zestawienie danych dotyczących badania EORTC [A1]-[A8] oraz badania SWOG [A9]-[A15] z kryteriami włączenia / wykluczenia pacjentów w ramach TPZ dotyczącego leczenia podścieliskowych nowotworów przewodu pokarmowego (GIST) imatynibem jako I linii leczenia [60].....	227
Tabela 50. Zestawienie danych dotyczących badania [A16]-[A22] z kryteriami włączenia / wykluczenia pacjentów w ramach TPZ dotyczącego leczenia podścieliskowych nowotworów przewodu pokarmowego (GIST) sunitynibem jako II linii leczenia [60]. ..	232
Tabela 51. Tablica trwania życia Polaka w 2010 roku.	241

11. Spis rysunków

Rysunek 1. Schemat wpływu zastosowania ocenianej interwencji.	20
Rysunek 2. Porównywane interwencje.	29
Rysunek 3. Schemat modelu decyzyjnego wykorzystanego w opracowaniu.	33
Rysunek 4. Diagram selekcji doniesień naukowych (PRISMA <i>flow diagram</i>).	69
Rysunek 5. Diagram selekcji doniesień naukowych wykorzystanych przy ocenie konwergencji wyników niniejszej analizy (PRISMA).....	115
Rysunek 6. Ogólny schemat procesu decyzyjnego.	247

12. Spis wykresów

Wykres 1. Porównanie wykorzystanych w niniejszym opracowaniu wariantów oceny przeżycia bez nawrotu (A- wariant podstawowy, B – wariant alternatywny) z estymatorami przeżycia przedstawionymi w badaniu [49].	58
Wykres 2. Udział rozpatrywanych kategorii kosztu w koszcie całkowitym stosowania porównywanych interwencji z perspektywy płatnika publicznego (A.) oraz z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne (B.).	92
Wykres 3. Udział rozpatrywanych kategorii kosztu w koszcie inkrementalnym stosowania porównywanych interwencji z perspektywy płatnika publicznego (A.) oraz z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne (B.)......	93
Wykres 4. Wyniki analizy wrażliwości dla scenariuszy alternatywnych założeń przyjętych w opracowaniu. Różnica w wysokości ICUR określonego dla porównania imatynib, 1 rok vs. obserwacja. A. – perspektywa płatnika publicznego; B. – perspektywa płatnika za świadczenia medyczne.	99
Wykres 5. Wyniki analizy wrażliwości dla scenariuszy alternatywnych założeń przyjętych w opracowaniu. Różnica w wysokości ICUR określonego dla porównania imatynib, 3 lata vs. obserwacja. A. – perspektywa płatnika publicznego; B. – perspektywa płatnika za świadczenia medyczne.	100
Wykres 6. Diagram tornado przedstawiający ICUR określony dla porównania imatynib, 1 rok vs. obserwacja z perspektywy płatnika publicznego (A.) lub perspektywy płatnika za świadczenia medyczne (B.) lub ICUR określony dla porównania imatynib, 3 lata vs. obserwacja z perspektywy płatnika publicznego (C.) lub perspektywy płatnika za świadczenia medyczne (D.).	102
Wykres 7. Krzywe akceptowalności kosztów-użyteczności z perspektywy płatnika publicznego (A) oraz z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne (B).	107
Wykres 8. Krzywe akceptowalności kosztów-efektywności z perspektywy płatnika publicznego (A) oraz z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne (B).	108
Wykres 9. Krzywe przeżywalności bez nawrotu choroby określone w ramach niniejszej analizy oraz na podstawie wyników badania [49].	122
Wykres 10. Krzywe przeżywalności bez nawrotu choroby określone w ramach niniejszej analizy oraz na podstawie wyników badania [50], [84].	123

13. Aneks

13.1. Metody przeprowadzenia i wyniki badania kwestionariuszowego

W przeprowadzonym przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k. badaniu kwestionariuszowym udział wzięli eksperci z sześciu ośrodków medycznych.

Wyboru respondentów dokonano na podstawie zakresu doświadczenia ze stosowaniem imatynibu wśród pacjentów z nowotworem podścieliska przewodu pokarmowego, co określono na podstawie danych dostarczonych od Zamawiającego dotyczących zużycia imatynibu w tym wskazaniu przez główne ośrodki kliniczne w Polsce.

Szczegółowe informacje na temat respondentów badania kwestionariuszowego zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 35. Informacje na temat respondentów badania kwestionariuszowego.

■	[REDACTED]
■	[REDACTED]
■	[REDACTED] [REDACTED]
■	[REDACTED]
■	[REDACTED]
■	[REDACTED]
■	[REDACTED]

Kwestionariusz wykorzystany w badaniu zostały przedstawiony w tabeli poniżej.

Tabela 36. Kwestionariusz wykorzystany w badaniu. Pola z białym wypełnieniem uzupełnia respondent.

<p>Proszę o wypełnienie poniższego kwestionariusza lub wskazanie wiarygodnych źródeł informacji odnoszących się do przedstawionych zagadnień.</p> <p>Niniejszy kwestionariusz ma na celu identyfikację zasobów zużywanych oraz kosztów ponoszonych z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjenta w trakcie opieki nad dorosłym pacjentem z istotnym ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia Kit (CD117)-dodatnich nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST).</p> <p>Analiza dotyczy dwóch schematów leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • podawania imatynibu oraz • podawania placebo <p>w leczeniu adjuwantowym pacjentów z analizowanej populacji.</p> <p>Analizowaną populację stanowią dorośli pacjenci z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia Kit (CD117)-dodatnich nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego, bez ciężkich zaburzeń funkcji wątroby, nerek i/albo ciężkich zaburzeń hematologicznych, bez chorób sercowych ocenianych na III lub IV klasę NYHA, niepoddawanych wcześniej chemioterapii lub radioterapii, nieprzyjmujących warfaryny, niemających innych przeciwwskazań do stosowania imatynibu i których sprawność oceniana jest w skali <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> na maksymalnie 2 punkty.</p> <p>Pola z białym wypełnieniem uzupełnia respondent.</p>	
Uprzejmie prosimy o podanie imienia, nazwiska i afiliacji (w tym adres miejsca pracy):	
Część I. Zagadnienia dotyczące epidemiologii analizowanego problemu zdrowotnego oraz istniejącej praktyki leczenia analizowanych pacjentów	
Zagadnienie	

1.	Proszę o odpowiedź na poniższe pytania dotyczące <u>oceny wielkości populacji</u> pacjentów predysponowanych do stosowania imatynibu w leczeniu adjuwantowym nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego	
	Pytanie	Odpowiedź respondenta
a1.	Jaki odsetek noworozpoznanych pacjentów z rakiem przełyku (C15 wg ICD-10) stanowią pacjenci ze zlokalizowanym, pierwotnym nowotworem podścieliska przewodu pokarmowego o średnicy co najmniej 3 cm?	
a2.	Jaki odsetek noworozpoznanych pacjentów z rakiem żołądka (C16 wg ICD-10) stanowią pacjenci ze zlokalizowanym, pierwotnym nowotworem podścieliska przewodu pokarmowego o średnicy co najmniej 3 cm?	
a3.	Jaki odsetek noworozpoznanych pacjentów z rakiem jelita cienkiego (C17 wg ICD-10) stanowią pacjenci ze zlokalizowanym, pierwotnym nowotworem podścieliska przewodu pokarmowego o średnicy co najmniej 3 cm?	
a4.	Jaki odsetek noworozpoznanych pacjentów z rakiem jelita grubego (C18 wg ICD-10) stanowią pacjenci ze zlokalizowanym, pierwotnym nowotworem podścieliska przewodu pokarmowego o średnicy co najmniej 3 cm?	
a5.	Jaki odsetek noworozpoznanych pacjentów z rakiem jelita grubego (C20 wg ICD-10) stanowią pacjenci ze zlokalizowanym, pierwotnym nowotworem podścieliska przewodu pokarmowego o średnicy co najmniej 3 cm?	
a6.	Jaki odsetek noworozpoznanych pacjentów z raków przestrzeni zaotrzewnowej lub otrzewnej (C48 wg ICD-10) stanowią pacjenci ze zlokalizowanym, pierwotnym nowotworem podścieliska przewodu pokarmowego o średnicy co najmniej 3 cm?	
b.	Jaki odsetek noworozpoznanych pacjentów z GIST stanowią dorośli ?	
c.	U jakiego odsetka dorosłych pacjentów z noworozpoznany GIST kwalifikuje się do zabiegu chirurgicznego usunięcia nowotworów?	

d.	U jakiego odsetka dorosłych pacjentów z GIST kwalifikujących się do zabiegu chirurgicznego przeprowadzane jest całkowite usunięcie guza?	
e.	U jakiego odsetka dorosłych pacjentów z GIST po całkowitej resekcji chirurgicznej występują guzy Kit (CD117)-dodatnie?	
f.	Jaki odsetek pacjentów spełniających kryteria od a. do e. (<i>dorosły pacjent z Kit (CD117)-dodatnim GIST, po całkowitej jego resekcji chirurgicznej</i>) ocenianych jest na maksymalnie 2 punkty w skali oceny sprawności ECOG?	
g.	U jakiego odsetka pacjentów spełniających kryteria od a. do f. (<i>dorosły pacjent z Kit (CD117)-dodatnim GIST, po całkowitej jego resekcji chirurgicznej których sprawność oceniana jest na ≤ 2 w skali ECOG</i>) nie występują ciężkie zaburzenia funkcji wątroby, ciężkie zaburzenia funkcji nerek i/albo ciężkie zaburzenia hematologiczne?	
h.	U jakiego odsetka pacjentów spełniających kryteria od a. do g. (<i>dorosły pacjent z Kit (CD117)-dodatnim GIST, po całkowitej jego resekcji chirurgicznej których sprawność oceniana jest na ≤ 2 w skali ECOG, bez ciężkich zaburzeń funkcji wątroby, nerek i /albo ciężkich zaburzeń hematologicznych</i>) nie ma chorób serca ocenianych na III lub IV klasę NYHA?	
i.	U jakiego odsetka pacjentów spełniających kryteria od a. do h. (<i>dorosły pacjent z Kit (CD117)-dodatnim GIST, po całkowitej jego resekcji chirurgicznej których sprawność oceniana jest na ≤ 2 w skali ECOG, bez ciężkich zaburzeń funkcji wątroby, płuc, nerek i /albo ciężkich zaburzeń hematologicznych, nie mających chorób serca ocenianych na III lub IV klasę NYHA</i>) nie ma innych przeciwwskazań do stosowania imatynibu?	
j.	Jaki odsetek pacjentów spełniających kryteria od a. do i. (<i>dorosły pacjent z Kit (CD117)-dodatnim GIST, po całkowitej jego resekcji chirurgicznej których sprawność oceniana jest na ≤ 2 w skali ECOG, bez ciężkich zaburzeń funkcji wątroby, płuc, nerek i /albo ciężkich zaburzeń hematologicznych, nie mających chorób serca ocenianych na III lub IV klasę NYHA, nie mających innych przeciwwskazań do stosowania imatynibu</i>) nie przyjmuje warfaryny w pełnych dawkach?	
k.	U jakiego odsetka pacjentów spełniających kryteria od a. do j. (<i>dorosły pacjent z Kit (CD117)-dodatnim GIST, po całkowitej jego resekcji chirurgicznej których sprawność oceniana jest na ≤ 2 w skali ECOG, bez ciężkich zaburzeń funkcji</i>	

	<p><i>wątroby, płuc, nerek i /albo ciężkich zaburzeń hematologicznych, nie mających chorób serca ocenianych na III lub IV klasę NYHA, nie mających innych przeciwwskazań do stosowania imatynibu i nie przyjmujących warfaryny) nie była przeprowadzana chemioterapia lub radioterapia?</i></p>	
l.	<p>U jakiego odsetka pacjentów spełniających kryteria od a. do k. (<i>dorosły pacjent z Kit (CD117)-dodatnim GIST, po całkowitej jego resekcji chirurgicznej których sprawność oceniana jest na ≤ 2 w skali ECOG, bez ciężkich zaburzeń funkcji wątroby, płuc, nerek i /albo ciężkich zaburzeń hematologicznych, nie mających chorób serca ocenianych na III lub IV klasę NYHA, nie mających innych przeciwwskazań do stosowania imatynibu i nie przyjmujących warfaryny i nie poddawanych wcześniej radio- lub chemioterapii</i>) występuje wysokie (>50%) ryzyko nawrotu choroby według klasyfikacji AJCC-NCCN-AFIP?</p>	
m.	<p>Czy Pani/Pana zdaniem informacje na temat liczby zachorowań na nowotwory GIST publikowane w Rejestrze Klinicznym GIST (400-700 nowych przypadków GIST w roku, z czego 120-200 w stadium rozsiewu choroby) są wiarygodne, przedstawiają realny obraz zapadalności na analizowane nowotwory w Polsce?</p>	
n.	<p>Czy Pani/Pana zdaniem informacje na temat liczby zachorowań na nowotwory publikowane w Krajowym Rejestrze Nowotworów są wiarygodne, przedstawiają realny obraz zapadalności na nowotwory C15, C16, C17, C18, C20, C48 w Polsce?</p>	
2.	<p>Proszę o odpowiedź na poniższe pytania dotyczące <u>aktualnego postępowania</u> wśród pacjentów zidentyfikowanych w punkcie 1. (<i>dorosłych pacjentów z z istotnym ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia Kit (CD117)-dodatnich nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego, bez ciężkich zaburzeń funkcji wątroby, nerek i/albo ciężkich zaburzeń hematologicznych, bez chorób sercowych ocenianych na III lub IV klasę NYHA, niepoddawanych wcześniej chemioterapii lub radioterapii, nieprzyjmujących warfaryny, niemających innych przeciwwskazań do stosowania imatynibu i których sprawność oceniana jest w skali Eastern Cooperative Oncology Group na maksymalnie 2 punkty</i>)</p>	
	Pytanie	Odpowiedź respondenta

a.	Jakie jest aktualne postępowanie terapeutyczne wśród pacjentów z analizowanej populacji? Czy wśród analizowanych pacjentów stosowane jest leczenie adjuwantowe?	
b.	Jaki odsetek analizowanych pacjentów aktualnie poddawany jest leczeniu adjuwantowym z wykorzystaniem imatynibu?	
c.	Czy w przypadku realizacji terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ umożliwiającego podawanie imatynibu w leczeniu adjuwantowym GIST u wszystkich pacjentów zidentyfikowanych w punkcie 1.? Jeżeli nie, to proszę wskazać odsetek wykorzystania imatynibu wśród ww. pacjentów.	
3.	Proszę o odpowiedź na poniższe pytania dotyczące <u>charakterystyki</u> pacjentów zidentyfikowanych w punkcie 1. (dorośli pacjenci z istotnym ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia Kit (CD117)-dodatnich nowotworów podścieliskowego przewodu pokarmowego, bez ciężkich zaburzeń funkcji wątroby, nerek i/albo ciężkich zaburzeń hematologicznych, bez chorób sercowych ocenianych na III lub IV klasę NYHA, niepoddawanych wcześniej chemioterapii lub radioterapii, nieprzyjmujących warfaryny, niemających innych przeciwwskazań do stosowania imatynibu i których sprawność oceniana jest w skali Eastern Cooperative Oncology Group na maksymalnie 2 punkty) oraz proponowanego terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ umożliwiającego zastosowanie imatynibu wśród pacjentów z analizowanej populacji	
	Pytanie	Odpowiedź respondenta
a.	Jaka jest średnia powierzchnia ciała pacjentów z analizowanej populacji? Proszę wskazać również wartość minimalną i maksymalną.	
b.	Jakie badania diagnostyczne są przeprowadzane w trakcie podawania pacjentom z analizowanej populacji poddawanych leczeniu adjuwantowemu z wykorzystaniem imatynibu?	
c.	Proszę o podanie jak często pacjentom z analizowanej populacji poddawanych leczeniu adjuwantowemu wydawany będzie lek imatynib?	

d.	Jaki jest koszt jednego wydania leku imatynibu pacjentom z analizowanej populacji z <u>perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia) przy założeniu realizacji TPZ?</u> Proszę o podanie wszystkich elementów składające się na ten koszt (kod świadczenia szpitalnego oraz liczbę dni hospitalizacji, odsetek pacjentów, u których jest dane świadczenie wykonywane itd.)					
Część II. Zagadnienia dotyczące kosztu leczenia działań niepożądanych związanych ze stosowaniem imatynibu w leczeniu adjuwantowym GIST.						
Zagadnienie	-					
4.	Proszę o podanie elementów składających się na koszt leczenia wskazanych działań niepożądanych z perspektywy PACJENTA i/ albo z perspektywy płatnika publicznego (NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA). Proszę uwzględnić następujące aspekty: A. odsetek pacjentów ze wskazanym działaniem niepożądanym u których występuje konieczność hospitalizacji (z wykluczeniem jednodniowych hospitalizacji do których odnosi się punkt C.) B. koszt hospitalizacji , jeśli występuje (proszę wskazać kod świadczenia, średni okres hospitalizacji, dodatkowe świadczenia rozliczane z grupą itp.), C. liczba dodatkowych porad ambulatoryjnych/zabiegów ambulatoryjnych/wizyt w szpitalu w celu monitorowania choroby przeprowadzanych ze względu na wystąpienie wskazanego działania niepożądanego (proszę od podanie ilości świadczeń oraz okresu ich przeprowadzania – co jaki okres i do kiedy), D. charakter porad (proszę wskazać rodzaj porady: POZ/specjalistyczna/kompleksowa i/ albo kod zakresu świadczenia) – ewentualnie odsetki poszczególnych porad E. rodzaj farmakoterapii przypisywanej w ramach leczenia wskazanego działania niepożądanego (preparat, dzienna dawka, średnia liczba dni przyjmowania preparatu) – również preparaty OTC oraz wyroby medyczne (bandaże, opaski uciskowe itp.).					
	Działanie niepożądane	Wskazane przez respondenta elementy skradające się na koszt leczenia wskazanego działania nieżądanego				
		A.	B.	C.	D.	E.
	Neutropenia I stopnia					

Neutropenia II stopnia					
Neutropenia III stopnia					
Neutropenia IV stopnia					
Zmęczenie stopnia II					
Zapalenie skóry stopnia I					
Zapalenie skóry stopnia II					
Zapalenie skóry stopnia III					
Ból brzucha stopnia II					
Nudności stopnia I					
Nudności stopnia II					
Nudności stopnia III					
Nudności stopnia IV					
Wymioty stopnia I					
Wymioty stopnia II					

Wymioty stopnia III					
Wymioty stopnia IV					
Biegunka stopnia I					
Biegunka stopnia II					
Biegunka stopnia III					
Biegunka stopnia IV					
Obrzęk stopnia I					
Obrzęk stopnia II					
Obrzęk stopnia III					
Hypokalemia stopnia I					
Hypokalemia stopnia II					
Hypokalemia stopnia III					
Część III. Zagadnienia dotyczące kosztu opieki/monitorowania pacjenta poddawanego leczeniu z wykorzystaniem analizowanych schematów z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia) i z perspektywy pacjenta					
Zagadnienie					

5.	<p>Proszę o podanie elementów kosztu monitorowania/opieki nad pacjentem stosującym jeden z analizowanych schematów leczenia (<u>stan brak nawrotu – obejmujący okres od zabiegu resekcji nowotworu do wystąpienia nawrotu choroby</u>)</p> <p>Proszę przedstawić zasoby medyczne istotne z perspektywy płatnika publicznego i/albo pacjenta (<u>liczbe procedur szpitalnych, ich kod, ewentualnie rodzaj farmakoterapii, dzienną dawkę leków i okres ich stosowania, rodzaj i liczbę świadczeń diagnostycznych, rodzaj i liczbę ambulatoryjnych porad specjalistycznych itp.</u>); Proszę pominąć koszty bezpośrednio związane z podawaniem analizowanej substancji czynnej (imatynib). Zużycie zasobów proszę przedstawić w przeliczeniu na jeden miesiąc</p>	
	Wskazane przez respondenta procedury medyczne / schematy leczenia	Odsetek pacjentów z analizowanej populacji rozliczającej wskazane procedury medyczne raz na cykl
a.		
b.		
c.		
d.		
e.		
6.	<p>Proszę o odpowiedź na poniższe pytania dotyczące <u>dalszego postępowania z pacjentem u którego wystąpił nawrót choroby</u></p>	
	Pytanie	Odpowiedź respondenta
a.	Jaki odsetek pacjentów z analizowanej populacji u których wystąpił nawrót choroby poddawanych jest leczeniu imatynibem ?	
	W jakiej dawce i przez jaki średni okres stosowany jest imatynib wśród pacjentów i których wystąpił nawrót choroby?	

	Jaki odsetek pacjentów z analizowanej populacji u których wystąpił nawrót choroby poddawanych jest leczeniu sunitynibem po zakończeniu leczenia imatynibem ?	
	Po jakim czasie od momentu rozpoczęcia leczenia imatynibem z reguły obserwuje się przekwalifikowanie pacjenta na stosowanie sunitynibu ?	
	W jakiej dawce i przez jaki średni okres stosowany jest sunitynib wśród pacjentów z analizowanej populacji?	
	Czy po zakończeniu stosowania sunitynibu pacjent poddawany jest opiece paliatywnej lub hospicyjnej?	
b.	Jaki odsetek pacjentów z analizowanej populacji u których wystąpił nawrót choroby poddawanych jest radioterapii ?	
	Proszę wskazać <ul style="list-style-type: none"> • świadczenia związane z radioterapią ww. pacjentów, • odsetek wykorzystania danego świadczenia medycznego, • liczbę rozliczeń danego świadczenia w cyklu oraz • okres jego stosowania. 	
c.	Jaki odsetek pacjentów z analizowanej populacji u których wystąpił nawrót choroby poddawanych jest opiece paliatywnej i hospicyjnej ?	
	Proszę wskazać: <ul style="list-style-type: none"> • odsetek pacjentów poddawanych opiece paliatywnej w <u>hospicjum stacjonarnym/oddziale medycyny paliatywnej</u>, 	

	<ul style="list-style-type: none"> • średniej liczbie dni świadczeń w <u>hospicjum stacjonarnym /oddziale medycyny paliatywnej</u>, • odsetek pacjentów poddawanych opiece paliatywnej w <u>hospicjum domowym</u>, • średniej liczbie dni świadczeń w <u>hospicjum domowym</u>, • odsetek pacjentów odbywających wizyty w <u>poradni medycyny paliatywnej</u>, • średnią liczbę porad w ww. poradni u pacjenta 	
	<p>Jaki odsetek pacjentów z analizowanej populacji wystąpił nawrót choroby poddawanych jest chirurgicznemu usunięciu nowotworu lub innym procedurom nie wymienionym powyżej (chemioterapii, radioterapii, opiece paliatywnej i hospicyjnej)?</p>	
d.	<p>Proszę wskazać</p> <ul style="list-style-type: none"> • świadczenia związane ze wskazanymi zabiegami, • odsetek wykorzystania wskazanych świadczeń medycznych (np. procedury szpitalne), • liczbę rozliczeń danego świadczenia w cyklu (w przypadku powtarzanych zabiegów) oraz • średni okres jego stosowania. 	
7.	<p>Proszę o podanie elementów kosztu monitorowania/opieki nad pacjentem u którego wystąpił nawrót choroby (<u>okres od nawrotu choroby do zgonu</u>).</p> <p>Proszę przedstawić zasoby medyczne istotne z perspektywy płatnika publicznego i/albo pacjenta (<u>liczbę procedur szpitalnych, ich kod, ewentualnie rodzaj farmakoterapii, dzienną dawkę leków i okres ich stosowania, rodzaj i liczbę świadczeń diagnostycznych, rodzaj i liczbę ambulatoryjnych porad specjalistycznych itp.</u>); Proszę pominąć koszty wskazane w punkcie 6. (związane z chemioterapią, radioterapią, chirurgicznym usunięciem nowotworu,</p>	

	opieką paliatywną lub hospicyjną) Zużycie zasobów proszę przedstawić w przeliczeniu na jeden miesiąc	
	Wskazane przez respondenta procedury medyczne / schematy leczenia	Odsetek pacjentów z analizowanej populacji rozliczającej wskazane procedury medyczne raz na miesiąc
a.		
b.		
c.		
d.		
e.		
Dziękuję za wypełnienie kwestionariusza		

Kwestionariusz wykorzystany przy ocenie poprawności modelowanego procesu leczenia przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 37. Kwestionariusz wykorzystany przy ocenie poprawności modelowanego przebiegu leczenia.

<p>Proszę o przedstawienie swojej opinii na temat modelowanego procesu leczenia pacjentów z analizowanej populacji. Proszę również o odpowiedź na pytania zamieszczone pod proponowanym procesem leczenia.</p> <p>Analizowaną populację stanowią dorośli pacjenci z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia Kit (CD117)-dodatnich nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego, bez ciężkich zaburzeń funkcji wątroby, nerek i/albo ciężkich zaburzeń hematologicznych, bez chorób sercowych ocenianych na III lub IV klasę NYHA, niepoddawanych wcześniej chemioterapii lub radioterapii, nieprzyjmujących warfaryny, niemających innych przeciwwskazań do stosowania imatynibu i których sprawność oceniana jest w skali <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> na maksymalnie 2 punkty.</p>	
Uprzejmie prosimy o podanie imienia, nazwiska i afiliacji:	
Opis procesu leczenia:	<p>Pacjent z wysokim ryzykiem nawrotu po całkowitej resekcji nowotworu kwalifikowany jest do jednej z grup: obserwacja lub leczenie adjuwantowe imatynibem w dawce 400 mg na dzień przez jeden lub trzy lata.</p> <p>Leczenie adjuwantowe imatynibem przebiega do momentu planowanego zakończenia stosowania (rok lub 3 lata) lub nietolerancji leczenia.</p> <p>W przypadku wystąpienia <u>nawrotu</u> choroby większość pacjentów kwalifikowana jest do aktualnie obowiązującego programu lekowego (imatynib/sunitynib). Pozostali pacjenci, niezakwalifikowani do programu lekowego, poddawani są opiece paliatywnej/ hospicyjnej. Nie jest stosowane u nich żadne aktywne leczenie.</p> <p>Pacjent, u którego do <u>nawrotu</u> choroby doszło w trakcie leczenia adjuwantowego imatynibem lub w ciągu <u>6 miesięcy od jego zakończenia</u> poddawany jest leczeniu imatynibem w dawce 800 mg/d (w ramach obowiązującego aktualnie programu lekowego).</p> <p>Pacjent, u którego do <u>nawrotu</u> doszło później niż 6 miesięcy od zakończenia leczenia adjuwantowego lub pacjent, u którego do nawrotu doszło przy braku wcześniejszego stosowania imatynibu w leczeniu adjuwantowym kwalifikowany jest do programu lekowego i rozpoczyna leczenie imatynibem w dawce 400 mg/d lub w przypadku pacjentów z ekspresją genu PDGFRA lub obecnością mutacji w egzonie 9 - 800 mg/d.</p>

	<p>Wśród pacjentów u których w trakcie leczenia choroby imatynibem wystąpi <u>nietolerancja leku</u> (działania niepożądane stopnia III lub wyższego) zmianie ulega schemat leczenia na terapię suntynibem lub w przypadku nie spełnienia kryteriów zastosowania tego leku – na opiekę paliatywną/hospicyjną.</p> <p>Pacjentowi u którego występuje <u>progresja choroby (kliniczna i obiektywna - w zakresie badań obrazowych)</u> w trakcie stosowania imatynibu w dawce 400 mg/d zwiększana jest dawka do 800 mg/d. Jeżeli <u>po 4 miesiącach</u> od rozpoczęcia leczenia imatynibem w dawce 800 mg/d wystąpi <u>progresja obiektywna</u> pacjent kwalifikowany jest do leczenia suntynibem lub, w przypadku przeciwwskazań do jego stosowania, do opieki paliatywnej/hospicyjnej.</p> <p>Niezależnie od okresu leczenia imatynibem w dawce 800 mg/d, jeżeli wystąpi progresja kliniczna choroby pacjent kwalifikowany jest do leczenia suntynibem lub poddawany opiece paliatywnej / hospicyjnej.</p> <p>Pacjent u którego występuje <u>progresja obiektywna</u> choroby <u>po 3 miesiącach</u> od rozpoczęcia leczenia suntynibem kwalifikowany jest do opieki paliatywnej/hospicyjnej. Niezależnie od czasu leczenia suntynibem wystąpienie progresji klinicznej prowadzi do zaprzestania terapii i przekwalifikowania pacjenta na opiekę paliatywną/ hospicyjną.</p> <p>Również pacjent u którego występuje nietolerancja leku (działania niepożądane stopnia III lub wyższego) przechodzi na opiekę paliatywną/hospicyjną.</p> <p>W powyższym procesie leczenia <u>progresja obiektywna</u> (opierająca się na badaniach obrazowych, bez symptomów) określana jest wg kryteriów Choi w przypadku stosowania imatynibu.</p> <p>Progresja obiektywna przy leczeniu suntynibem opiera się na kryteriach RECIST.</p>
<p>Ocena 1. Czy Pani/Pana zdaniem przedstawiony opis dobrze obrazuje uproszczony proces leczenia pacjentów z analizowanej populacji (obserwacja, brak leczenia adjuwantowego)?</p>	<p><input type="radio"/> TAK <input type="radio"/> NIE <input type="radio"/> TRUDNO STWIERDZIĆ</p>

<p>Proszę zaznaczyć odpowiednią opcję lub wpisać odpowiedź.</p>	
<p>Ocena 2. Czy Pani/Pana zdaniem przedstawiony opis dobrze obrazuje uproszczony proces leczenia pacjentów z analizowanej populacji w przypadku finansowania przez NFZ leczenia adjuwantowego imatynibem?</p> <p>Proszę zaznaczyć odpowiednią opcję lub wpisać odpowiedź.</p>	<p><input type="radio"/> TAK <input type="radio"/> NIE <input type="radio"/> TRUDNO STWIERDZIĆ</p>
<p>Ocena 3. Proszę o krótki opis co jeszcze należałoby uwzględnić w przedstawionym powyżej schemacie leczenia.</p> <p>Proszę przedstawić tylko takie dodatkowe elementy leczenia dotyczące co najmniej 5% pacjentów z analizowanej populacji.</p>	
<p>Dostępne są dwa duże badania kliniczne oceniające efektywność stosowania imatynibu w leczeniu zaawansowanego lub metastatycznego GIST: badanie EORTC-ISG-AGITG 62005 i badanie SWOG S0033. Dostępne jest również metaanaliza wyników tych badań w okresach dłuższych niż w podstawowych publikacjach przedstawiających wyniki w/w badań (Gastrointestinal Stromal Tumor Meta-Analysis Group (MetaGIST). Comparison of two doses of imatinib for the treatment of unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors: a meta-analysis of 1,640 patients. <i>J Clin Oncol</i> 2010; 28(7): 1247-53.).</p>	
<p>Pytanie 1. Proszę określić które z w/w źródeł informacji najlepiej obrazują skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo imatynibem w warunkach polskich lub wskazać inna,</p>	

lepiej pasujące.	
Pytanie 2. Proszę zaznaczyć, czy do warunków polskich można przypisać efektywność stosowania imatynibu w dawce 800 mg/d określoną wśród randomizowanych pacjentów (leczenie od początku dawką 800 mg/d) czy uwzględnienie tylko efektywności wśród pacjentów zwiększających dawkę z 400 mg/d do 800 mg/d. Jeżeli obydwie odpowiedzi są poprawne, tj. to poproszę o podanie odsetka pacjentów rozpoczynających leczenie imatynibem w dawce 800 mg/d.	
Pytanie 3. Czy w ramach przedstawionych powyżej badań klinicznych czas przeżycia bez progresji odnosi się do progresji klinicznej czy łącznie: progresji klinicznej i progresji objektywnej?	
Pytanie 4. Jaki, Pani/Pana zdaniem odsetek progresji klinicznych wśród wszystkich łącznie progresji klinicznych i progresji objektywnych?	
Pytanie 5. Jaki, Pani/Pana zdaniem odsetek pacjentów progresją zgodnie z kryteriami RECIST nie spełnia kryteriów progresji wg kryteriów Choi?	

Wyniki badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 38. Wyniki badania kwestionariuszowego dotyczące zagadnień epidemiologicznych (część 1. i 2. z kwestionariusza głównego).

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
I									
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
					[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
			[REDACTED]				[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]									
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]							
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]					[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]			[REDACTED] [REDACTED]		[REDACTED]	
	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	

[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]			
	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]			
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
				[REDACTED] [REDACTED]			
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]

[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]					[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

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

[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]				[REDACTED] [REDACTED]		
	[REDACTED] [REDACTED]	-	-	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	-	-	-
	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]						
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]					[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]						
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]				[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]		[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]			[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]				[REDACTED]		[REDACTED] [REDACTED]

[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]				[REDACTED]		[REDACTED]
	[REDACTED]				[REDACTED]		[REDACTED]

[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]				[REDACTED] [REDACTED]		

[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]				[REDACTED]		
	[REDACTED]	■	■	[REDACTED]	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	[REDACTED]	■	■	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]				
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	■	[REDACTED]	■
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■		■	■	■
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]

<p>■</p> <p>■</p> <p>■</p> <p>■</p>	<p>■</p> <p>■</p> <p>■</p> <p>■</p>	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■			■
<p>■</p> <p>■</p>	<p>■</p> <p>■</p> <p>■</p> <p>■</p> <p>■</p>	■	■				■
	<p>■</p> <p>■</p> <p>■</p> <p>■</p> <p>■</p>	■	■	■		■	■
	<p>■</p> <p>■</p> <p>■</p> <p>■</p> <p>■</p>	■	■	■			■
	<p>■</p> <p>■</p> <p>■</p> <p>■</p> <p>■</p>	■	■	■			■

[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]				[REDACTED]		[REDACTED]
	[REDACTED]				[REDACTED]		[REDACTED]
	[REDACTED]				[REDACTED]		

[REDACTED]

[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

	[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]						

	██████████ ██████████ ██████████ ██████████						
	██████████ ██████████ ██████████ ██████████						
	██████████ ██████████						
	██████████ ██████████ ██████████						
██████████	██████████ ██████████						
	██████████	██████████	██████████	██████████		██████████	
██████████ ██████████ ██████████	██████████ ██████████ ██████████						

[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]						
	[REDACTED]				[REDACTED]		[REDACTED]
	[REDACTED]				[REDACTED]		

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]		[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

13.2. Przegląd systematyczny medycznych baz danych

Przeprowadzono przeszukanie medycznych baz danych odnośnie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Glivec® (imatynib) stosowanego w leczeniu chorych z rozsiałym i/lub nieoperacyjnym nowotworem podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) oraz produktu leczniczego Sutent® (sunitynib) stosowanego w leczeniu chorych z rozsiałym i/lub nieoperacyjnym nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego (GIST) po niepowodzeniu leczenia metanosulfonianem imatynibu ze względu na oporność lub nietolerancję (II linia leczenia).

Przeszukanie baz danych przeprowadzono z możliwie dużą czułością, zgodnie z wytycznymi AOTM [1], Rozporządzeniem Ministra Zdrowia [66] i wytycznymi *Cochrane Collaboration*. W procesie przeszukiwania wybranych medycznych baz danych użyto słów kluczowych pogrupowanych w zależności od obszaru znaczeniowego. W strategii wyszukiwania wykorzystano synonimy zawarte w MeSH (*Medical Subject Reading*) oraz Emtree (*Elsevier's Life Science Thesaurus*). W trakcie wyszukiwania wykorzystano połączenia słów kluczowych utworzone przy użyciu operatorów logicznych AND oraz OR (operatory logiki Boole'a) oraz uwzględniono filtry. Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie, w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii. Wyszukiwaniem zajmowały się równolegle dwie osoby (NW, PH), ostateczna strategia była tworzona na drodze konsensusu między nimi (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej – PK). Stopień zgodności między analitykami wynosił około 98%. Wstępne wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 26.01 – 30.01.2012 roku (data ostatniego wyszukania). Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

Na uwagę zasługuje, że przedstawione wyniki przeglądu systematycznego obrazują stan na 30 stycznia 2012 roku. 27 kwietnia 2012 roku przeprowadzono dodatkowe przeszukanie medycznych baz danych w celu sprawdzenia aktualności przedstawionych wyników – nie zidentyfikowano żadnych nowych źródeł informacji spełniających kryteria włączenia.

Przeszukanie zostało przeprowadzone pod kątem identyfikacji badań klinicznych (badań randomizowanych oraz badań obserwacyjnych), które najlepiej odzwierciedlają warunki umożliwiające włączenie/ wykluczenie pacjentów do leczenia imatynibem oraz sunitynibem w ramach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego dotyczącego leczenia podścieliskowych nowotworów przewodu pokarmowego (GIST) [60].

W tabeli poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów do leczenia imatynibem (Glivec®) oraz sunitynibem (Sutant®) w ramach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego.

Tabela 43. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z leczenia imatynibem lub sunitynibem w ramach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego dotyczącego leczenia podścieliskowych nowotworów przewodu pokarmowego (GIST) [60].

Nazwa substancji	Kryteria włączenia do programu	Kryteria wykluczenia z programu	Dawkowanie	Czas leczenia w programie
Imatynib	<ul style="list-style-type: none"> rozpoznanie podścieliskowego mięsaka potwierdzone histologicznie; ekspresja CD117 potwierdzona immunohistochemicznie; brak możliwości zastosowania chirurgicznego leczenia lub obecność przerzutów udokumentowana na podstawie oceny stanu klinicznego i wyników obrazowych badań; obecność zmian możliwych do zmierzenia w badaniu komputerowej tomografii; <ul style="list-style-type: none"> wiek: powyżej 18 roku życia; stan sprawności (według klasyfikacji WHO 0-2); prawidłowe wyniki badań czynności szpiku; prawidłowe wartości wskaźników czynności wątroby i nerek. 	<ul style="list-style-type: none"> wystąpienie objawów nadwrażliwości na imatynib; progresja choroby w trakcie stosowania leku po zwiększeniu dawki imatynibu do 800 mg/dobę, zwłaszcza pierwotna oporność na imatynib; brak skuteczności po 4 miesiącach stosowania leku (zwiększenie sumy wielkości zmian w TK spiralnej, powyżej 20% z wyjątkiem sytuacji, gdy gęstość tych zmian jest mniejsza niż 15% w stosunku do gęstości wyjściowej lub pojawienie się nowej/nowych zmian o wielkości co najmniej 10 mm); toksyczność wg skali WHO większa bądź równa 3 (zwłaszcza 3-krotny wzrost stężenia bilirubiny, 5-krotny wzrost aktywności aminotransferaz wątrobowych, ciężka niedokrwistość, neutropenia lub małopłytkowość); stan sprawności według WHO 3- 4. 	<p>Dobowa dawka początkowa - 400 mg jednorazowo.</p> <p>Dobowa dawka w przypadku wystąpienia progresji - 800 mg w dwóch dawkach (2 x400 mg).</p>	<p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.</p>
Sunitynib	<ul style="list-style-type: none"> rozpoznanie mięsaka podścieliska przewodu 	<ul style="list-style-type: none"> wystąpienie objawów nadwrażliwości na 	<p>Zalecana dawka początkowa</p>	

	<p>pokarmowego (GIST) potwierdzone histologicznie;</p> <ul style="list-style-type: none"> • ekspresja CD117 potwierdzona immunohistochemicznie; • brak możliwości leczenia resekcji zmian lub obecność przerzutów udokumentowane na podstawie oceny stanu klinicznego i wyników obrazowych badań; • obecność zmian możliwych do zmierzenia w badaniu komputerowej tomografii; • udokumentowana progresja w czasie leczenia imatynibem (oporność) lub nietolerancja imatynibu (3-4 stopień toksyczności), • stan sprawności według klasyfikacji WHO 0-3; <ul style="list-style-type: none"> • wiek: powyżej 18 roku życia; • wyniki badania morfologii krwi z rozmazem: liczba płytek krwi $\geq 75,000/\text{mm}^3$, liczba bezwzględna neutrofilii $\geq 1000/\text{mm}^3$, stężenie hemoglobiny $\geq 8.0 \text{ g/dl}$; • prawidłowe wartości wskaźników czynności wątroby i nerek (nieprzekraczające 2,5 razy górnej granicy normy lub 5 razy dla prób wątrobowych w przypadku przerzutów do wątroby). 	<p>sunitynib;</p> <ul style="list-style-type: none"> • udokumentowana progresja choroby w trakcie stosowania leku; • brak skuteczności (pod postacią progresji choroby) po 3 miesiącach stosowania leku, nie akceptowalna, nawracająca (pomimo modyfikacji dawkowania) toksyczność wg skali WHO ≥ 3 (zwłaszcza 3-krotny wzrost stężenia bilirubiny, 5-krotny wzrost aktywności aminotransferaz wątrobowych, neutropenia lub małopłytkowość; wystąpienie objawów zastoinowej niewydolności serca, ostrych incydentów niewydolności wieńcowej, niekontrolowanego nadciśnienia tętniczego oraz niestabilnych zaburzeń rytmu serca wymagających leczenia) <ul style="list-style-type: none"> • stan sprawności 4 wg WHO. 	<p>preparatu sunitynib wynosi 50 mg doustnie raz na dobę przez 4 kolejne tygodnie, po czym następuje dwutygodniowa przerwa (schemat 4/2), co stanowi pełny cykl 6 tygodni. Można stopniowo dokonywać zmian dawkowania za każdym razem o 12,5 mg, zależnie od indywidualnie ocenianego bezpieczeństwa i tolerancji lub przedłużać przerwę w przyjmowaniu leku. Dawka dobową nie powinna być mniejsza niż 25 mg.</p>	
--	--	--	--	--

13.2.1. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych

13.2.1.1. Imatynib

Przeszukano podstawowe naukowe bazy danych (*Medline – dostęp przez PubMed, Embase, Cochrane*) w celu odnalezienia pierwotnych badań klinicznych dotyczących zastosowania imatynibu w leczeniu chorych z rozsiałym i/lub nieoperacyjnym nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego (GIST), które najlepiej spełniały warunki włączenia/ wykluczenia pacjentów w ramach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego [60].

W tabeli poniżej przedstawiono słowa kluczowe wykorzystane przy przeszukaniu głównych medycznych baz danych: *Medline, Embase, Cochrane Library*, w celu zidentyfikowania pierwotnych badań klinicznych.

Tabela 44. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do pierwotnych badań klinicznych dotyczących stosowania produktu leczniczego Glivec® (imatynib) w leczeniu chorych z rozsiałym i/lub nieoperacyjnym nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego (GIST).

Obszar znaczeniowy	Słowa kluczowe
Problem zdrowotny (populacja)	<i>GIST OR GISTs OR Gastrointestinal Stromal Tumor OR Gastrointestinal Stromal Tumors OR Gastrointestinal Stromal Tumour OR Gastrointestinal Stromal Tumours OR Gastrointestinal Stromal Neoplasms OR Gastrointestinal Stromal Neoplasm OR Gastrointestinal Stromal Sarcoma OR Gastrointestinal Stromal Sarcomas</i>
AND	
Rodzaj interwencji	<i>Gleevec OR Glivec OR Glivic OR Novartis brand of imatinib mesylate OR Genpharm brand of imatinib mesylate OR ST 1571 OR ST1571 OR STI571 OR STI-571 OR STI 571 OR CGP 5714 OR CPG57148 OR CGP-57148 OR CGP 57148B OR CPG57148B OR imatinib mesylate OR imatinib mesilate OR signal transduction inhibitor 571 OR 2 [2 methyl 5 [4 (4 methyl 1 piperazinylmethyl) benzamido] anilino] 4 (3 pyridyl) pyrimidine OR 4 (4 methylpiperazin 1 ylmethyl) n [4 methyl 3 [4 (3 pyridyl) pyrimidin 2 ylamino] phenyl] benzamide OR 4 [(4 methyl 1 piperaziny) methyl] n [4 methyl 3 [[4 (3 pyridinyl) 2 pyrimidinyl] amino] phenyl] benzamide</i>
AND	
Komparator	<i>Brak ograniczeń odnośnie komparatora – pozwala to na możliwie szerokie przeszukanie baz danych.</i>
AND	

Obszar znaczeniowy	Słowa kluczowe
Punkty końcowe	<i>Nie stosowano ograniczeń w odniesieniu do punktów końcowych – pozwala to na wyszukanie w bazach informacji medycznej danych o możliwie wszystkich działaniach niepożądanych (ciężkich, rzadkich oraz takich, których nie sposób przewidzieć przed przeprowadzeniem analizy). Podobnie nie zawężano wyszukiwania do efektywności eksperymentalnej oraz efektywności klinicznej.</i>
AND	
Metody badania	<i>Baza PubMed – badania pierwotne: Humans, Clinical trials, Randomized Controlled Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial Baza Embase – badania pierwotne: Humans, Controlled Clinical Trials, Randomized Controlled Trial Baza Cochrane – nie stosowano limitów.</i>
AND	
Język	<i>English, German, French, Polish</i>

Strategię wyszukiwania wraz z jej wynikami zaprezentowano poniżej.

Tabela 45. Strategia i wyniki wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w bazie PubMed, Embase, Cochrane dotyczących efektywności klinicznej produktu leczniczego Glivec® (imatynib) w leczeniu paliatywnym chorych z rozsiałym i/lub nieoperacyjnym nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego (GIST); (data ostatniego wyszukiwania: 30.01.2012).

Zapytanie	Słowa kluczowe	Wynik		
		PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ³ #
Problem zdrowotny				
#1	(GIST OR GISTs) ^{1,2,3}	5 733	6 803	139
#2	(Gastrointestinal Stromal Tumor OR Gastrointestinal Stromal Tumors OR Gastrointestinal Stromal Tumour OR Gastrointestinal Stromal Tumours) ^{1,3} gastrointestinal AND stromal AND ('tumor'/exp OR tumor) OR gastrointestinal AND stromal AND tumors OR gastrointestinal AND stromal AND ('tumour'/exp OR tumour) OR gastrointestinal AND stromal AND tumours ²	5 202	1 024	71
#3	(Gastrointestinal Stromal Neoplasms OR Gastrointestinal	5 015	9 203	31

	Stromal Neoplasm) ^{1,3} gastrointestinal AND stromal AND ('neoplasms'/exp OR neoplasms) OR gastrointestinal AND stromal AND ('neoplasm'/exp OR neoplasm) ²			
#4	(Gastrointestinal Stromal Sarcoma OR Gastrointestinal Stromal Sarcomas) ^{1,3} gastrointestinal AND stromal AND ('sarcoma'/exp OR sarcoma) OR gastrointestinal AND stromal AND sarcomas ²	4 541	474	20
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	6 309	12 048	157
Interwencja (imatynib)				
#6	(Gleevec OR Glivec OR Glivic) ^{1,3} 'gleevec'/exp OR gleevec OR 'glivec'/exp OR glivec OR 'glivic'/exp OR glivic ²	8 363	20 496	40
#7	(Novartis brand of imatinib mesylate OR Genpharm brand of imatinib mesylate) ^{1,3} novartis AND brand AND of AND ('imatinib'/exp OR imatinib) AND ('mesylate'/exp OR mesylate) OR genpharm AND brand AND of AND ('imatinib'/exp OR imatinib) AND ('mesylate'/exp OR mesylate) ²	8 245	2	0
#8	(ST 1571 OR ST1571 OR STI571 OR STI-571 OR STI 571) ^{1,3} 'st'/exp OR st AND 1571 OR 'st1571'/exp OR st1571 OR 'sti571'/exp OR sti571 OR 'sti 571'/exp OR 'sti 571' OR sti AND 571 ²	8 450	2 803	42
#9	CGP 5714 ^{1,3} cgp AND 5714 ²	0	1	0
#10	(CPG57148 OR CGP-57148) ^{1,3} cpg57148 OR 'cgp 57148'/exp OR 'cgp 57148' ²	8 246	20 388	0

#11	(CGP 57148B OR CGP57148B) ^{1,3} cgp AND 57148b OR 'cgp57148b'/exp OR cgp57148b ²	8 248	20 393	0
#12	(imatinib mesylate OR imatinib mesilate) ^{1,3} 'imatinib'/exp OR imatinib AND ('mesylate'/exp OR mesylate) OR 'imatinib'/exp OR imatinib AND mesilate ²	8 245	123	66
#13	(signal transduction inhibitor 571) ^{1,3} signal AND transduction AND inhibitor AND 571 ²	94	790	0
#14	(2 [2 methyl 5 [4 (4 methyl 1 piperazinylmethyl) benzamido] anilino] 4 (3 pyridyl) pyrimidine) ^{1,3} '2 2 methyl 5 4 4 methyl 1 piperazinylmethyl benzamido anilino 4 3 pyridyl pyrimidine'/exp OR '2 2 methyl 5 4 4 methyl 1 piperazinylmethyl benzamido anilino 4 3 pyridyl pyrimidine' ²	0	20 388	0
#15	(4 (4 methylpiperazin 1 ylmethyl) n [4 methyl 3 [4 (3 pyridyl) pyrimidin 2 ylamino] phenyl] benzamide) ^{1,3} '4 4 methylpiperazin 1 ylmethyl n 4 methyl 3 4 3 pyridyl pyrimidin 2 ylamino phenyl benzamide'/exp OR '4 4 methylpiperazin 1 ylmethyl n 4 methyl 3 4 3 pyridyl pyrimidin 2 ylamino phenyl benzamide' ²	0	20 388	0
#16	(4 [(4 methyl 1 piperazinyl) methyl] n [4 methyl 3 [[4 (3 pyridinyl) 2 pyrimidinyl] amino] phenyl] benzamide) ^{1,3} '4 4 methyl 1 piperazinyl methyl n 4 methyl 3 4 3 pyridinyl 2 pyrimidinyl amino phenyl benzamide'/exp OR '4 4 methyl 1 piperazinyl methyl n 4 methyl 3 4 3 pyridinyl 2 pyrimidinyl amino phenyl benzamide' ²	1	20 388	0
#17	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 ^{1,2} #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 ³	8 586	20 738	115
Razem				

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Glivec® (imatynib) w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu choroby po całkowitej resekcji nowotworu podścieliska przewodu pokarmowego w warunkach polskich



#18	#5 AND #17	1 758	3 749	37
#19	#18*	177	128	-
#20	#19^	166	126	-

* zastosowane filtry: **baza PubMed** = Humans, Clinical trial, Randomized Controlled Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial; **baza Embase** = Humans, Randomized Controlled Trial, Controlled Clinical Trial, tylko Embase; **baza Cochrane** = nie stosowano ograniczeń;

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

Cochrane Central Register of Controlled Trials.

Podsumowanie

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano pierwotne badania kliniczne dotyczące zastosowania imatynibu w leczeniu chorych z rozsiałym i/lub nieoperacyjnym nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego (GIST).

13.2.1.2. Sunitynib

Przeszukano podstawowe naukowe bazy danych (*Medline – dostęp przez PubMed, Embase, Cochrane*) w celu odnalezienia pierwotnych badań klinicznych dotyczących zastosowania sunitynibu w leczeniu chorych z rozsiałym i/lub nieoperacyjnym nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego (GIST) po niepowodzeniu leczenia metanosulfonianem imatynibu ze względu na oporność lub nietolerancję (II linia leczenia), które najlepiej spełniały warunki włączenia/ wykluczenia pacjentów w ramach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego [60].

W tabeli poniżej przedstawiono słowa kluczowe wykorzystane przy przeszukaniu głównych medycznych baz danych: *Medline, Embase, Cochrane Library*, w celu zidentyfikowania pierwotnych badań klinicznych.

Tabela 46. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do pierwotnych badań klinicznych dotyczących stosowania produktu leczniczego Sutent® (sunitynib) w leczeniu chorych z rozsiałym i/lub nieoperacyjnym nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego (GIST) po niepowodzeniu leczenia metanosulfonianem imatynibu ze względu na oporność lub nietolerancję (II linia leczenia).

Obszar znaczeniowy	Słowa kluczowe
Problem zdrowotny (populacja)	<i>GIST OR GISTs OR Gastrointestinal Stromal Tumor OR Gastrointestinal Stromal Tumors OR Gastrointestinal Stromal Tumour OR Gastrointestinal Stromal Tumours OR Gastrointestinal Stromal Neoplasms OR Gastrointestinal Stromal Neoplasm OR Gastrointestinal Stromal Sarcoma OR Gastrointestinal Stromal Sarcomas</i>
AND	
Rodzaj interwencji	<i>Sunitinib OR sunitinib malate OR Sutent OR SU 11248 OR su11248 OR SU-11248 OR SU 011248 OR su011248 OR SU11248 OR SU-011248 OR SU011248 OR pha 2909040ad OR pha2909040ad OR su 010398 OR su 10398 OR su010398 OR su10398 OR 5-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihydroindolylidenemethyl)-2,4-dimethyl-1H-pyrrole-3-carboxylic acid (2-diethylaminoethyl)amide OR 5 (5 fluoro 1, 2 dihydro 2 oxo 3 indolylidenemethyl) 2, 4 dimethyl 1h pyrrole 3 carboxylic acid (2 diethylaminoethyl) amide OR 5 (5 fluoro 2 oxo 1, 2 dihydroindol 3 ylidemethyl) 2, 4 dimethyl 1h pyrrole 3 carboxylic acid (2 diethylaminoethyl) amide OR n [2 (diethylamino) ethyl] 5 [(5 fluoro 1, 2 dihydro 2 oxo 3h indol 3 ylidene) methyl] 2, 4 dimethyl 1h pyrrole 3 carboxamide</i>
AND	
Komparator	<i>Brak ograniczeń odnośnie komparatora – pozwala to na możliwie szerokie przeszukanie baz danych.</i>
AND	
Punkty końcowe	<i>Nie stosowano ograniczeń w odniesieniu do punktów końcowych – pozwala to na wyszukanie w bazach informacji medycznej danych o możliwie wszystkich działaniach niepożądanych (ciężkich, rzadkich oraz takich, których nie sposób przewidzieć przed przeprowadzeniem analizy). Podobnie nie zawężano wyszukiwania do efektywności eksperymentalnej oraz efektywności klinicznej.</i>
AND	
Metody badania	<i>Baza PubMed – badania pierwotne: Humans, Clinical trials, Randomized Controlled Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial Baza Embase – badania pierwotne: Humans, Controlled Clinical Trials, Randomized Controlled Trial Baza Cochrane – nie stosowano limitów.</i>
AND	

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



Obszar znaczeniowy	Słowa kluczowe
Język	English, German, French, Polish

Strategię wyszukiwania wraz z jej wynikami zaprezentowano poniżej.

Tabela 47. Strategia i wyniki wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w bazie PubMed, Embase, Cochrane dotyczących efektywności klinicznej produktu leczniczego Sutent® (sunitynib) w leczeniu chorych z rozszanym i/lub nieoperacyjnym nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego (GIST) po niepowodzeniu leczenia metanosulfonianem imatinibu ze względu na oporność lub nietolerancję (II linia leczenia); (data ostatniego wyszukania: 30.01.2012).

Zapytanie	Słowa kluczowe	Wynik		
		PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ³ #
Problem zdrowotny				
#1	(GIST OR GISTS) ^{1,2,3}	5 733	6 803	139
#2	(Gastrointestinal Stromal Tumor OR Gastrointestinal Stromal Tumors OR Gastrointestinal Stromal Tumour OR Gastrointestinal Stromal Tumours) ^{1,3} gastrointestinal AND stromal AND ('tumor'/exp OR tumor) OR gastrointestinal AND stromal AND tumors OR gastrointestinal AND stromal AND ('tumour'/exp OR tumour) OR gastrointestinal AND stromal AND tumours ²	5 202	1 024	71
#3	(Gastrointestinal Stromal Neoplasms OR Gastrointestinal Stromal Neoplasm) ^{1,3} gastrointestinal AND stromal AND ('neoplasms'/exp OR neoplasms) OR gastrointestinal AND stromal AND ('neoplasm'/exp OR neoplasm) ²	5 015	9 203	31
#4	(Gastrointestinal Stromal Sarcoma OR Gastrointestinal Stromal Sarcomas) ^{1,3} gastrointestinal AND stromal AND ('sarcoma'/exp OR sarcoma) OR gastrointestinal AND stromal AND sarcomas ²	4 541	474	20

#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	6 309	12 048	157
Interwencja (sunitynib)				
#6	(Sunitinib) ^{1,3} 'sunitinib'/exp OR sunitinib ²	2 077	8 148	65
#7	(sunitinib malaje) ^{1,3} 'sunitinib'/exp OR sunitinib AND malaje ²	2 077	0	0
#8	(Sutent) ^{1,3} 'sutent'/exp OR sutent ²	2 089	7 976	0
#9	(SU 11248 OR su11248 OR SU-11248 OR SU11248) ^{1,3} su AND 11248 OR 'su 11248'/exp OR 'su 11248' OR 'su11248'/exp OR su11248 ²	2 110	7 976	5
#10	(SU 011248 OR su011248 OR SU-011248 OR SU011248) ^{1,3} su AND 011248 OR 'su 011248'/exp OR 'su 011248' OR 'su011248'/exp OR su011248 ²	2 080	7 967	1
#11	(pha 2909040ad OR pha2909040ad) ^{1,3} 'pha'/exp OR pha AND 2909040ad OR 'pha2909040ad'/exp OR pha2909040ad ²	0	7 965	0
#12	5-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihydroindolidenemethyl)-2,4- dimethyl-1H-pyrrole-3-carboxylic acid (2- diethylaminoethyl)amide OR 5 (5 fluoro 1, 2 dihydro 2 oxo 3 indolidenemethyl) 2, 4 dimethyl 1h pyrrole 3 carboxylic acid (2 diethylaminoethyl) amide OR 5 (5 fluoro 2 oxo 1, 2 dihydroindol 3 ylidenemethyl) 2, 4 dimethyl 1h pyrrole 3 carboxylic acid (2 diethylaminoethyl) amide ^{1,3} '5-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihydroindolidenemethyl)-2,4- dimethyl-1h-pyrrole-3-carboxylic acid (2- diethylaminoethyl)amide or 5 (5 fluoro 1, 2 dihydro 2 oxo 3 indolidenemethyl) 2, 4 dimethyl 1h pyrrole 3	2	0	0

	carboxylic acid (2 diethylaminoethyl) amide or 5 (5 fluoro 2 oxo 1, 2 dihydroindol 3 ylidene)methyl) 2, 4 dimethyl 1h pyrrole 3 carboxylic acid (2 diethylaminoethyl) amide' ²			
#13	n [2 (diethylamino) ethyl] 5 [(5 fluoro 1, 2 dihydro 2 oxo 3h indol 3 ylidene) methyl] 2, 4 dimethyl 1h pyrrole 3 carboxamide ^{1,3} 'n [2 (diethylamino) ethyl] 5 [(5 fluoro 1, 2 dihydro 2 oxo 3h indol 3 ylidene) methyl] 2, 4 dimethyl 1h pyrrole 3 carboxamide'/exp OR 'n [2 (diethylamino) ethyl] 5 [(5 fluoro 1, 2 dihydro 2 oxo 3h indol 3 ylidene) methyl] 2, 4 dimethyl 1h pyrrole 3 carboxamide' ²	1	7 965	0
#14	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 ^{1,2} #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 ³	19 299	8 165	67
Razem				
#15	#5 AND #14	357	1 502	14
#16	#15*	29	56	-
#17	#16^	28	54	-

* zastosowane filtry: **baza PubMed** = Humans, Clinical trial, Randomized Controlled Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial; **baza Embase** = Humans, Randomized Controlled Trial, Controlled Clinical Trial, tylko Embase; **baza Cochrane** = nie stosowano ograniczeń;

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

Cochrane Central Register of Controlled Trials.

Podsumowanie

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano pierwotne badania kliniczne dotyczące zastosowania sunitynibu w leczeniu chorych z rozsiałym i/lub nieoperacyjnym nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego (GIST) po niepowodzeniu leczenia metanosulfonianem imatinibu ze względu na oporność lub nietolerancję (II linia leczenia).

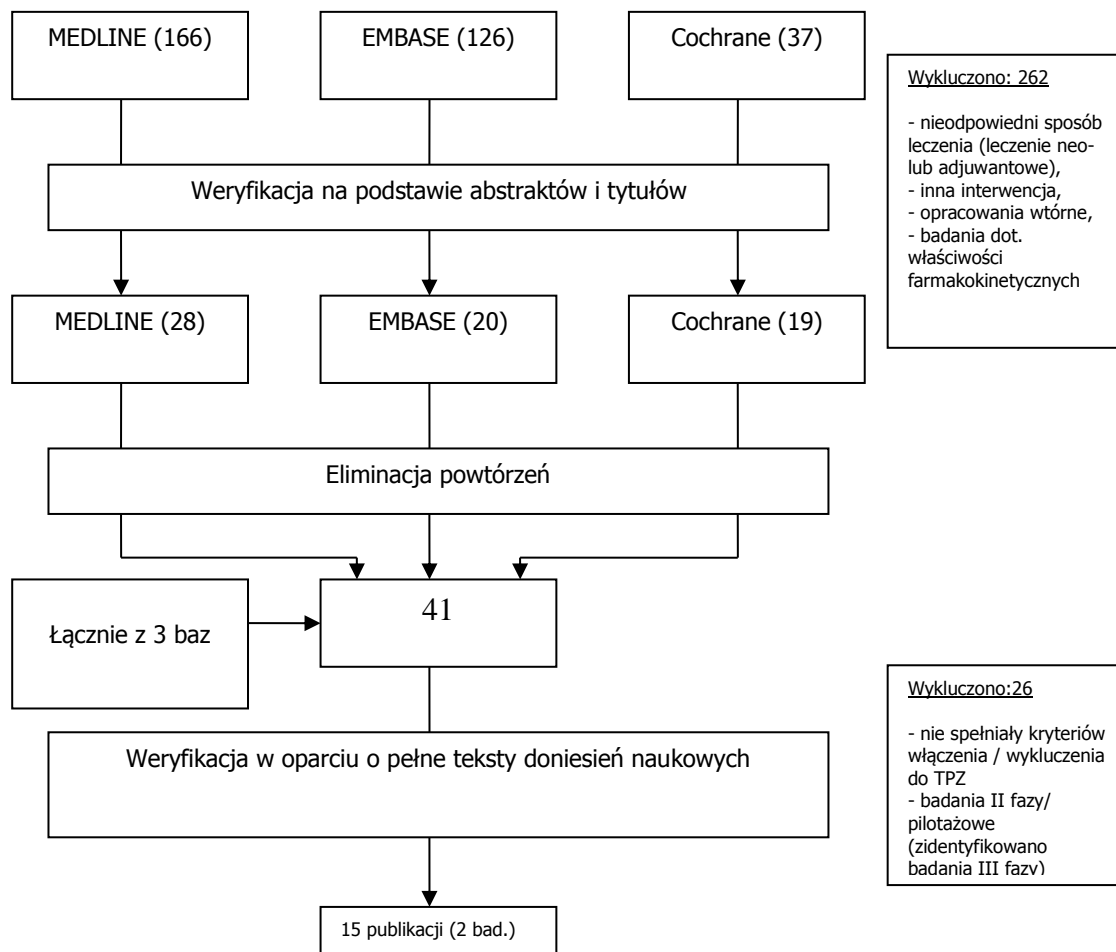
13.2.1.3. Wyniki przeglądu medycznych baz danych

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej odnaleziono łącznie kilkaset publikacji (w tym głównie powtarzające się tytuły tych samych badań klinicznych w poszczególnych bazach danych) dotyczących efektywności klinicznej analizowanych schematów terapeutycznych.

Poniżej przedstawiono schematy (diagram zgodny z zaleceniami QUOROM) wyszukiwania w trzech podstawowych bazach danych medycznych (*Medline – dostęp przez PubMed, Embase i Cochrane*).

W pierwszej kolejności próbowano zidentyfikować najbardziej odpowiadające założeniom TPZ randomizowane badania kliniczne III fazy (ponieważ są one przeprowadzane zwykle na dużej liczbie pacjentów kwalifikowanych do badania, a tym samym moc wnioskowania na ich podstawie jest wyższa niż w przypadku pozostałych badań). Jeśli włączenie randomizowanych badań klinicznych III fazy nie było możliwe rozpatrywano uwzględnienie badań niższej fazy lub badań obserwacyjnych.

Imatynib stosowany w leczeniu chorych z rozszanym i/lub nieoperacyjnym nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego (GIST) – pierwotne badania kliniczne

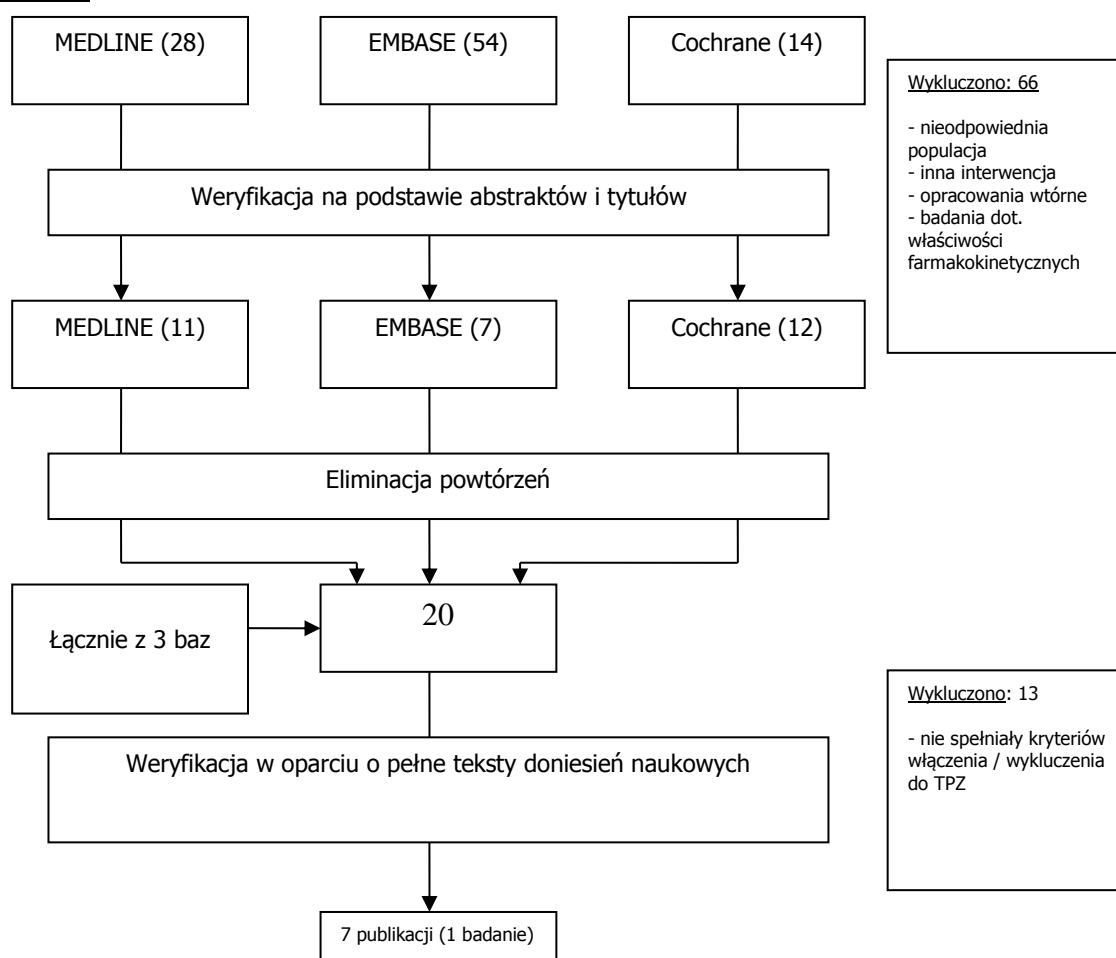


Schemat 1. Schemat wyszukiwania (diagram zgodny z zaleceniami QUORUM) dotyczący efektywności klinicznej imatynibu stosowanego w leczeniu chorych z rozszanym i/lub nieoperacyjnym nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego (GIST) – pierwotne badania kliniczne.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów pierwotnych badań klinicznych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Ostatecznie odnaleziono i uwzględniono 2 pierwotne, randomizowane badania kliniczne III fazy [A1]-[A8] oraz [A9]-[A15], dotyczące efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) imatynibu stosowanego w leczeniu chorych z rozszanym i/lub nieoperacyjnym nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego (GIST), w których kryteria włączenia/ wykluczenia pacjentów w ramach badania były zbliżone do warunków umożliwiających włączenie/ wykluczenie chorych w ramach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego GIST [60]. W rozdziale 13.2.3. zestawiono metodyki oraz charakterystyki pacjentów włączonych do obu

uwzględnionych badań z kryteriami włączenie/ wykluczenie chorych w ramach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego GIST.

Sunitynib stosowany w leczeniu chorych z rozsiałym i/lub nieoperacyjnym nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego (GIST) po niepowodzeniu leczenia metanosulfonianem imatynibu ze względu na oporność lub nietolerancję (II linia leczenia) – **pierwotne badania kliniczne**



Schemat 2. Schemat wyszukiwania (diagram zgodny z zaleceniami QUORUM) dotyczący efektywności klinicznej sunitynibu stosowanego w leczeniu chorych z rozsiałym i/lub nieoperacyjnym nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego (GIST) po niepowodzeniu leczenia metanosulfonianem imatynibu ze względu na oporność lub nietolerancję (II linia leczenia) – pierwotne badania kliniczne.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów pierwotnych badań klinicznych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Ostatecznie zidentyfikowano 1 randomizowane badanie kliniczne opisane

w 7 publikacjach [A16]-[A22] dotyczące efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) sunitynibu stosowanego w leczeniu chorych z rozsiałym i/lub nieoperacyjnym nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego (GIST) po niepowodzeniu leczenia metanosulfonianem imatynibu ze względu na oporność lub nietolerancję (II linia leczenia), w których kryteria włączenia/ wykluczenia pacjentów w ramach badania były zbliżone do warunków umożliwiających włączenie/ wykluczenie chorych w ramach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego GIST [60]. W rozdziale 13.2.3. zestawiono metodykę oraz charakterystykę pacjentów włączonych do uwzględnionego badania z kryteriami włączenia/ wykluczenia chorych w ramach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego GIST.

13.2.2. Tabelaryczne zestawienie badań wykluczonych z analizy

W analizie uwzględniono jedynie publikacje odnoszące się do zastosowania:

- **imatynibu** podawanego w leczeniu chorych z rozsiałym i/lub nieoperacyjnym nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego (GIST),
- **sunitynibu** podawanego w leczeniu chorych z rozsiałym i/lub nieoperacyjnym nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego (GIST) po niepowodzeniu leczenia metanosulfonianem imatynibu ze względu na oporność lub nietolerancję (II linia leczenia),

w których kryteria włączenia/ wykluczenia pacjentów w ramach badania były zbliżone do warunków umożliwiających włączenie/ wykluczenie chorych w ramach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego GIST [60].

Nie brano pod uwagę badań, w których:

- imatynib lub sunitynib były stosowane w innych niż analizowane wskazania (np. imatynib podawany jako leczenie uzupełniające - adjuwantowe lub neoadjuwantowe - w przypadku chorych z nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego; sunitynib podawany w leczeniu np. nowotworów nerki),
- imatynib lub sunitynib stosowano u dzieci,
- imatynib lub sunitynib stosowano u zdrowych ochotników,
- oceniano pod kątem właściwości farmakodynamicznych i farmakokinetycznych,
- testowano przy zastosowaniu modeli zwierzęcych.

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

Tabela 48. Przyczyny wykluczenia publikacji.

Badanie	Przyczyna wykluczenia publikacji z analizy
[A23] Rossi S, et al. 2011	Badanie retrospektywne, które dotyczyło leczenia imatynibem pacjentów po resekcji guza (nieadekwatna populacja do analizowanej).
[A24] Sugiura H, et al. 2010	Pierwotne badanie kliniczne II fazy oceniające efektywność kliniczną imatynibu w leczeniu nawrotowych lub przerzutowych KIT-dodatnich lub PDGFR-dodatnich nowotworów w tym m.in. nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (mieszana populacja, nieadekwatna do analizowanej).
[A25] Al-Batran SE, et al. 2007	Pierwotne badanie kliniczne oceniające wystąpienie progresji ogniskowej po zastosowaniu imatynibu w leczeniu nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego. Pacjenci po leczeniu początkowym imatynibem byli poddawani resekcji a następnie kontynuowali leczenie imatynibem (nieadekwatna populacja do analizowanej).
[A26] Kasper B, et al. 2006	Badanie retrospektywne oceniające zastosowanie imatynibu w leczeniu neoadjuwantowym lub paliatywnym w chorych z zaawansowanymi lub przerzutowymi nowotworami podścieliskowymi przewodu pokarmowego (nieadekwatny sposób leczenia).
[A27] Verweij J, et al. 2003	Pierwotne badanie kliniczne II fazy dotyczące oceny efektywności klinicznej imatynibu w leczeniu chorych z zaawansowanym i/lub przerzutowym nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego lub innych tkanek miękkich (mieszana populacja, nieadekwatna do analizowanej).
[A28] Zhu J, et al. 2010	Pierwotne badanie kliniczne dotyczące długoterminowej oceny leczenia imatynibem u chorych z nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego, u których wystąpiły przerzuty do wątroby. W badaniu uczestniczyli pacjenci po pierwszej radykalnej resekcji guza (populacja nieadekwatna do analizowanej).
[A29] Soria JC, et al. 2009	Pierwotne badanie kliniczne I fazy typu <i>dose-escalation</i> , w którym uczestniczyli pacjenci z różnymi zaawansowanymi i/lub przerzutowymi nowotworami litymi w tym m.in. chorzy z nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego (mieszana populacja, nieadekwatna do analizowanej).
[A30] Mannavola D, et al. 2007	Prospektywne, obserwacyjne badania kliniczne I/II fazy oceniające wpływ sunitynibu na czynności tarczycy u pacjentów z nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego. W badaniu nie uwzględniono żadnych kryteriów włączenia i wykluczenia, które były zbieżne z kryteriami włączenia i wykluczenia pacjentów w ramach leczenia sunitynibem w TPZ [60].
[A31] Matsumoto K, et al. 2011	Badanie retrospektywne oceniające efektywność kliniczną sunitynibu u pacjentów pochodzenia japońskiego z nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego, u których doszło do niepowodzenia wcześniejszego leczenia imatynibem. <u>Badanie wykluczono ponieważ</u> : nie podano szczegółowych kryteriów wykluczenia pacjentów z

	<p>badania; rozpoznanie GIST przeprowadzone patologicznie (nie histologicznie jak w TPZ); nie podano informacji czy ekspresja receptora CD117 była potwierdzona immunohistochemicznie.</p>
<p>[A32] Dudeck O, et al. 2011</p>	<p>Badanie retrospektywne oceniające skuteczność kliniczną sunitynibu (odpowiedź na leczenie ocenianą za pomocą kryteriów RECIST lub Choi) u pacjentów z nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego, którzy byli oporni lub nie tolerowali wcześniejszego leczenia imatynibem. <u>Badanie wykluczono ponieważ</u>: nie podano szczegółowych kryteriów wykluczenia pacjentów z badania; nie podano informacji czy ekspresja receptora CD117 była potwierdzona immunohistochemicznie.</p>
<p>[A33] Shirao K, et al. 2010.</p>	<p>Pierwotne badanie kliniczne I/II fazy oceniające efektywność kliniczną (skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa/ tolerancję) oraz właściwości farmakokinetyczne i farmakodynamiczne sunitynibu u pacjentów pochodzenia japońskiego z nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego, którzy byli oporni lub nie tolerowali wcześniejszego leczenia imatynibem. <u>Badanie wykluczono ponieważ</u>: badanie z jednym ramieniem, pomimo iż przedstawiono wyniki dla każdej z przyjmowanych dawek (25, 50, 75 mg/dobę), każdy pacjent przyjmował je po kolei co mogło wypłynąć na uzyskane wyniki (dawką początkową była dawka 25 mg/dobę natomiast w przypadku TPZ dawka początkowa wynosi 50 mg/dobę).</p>
<p>[A34] George S, et al. 2009, [A35] Blay J, et al. 2008, [A36] George S, et al. 2008</p>	<p>Pierwotne, randomizowane, otwarte badanie kliniczne II fazy oceniające efektywność kliniczną (skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa/ tolerancję) oraz właściwości farmakokinetyczne i farmakodynamiczne sunitynibu (podawanego rano i wieczorem) u pacjentów z zaawansowanym nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego. <u>Badanie wykluczono ponieważ</u>: początkowa dawka sunitynibu wynosiła 37,5 mg/dobę (w TPZ dawka początkowa wynosi 50 mg/dobę); nie podano informacji czy ekspresja receptora CD117 była potwierdzona immunohistochemicznie; brak odniesienia do poziomu wartości wyników badań morfologii krwi, który umożliwia włączenie pacjentów do badania.</p>
<p>[A37] Maki RG, et al. 2005 [A38] Demetri GD, et al. 2009, [A39] Heinrich MC, et al. 2008</p>	<p>Pierwotne badanie kliniczne I/II fazy bez grupy kontrolnej, oceniające efektywność kliniczną (skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa) sunitynibu u pacjentów z nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego, którzy byli oporni lub nie tolerowali wcześniejszego leczenia imatynibem. W badaniu wyniki przedstawiono łącznie dla wszystkich: dawek sunitynibu w zakresie 25-75 mg/dobę oraz schematów podania (2/2 oraz 4/2/ oraz 2/1) [A38]. Referencja w formie doniesienia konferencyjnego [A37]. Referencja [A39] opisuje wyniki badania retrospektywne przeprowadzone na podstawie danych z badania I/II fazy, oceniające wpływ genotypu KIT/ PGFRs oraz innych kinaz na aktywność sunitynibu.</p>
<p>[A40] Schlemmer M, et al. 2011</p>	<p>Pierwotne badania kliniczne II fazy bez grupy kontrolnej, oceniające efektywność kliniczną (skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa) imatynibu u pacjentów z nieoperacyjnym/przerzutowym nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego. <u>Badanie</u></p>

	<p><u>wykluczono ponieważ</u>: zidentyfikowano bardziej odpowiednie badania III fazy odpowiadające założeniom TPZ; brak grupy kontrolnej; mała liczebność populacji uwzględnionej w badaniu – ogółem 95 osób; uwzględniono w nich pacjentów ze stanem sprawności według ECOG 0-3 (w TPZ 0-2); nie podano szczegółowych kryteriów wykluczenia pacjentów z badania; odpowiedź na leczenie oceniano po 1, 29, 85, 169 oraz 351 dniach od momentu rozpoczęcia leczenia imatynibem (w TPZ po 4 miesiącach).</p>
<p>[A41] Prenen H, et al. 2006</p>	<p>Pierwotne badanie kliniczne, oceniające efektywność kliniczną (skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa) imatynibu podawanego w dawce 400 mg/dobę u pacjentów z nieoperacyjnym/ przerzutowym nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego. <u>Badanie wykluczono ponieważ</u>: nie możliwe było dotarcie do publikacji pełno tekstowej, w związku z tym nie możliwa była weryfikacja pełnych kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów do badania.</p>
<p>[A42] Blay JY, et al. 2007, [A43] Le Cesne A, et al. 2010</p>	<p>Pierwotne, randomizowane badanie kliniczne III fazy, oceniające skuteczność kliniczną imatynibu oraz jakość życia pacjentów z nieoperacyjnym/ przerzutowym nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego, którzy przyjmowali go przez okres 1 roku [A42] lub 3 lat [A43]. W badaniu porównywano grupę, która przerwała leczenie imatynibem z grupą, która kontynuowała leczenie. Ponadto, badanie wykluczono ponieważ: uwzględniono w nim pacjentów ze stanem sprawności według ECOG 0-3 (w TPZ 0-2).</p>
<p>[A44] Bümbling P, et al. 2003</p>	<p>Badanie retrospektywne oceniające skuteczność kliniczną imatynibu jako leczenia neoadjuwantowego, adjuwantowego lub paliatywnego (analizowanego w opracowaniu). <u>Badanie wykluczono ponieważ</u>: nie podano jaki stan sprawności według ECOG mieli pacjenci w nim uwzględnieni; nie podano szczegółowych kryteriów wykluczenia pacjentów z badania; odpowiedź na leczenie oceniano 3,6, 12 miesięcy od momentu rozpoczęcia leczenia imatynibem (w TPZ po 4 miesiącach).</p>
<p>[A45] Call J, et al. 2010</p>	<p>Badanie kohortowe analizujące progresję choroby ocenianą samodzielnie przez pacjentów oraz korelację pomiędzy dawką imatynibu a przeżywalnością u pacjentów z przerzutowym nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego, którzy przyjmowali go przez okres ≥ 1 roku. <u>Badanie wykluczono ponieważ</u>: nie oceniało efektywności klinicznej imatynibu; ponadto do badania włączono pacjentów bez względu na: wiek, status choroby, wcześniejsze leczenie oraz bez konieczności potwierdzenia diagnozy.</p>
<p>[A46] Chiang KC, et al. 2006</p>	<p>Pierwotne, nierandomizowane badanie kliniczne, oceniające efektywność kliniczną (skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa) imatynibu podawanego w dawce 400 mg/dobę u pacjentów z nieoperacyjnym/ przerzutowym nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego. <u>Badanie wykluczono ponieważ</u>: włączono pacjentów ze stanem sprawności według ECOG 0-3 (w TPZ 0-2); mała liczebność pacjentów – ogółem 3 osoby; odpowiedź na leczenie oceniana była po 1, 3 miesiącach od włączenia do badania a następnie co 6 miesięcy lub jeśli była taka potrzeba (w TPZ po 4 miesiącach);</p>
<p>[A47] van Oosterom AT, et al. 2001</p>	<p>Pierwotne badanie kliniczne I fazy, oceniające efektywność kliniczną (skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa) imatynibu podawanego w dawce 400, 600, 800 lub 1000 mg/dobę</p>

<p>[A48] van Oosterom AT, et al. 2002</p>	<p>u pacjentów z nowotworami tkanek miękkich w tym również u pacjentów z nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego. W badaniu uwzględniono mieszaną populację, włączono pacjentów w wieku co najmniej 15 lat (w TPZ co najmniej 18 lat); mała liczebność populacji uwzględnionej w badaniu – ogółem 40 osób.</p>
<p>[A49] Ryu MH, et al. 2009</p>	<p>Pierwotne badanie kliniczne II fazy, oceniające efektywność kliniczną (skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa) imatynibu podawanego w dawce 400 mg/dobę u pacjentów pochodzenia azjatyckiego (Koreańscy) z nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego. <u>Badanie wykluczono ponieważ:</u> zidentyfikowano bardziej odpowiednie badania III fazy odpowiadające założeniom TPZ; w przypadku progresji choroby dopuszczono możliwość zwiększenia dawki leku do 600 lub 800 mg/dobę (w TPZ dawka wynosi 800 mg/dobę). w przypadku wystąpienia toksyczności niehematologicznej ≥ 2 stopnia nasilenia, neutropenii lub trombocytopenii w 3-4 stopniu nasilenia do momentu spadku nasilenia odpowiednio do ≤ 1 lub ≤ 2 stopnia nasilenia podanie leku był wstrzymane, dodatkowo w przypadku działań niepożądanych w 3-4 stopniu nasilenia oraz nawracających niehematologicznych działań niepożądanych w 2 stopniu nasilenia jak również w przypadku nawracającej lub utrzymującej się przez >2 tygodnie neutropenii i trombocytopenii w 3-4 stopniu nasilenia dawka leku była zredukowana do 300 mg (w TPZ w przypadku wystąpienia działań niepożądanych w 3 stopniu nasilenia pacjent był wykluczany z badania).</p>
<p>[A50] Blanke ChD, et al. 2001</p>	<p>Pierwotne badanie kliniczne II fazy, oceniające efektywność kliniczną (skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa) imatynibu podawanego w dawce 400 lub 600 mg/dobę u pacjentów z nieoperacyjnym/ przerzutowym nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego. <u>Badanie wykluczono ponieważ:</u> publikacja jedynie w formie doniesienia konferencyjnego, w którym nie opisano szczegółowo kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów z badania; mała liczebność pacjentów – ogółem 35 osób; brak informacji po jakim czasie oceniano odpowiedź na leczenie.</p>
<p>[A51] Blanke ChD, et al. 2008, [A52] Demetri GD, et al. 2002, [A53] Blanke ChD, et al. 2006, [A54] von Mehren M, et al. 2002</p>	<p>Pierwotne badanie kliniczne II fazy, oceniające efektywność kliniczną (skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa) imatynibu podawanego w dawce 400 lub 600 mg/dobę u pacjentów z nieoperacyjnym/ przerzutowym nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego. <u>Badanie wykluczono ponieważ:</u> zidentyfikowano bardziej odpowiednie badania III fazy odpowiadające założeniom TPZ; mała liczebność pacjentów w każdej z grup – poniżej 100 osób (grupa imatynibu w dawce 400 mg/dobę, N= 73; grupa imatynibu w dawce 600 mg/dobę, N=74); w badaniu odpowiedź na leczenie oceniano po 1, 3 oraz 6 miesiącach od włączenia do badania a następnie co 6 miesięcy lub jeśli była taka potrzeba (w TPZ po 4 miesiącach); możliwość włączenia pacjentów z ECOG >3 (TPZ 0-2).</p>
<p>[A55] Nishida T, et al. 2008, [A56] Nishida T, et al. 2004</p>	<p>Pierwotne badanie kliniczne II fazy, oceniające efektywność kliniczną (skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa) imatynibu podawanego w dawce 400 lub 600 mg/dobę u pacjentów pochodzenia azjatyckiego (Japończycy) z nieoperacyjnym/ przerzutowym nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego. <u>Badanie wykluczono ponieważ:</u></p>

[A57] Doi T, et al. 2004	zidentyfikowano bardziej odpowiednie badania III fazy odpowiadające założeniom TPZ; mała liczebność pacjentów w każdej z grup – poniżej 100 osób (grupa imatynibu w dawce 400 mg/dobę, N= 28; grupa imatynibu w dawce 600 mg/dobę, N=46); odpowiedź na leczenie oceniano po 1, 3 miesiącach od włączenia do badania a następnie co 3 miesiące lub jeśli była taka potrzeba (w TPZ po 4 miesiącach);
[A58] Sawaki A, et al. 2004	Badanie pilotażowe, oceniające efektywność kliniczną (skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa) imatynibu podawanego w dawce 400 mg/dobę u pacjentów pochodzenia azjatyckiego (Japończycy) z nieoperacyjnym/ przerzutowym nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego. <u>Badanie wykluczono ze względu na:</u> bardzo mała liczebność grupy N=9; odpowiedź na leczenie oceniano po 1 miesiącu od włączenia do badania a następnie co 2 miesiące (w TPZ po 4 miesiącach).

13.2.3. Zestawienie opisów i charakterystyk pacjentów biorących udział w badaniach najbardziej odpowiadających założeniom TPZ

W tabelach poniżej przedstawiono zestawienie metodyk oraz charakterystyk pacjentów biorących udział w uwzględnionych, randomizowanych badaniach klinicznych III fazy dotyczących stosowania imatynibu podawanego w leczeniu chorych z rozsianym i/lub nieoperacyjnym nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego (GIST): badanie EORTC [A1]-[A8] i badanie SWOG [A9]-[A15] oraz sunitynibu podawanego w leczeniu chorych z rozsianym i/lub nieoperacyjnym nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego (GIST) po niepowodzeniu leczenia metanosulfoniamem imatynibu ze względu na oporność lub nietolerancję (II linia leczenia): [A16]-[A22]. Dane te zestawiono z kryteriami włączenia/ wykluczenia w ramach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego dotyczącego leczenia podścieliskowych nowotworów przewodu pokarmowego (GIST) [60]. W tabelach cechy poszczególnych badań, które pokrywają się z tymi w ramach TPZ zostały pogrubione.

Tabela 49. Zestawienie danych dotyczących badania EORTC [A1]-[A8] oraz badania SWOG [A9]-[A15] z kryteriami włączenia / wykluczenia pacjentów w ramach TPZ dotyczącego leczenia podścieliskowych nowotworów przewodu pokarmowego (GIST) imatynibem jako I linii leczenia [60].

Ref.	Rodzaj badania	Populacja	Interwencja	Kryteria włączenia/ wykluczenia	Okres leczenia	Analizowane punkty końcowe
[60]	Terapeutyczny Program Zdrowotny	Chorzy z rozsianym i/lub nieoperacyjnym nowotworem podścieliska przewodu pokarmowego, w wieku ≥ 18 roku życia.	Imatynib: dobowa dawka początkowa - 400 mg jednorazowo. Dobowa dawka w przypadku wystąpienia progresji - 800 mg w dwóch dawkach (2 x400 mg).	<p><u>Kryteria włączenia do TPZ:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> rozpoznanie podścieliskowego mięsaka potwierdzone histologicznie; ekspresja CD117 potwierdzona immunohistochemicznie; brak możliwości zastosowania chirurgicznego leczenia lub obecność przerzutów udokumentowana na podstawie oceny stanu klinicznego i wyników obrazowych badań; obecność zmian możliwych do zmierzenia w badaniu komputerowej tomografii; wiek: powyżej 18 roku życia; stan sprawności (według klasyfikacji WHO 0-2); prawidłowe wyniki badań czynności szpiku; prawidłowe wartości wskaźników czynności wątroby i nerek. <p><u>Kryteria wykluczenia z TPZ:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wystąpienie objawów nadwrażliwości na imatynib; progresja choroby w trakcie stosowania leku po zwiększeniu dawki imatynibu do 800 mg/dobę, 	<p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.</p> <p>Odpowiedź na leczenie oceniana po 4 miesiącach od rozpoczęcia leczenia.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Skuteczność kliniczna (w tym odpowiedź na leczenie); Profil bezpieczeństwa.

				<p>zwłaszcza pierwotna oporność na imatynib;</p> <ul style="list-style-type: none"> • brak skuteczności po 4 miesiącach stosowania leku (zwiększenie sumy wielkości zmian w TK spiralnej, powyżej 20% z wyjątkiem sytuacji, gdy gęstość tych zmian jest mniejsza niż 15% w stosunku do gęstości wyjściowej lub pojawienie się nowej/nowych zmian o wielkości co najmniej 10 mm); • toksyczność wg skali WHO większa bądź równa 3 (zwłaszcza 3-krotny wzrost stężenia bilirubiny, 5-krotny wzrost aktywności aminotransferaz wątrobowych, ciężka niedokrwistość, neutropenia lub małopłytkowość); • stan sprawności według WHO 3- 4. 		
[A1]- [A8]	<p>Pierwotne, wielośrodkowe, otwarte, randomizowane badanie kliniczne III fazy; grupy równoległe; podtyp badania IIA.</p>	<p>Chorzy z zaawansowanym i/lub przerzutowym nowotworem podścieliska przewodu pokarmowego, w wieku powyżej 18 roku życia.</p>	<p>Grupa badana – imatynib w dawce 400 mg/dobę (N=470)</p> <p>Grupa kontrolna – imatynib w dawce 800 mg/dobę (N=472)</p>	<p><u>Kryteria włączenia do badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • histologicznie potwierdzony zaawansowany/przerzutowy nowotwór podścieliskowy przewodu pokarmowego; • ekspresja CD117 potwierdzona immunohistochemicznie (DAKO); • od pacjentów nie wymagano występowania mierzalnych zmian oraz niekonieczne było ponowne histologiczne potwierdzenia przerzutów; • możliwość wcześniejszej chemioterapii, która zakończyła się co najmniej na 4 tygodnie przed włączeniem do badania; 	<p>Leczenie trwa do momentu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowanej toksyczności leczenia (która nie ustępuje pomimo zastosowania leczenia</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Skuteczność kliniczna (odpowiedź na leczenie: całkowita, częściowa, brak zmian, stabilizacja choroby, progresja choroby; przeżycie wolne od progresji choroby;

				<ul style="list-style-type: none"> • wiek pacjentów: ≥ 18 roku życia; • stan sprawności ECOG < 4; w TPZ 0-2, <u>jednak do badania w grupie otrzymującej imatynib w dawce 400 mg/dobę włączono tylko 4% pacjentów ze stanem sprawności 3;</u> • prawidłowe wyniki badań laboratoryjnych (liczba bezwzględna neutrofilii $> 1,5 \times 10^9/L$; liczba płytek krwi $> 100 \times 10^9/L$, serum kreatyniny do $1,5 \times GGN$ – średnio $180 \mu\text{mol/L}$, bilirubina całkowita poniżej $1,5 \times GGN$; • świadoma, pisemna zgoda na udział w badaniu. <p><u>Kryteria wykluczenia z badania:</u> Nie podano.</p>	<p>wspomagającego lub redukcji dawki leku).</p> <p>Odpowiedź na leczenie oceniana po 2,4,6 miesiącach od rozpoczęcia terapii a następnie co 3 miesiące.</p> <p><u>W badaniu podano wyniki dla 4 miesięcy leczenia.</u></p>	<p>przeżycie całkowite; czas do wystąpienia progresji choroby);</p> <ul style="list-style-type: none"> • Profil bezpieczeństwa.
[A9]- [A15]	<p>Pierwotne, wielośrodkowe, otwarte, randomizowane badanie kliniczne III fazy; grupy równoległe; podtyp badania IIA.</p>	<p>Chorzy z nieoperacyjnym/przerzutowym nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego, w wieku > 15 lat.</p>	<p>Grupa badana – imatynib w dawce 400 mg/dobę (N=345)</p> <p>Grupa kontrolna – imatynib w dawce 800 mg/dobę (N=349)</p>	<p><u>Kryteria włączenia do badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • obecność mierzalnych lub niemierzalnych, powierdzonych biopsją, niemożliwych do zoperowania nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego; • ekspresja CD117 potwierdzona immunohistochemicznie (DAKO); • pacjenci w wieku ≥ 15 roku życia (w TPZ ≥ 18 roku życia), <u>jednak w badaniu uwzględniono pacjentów wyłącznie > 18 roku życia</u> (imatynib 	<p>Leczenie trwa do momentu wystąpienia progresji choroby.</p> <p>Odpowiedź na leczenie oceniano co miesiąc przez pierwsze 6 miesięcy a</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Skuteczność kliniczna (odpowiedź na leczenie: całkowita, częściowa, brak zmian, stabilizacja choroby, progresja choroby; przeżycie wolne

				<p>w dawce 400 mg/dobę: mediana 61,9 lat, zakres 18-87; imatynib w dawce 800 mg/dobę: mediana 61,5 lat, zakres 18-94);</p> <ul style="list-style-type: none"> • stan sprawności Zubrod: 0-3 (w TPZ 0-2), <u>jednak w badaniu uwzględniono w obu grupach tylko po 4% pacjentów ze stanem Zubrod wynoszącym 3;</u> • brak przerzutów do mózgu; • możliwość wcześniejszej chemioterapii; • prawidłowe wartości wskaźników czynności wątroby i nerek i układu krwiotwórczego. • ocena zmian na podstawie badania tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego na 28 dni przed włączeniem do badania; • możliwość przyjmowania heparyn drobnocząsteczkowych oraz mini dawek warfaryny w celach profilaktycznych. <p><u>Kryteria wykluczenia z badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • przyjmowanie leków (terapia biologiczna) w okresie 28 dni przed randomizacją do badania; • zabieg chirurgiczny przeprowadzony w okresie 14 dni przed włączeniem do badania; • wystąpienie i utrzymywanie się działań niepożądanych ≤ 1 stopnia nasilenia po wcześniejszej terapii; • problemy sercowe klasy 3-4 lub wystąpienie 	<p>następnie co 3 miesiące).</p> <p>W badaniu nie podano wyników dla 4 miesięcy leczenia.</p>	<p>od progresji choroby; przeżycie całkowite); Profil bezpieczeństwa.</p>
--	--	--	--	--	---	---

				<p>jakiegokolwiek poważnych schorzeń;</p> <ul style="list-style-type: none">• ciąża, karmienie piersią,• przyjmowanie warfarny w celach terapeutycznych.		
--	--	--	--	---	--	--

Tabela 50. Zestawienie danych dotyczących badania [A16]-[A22] z kryteriami włączenia / wykluczenia pacjentów w ramach TPZ dotyczącego leczenia podścieliskowych nowotworów przewodu pokarmowego (GIST) sunitynibem jako II linii leczenia [60].

Ref.	Rodzaj badania	Populacja	Interwencja	Kryteria włączenia/ wykluczenia	Okres leczenia	Analizowane punkty końcowe
[60]	Terapeutyczny Program Zdrowotny	Pacjenci z nieoperacyjnym i/lub uogólnionym GIST opornym na leczenie imatynibem lub chorzy z objawami nietolerancji imatynibu, w wieku ≥ 18 roku życia.	Sunitynib: zalecana dawka początkowa preparatu sunitynib wynosi 50 mg doustnie raz na dobę przez 4 kolejne tygodnie, po czym następuje dwutygodniowa przerwa (schemat 4/2), co stanowi pełny cykl 6 tygodni. Można stopniowo dokonywać zmian dawkowania za każdym razem o 12,5 mg, zależnie od indywidualnie ocenianego bezpieczeństwa i tolerancji lub przedłużać	<u>Kryteria włączenia do TPZ:</u> <ul style="list-style-type: none"> rozpoznanie mięsaka podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) potwierdzone histologicznie; ekspresja CD117 potwierdzona immunohistochemicznie; brak możliwości leczenia resekcji zmian lub obecność przerzutów udokumentowane na podstawie oceny stanu klinicznego i wyników obrazowych badań; obecność zmian możliwych do zmierzenia w badaniu komputerowej tomografii; udokumentowana progresja w czasie leczenia imatynibem (oporność) lub nietolerancja imatynibu (3-4 stopień toksyczności), stan sprawności według klasyfikacji WHO 0-3; wiek: powyżej 18 roku życia; wyniki badania morfologii krwi z rozmazem: liczba płytek krwi $\geq 75,000/\text{mm}^3$, liczba bezwzględna neutrofilii $\geq 1000/\text{mm}^3$, stężenie hemoglobiny $\geq 8,0 \text{ g/dl}$; 	Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia. Odpowiedź na leczenie oceniana po 3 miesiącach od rozpoczęcia leczenia.	<ul style="list-style-type: none"> Skuteczność kliniczna (w tym odpowiedź na leczenie; progresja choroby); Profil bezpieczeństwa.

			<p>przerwę w przyjmowaniu leku. Dawka dobową nie powinna być mniejsza niż 25 mg.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • prawidłowe wartości wskaźników czynności wątroby i nerek (nieprzekraczające 2,5 razy górnej granicy normy lub 5 razy dla prób wątrobowych w przypadku przerzutów do wątroby). <p><u>Kryteria wykluczenia z TPZ:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wystąpienie objawów nadwrażliwości na sunitynib; • udokumentowana progresja choroby w trakcie stosowania leku; • brak skuteczności (pod postacią progresji choroby) po 3 miesiącach stosowania leku, nie akceptowalna, nawracająca (pomimo modyfikacji dawkowania) toksyczność wg skali WHO ≥ 3 (zwłaszcza 3-krotny wzrost stężenia bilirubiny, 5-krotny wzrost aktywności aminotransferaz wątrobowych, neutropenia lub małopłytkowość; wystąpienie objawów zastoinowej niewydolności serca, ostrych incydentów niewydolności wieńcowej, niekontrolowanego nadciśnienia tętniczego oraz niestabilnych zaburzeń rytmu serca wymagających leczenia) • stan sprawności 4 wg WHO. 		
[A16]- [A22]	Pierwotne, wielośrodkowe,	Pacjenci z nieoperacyjnym GIST	Grupa badana – sunitynib (N=207):	<p><u>Kryteria włączenia do badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • histologicznie potwierdzony, złośliwy 	Nie podano informacji na	<ul style="list-style-type: none"> • Skuteczność kliniczna (czas do

	<p>randomizowane, podwójnie zamaskowane badanie kliniczne III fazy; grupy równoległe; podtyp badania IIA.</p>	<p>opornym na leczenie imatynibem, w wieku powyżej 18 roku życia (sunitynib: mediana 58 lat, zakres 23-84 lata).</p>	<p>podawany w dawce 50 mg/ dobę w 6 tygodniowym schemacie podania (4 tygodnie aktywnego leczenia oraz 2 tygodnie przerwy). Możliwość redukcji dawki.</p> <p>Grupa kontrolna – placebo (N=105)</p>	<p>nowotwór podścieliskowy przewodu pokarmowego, który nie może być leczony operacyjnie, radiologicznie lub przy zastosowaniu różnych metod terapii mających na celu wyleczenie;</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci z potwierdzonym niepowodzeniem na wcześniejsze leczenie imatynibem (progresja choroby oceniona na podstawie kryteriów RECIST lub WHO) lub nieakceptowalną nietolerancją imatynibu; • obecność zmian możliwych do zmierzenia w badaniu komputerowej tomografii lub rezonansu magnetycznego; • ostatnie podanie imatynibu co najmniej 2 tygodnie przed randomizacją do badania; • wystąpienie jakichkolwiek działań niepożądanych związanych z wcześniejszym stosowaniem imatynibu lub innych terapii w stopniu nasilenia ≤ 1; • prawidłowe funkcjonowanie wątroby, nerek, serca; • prawidłowe wyniki badań laboratoryjnych (liczba bezwzględna neutrofilii $\geq 1500/\mu\text{L}$; liczba płytek krwi $\geq 100\ 000/\mu\text{L}$, stężenie hemoglobiny $\geq 90\ \text{g/L}$); • stan sprawności ECOG: 0-1; • świadoma, pisemna zgoda pacjentów na udział w 	<p>temat czasu leczenia/ obserwacji.</p> <p>Odpowiedź na leczenie oceniana 28 dnia każdego cyklu oraz na koniec leczenia, ale mogła być wykonywana częściej.</p>	<p>wystąpienia progresji guza;</p> <p>odpowiedź na leczenie oceniana wg kryteriów RECIST;</p> <p>przeżycie wolne od progresji choroby; przeżycie całkowite;</p> <p>całkowity odsetek potwierdzonych, obiektywnych odpowiedzi na leczenie; czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie; czas trwania odpowiedzi na leczenie; czas utrzymania się danego stanu sprawności);</p> <ul style="list-style-type: none"> • Profil
--	---	---	--	---	---	---

				badaniu. <u>Kryteria wykluczenia z badania:</u> Nie podano.		bezpieczeństwa.
--	--	--	--	---	--	------------------------

13.2.4. Bibliografia dotycząca przeglądu systematycznego

Pierwotne badania kliniczne spełniające kryteria włączenia

A. Glivec® (imatynib)

Randomizowane badanie kliniczne III fazy (BADANIE EORTC)

- [A1] Verweij J, Casali PG, Zalcberg J, et al. Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised trial. *Lancet*. 2004 Sep 25-Oct 1;364(9440):1127-34.
- [A2] Casali PG, Verweij J, Zalcberg J, et al. Imatinib (Glivec) 400 vs 800 mg daily in patients with gastrointestinal stromal tumors (GIST): a randomized phase III trial from the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group, the Italian Sarcoma Group (ISG), and the Australasian Gastro-Intestinal Trials Group (AGITG). A toxicity report. *Proc Am Soc Clin Oncol* 21: 2002 (abstr 1650).
- [A3] Van Glabbeke M, Verweij J, Casali PG, et al. Predicting toxicities for patients with advanced gastrointestinal stromal tumours treated with imatinib: a study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer, the Italian Sarcoma Group, and the Australasian Gastro-Intestinal Trials Group (EORTC-ISG-AGITG). *Eur J Cancer*. 2006 Sep;42(14):2277-85.
- [A4] Le Cesne A, Van Glabbeke M, Verweij J, et al. Absence of progression as assessed by response evaluation criteria in solid tumors predicts survival in advanced GI stromal tumors treated with imatinib mesylate: the intergroup EORTC-ISG-AGITG phase III trial. *J Clin Oncol*. 2009 Aug 20;27(24):3969-74.
- [A5] Sciot R, Debiec-Rychter M, Daugaard S, et al. Distribution and prognostic value of histopathologic data and immunohistochemical markers in gastrointestinal stromal tumours (GISTs): An analysis of the EORTC phase III trial of treatment of metastatic GISTs with imatinib mesylate. *Eur J Cancer*. 2008 Sep;44(13):1855-60.
- [A6] Van Glabbeke M, Verweij J, Casali PG, et al. Initial and late resistance to imatinib in advanced gastrointestinal stromal tumors are predicted by different prognostic factors: a European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Italian Sarcoma Group-Australasian Gastrointestinal Trials Group study. *J Clin Oncol*. 2005 Aug 20;23(24):5795-804.
- [A7] Zalcberg JR, Verweij J, Casali PG, et al. Outcome of patients with advanced gastro-intestinal stromal tumours crossing over to a daily imatinib dose of 800 mg after progression on 400 mg. *Eur J Cancer*. 2005 Aug;41(12):1751-7.
- [A8] Verweij J, Casali PG, Kotasek D, et al. Imatinib does not induce cardiac left ventricular failure in gastrointestinal stromal tumours patients: analysis of EORTC-ISG-AGITG study 62005. *Eur J Cancer*. 2007 Apr;43(6):974-8.

Randomizowane badanie kliniczne III fazy (BADANIE SWOG)

- [A9] Blanke CD, Rankin C, Demetri GD, et al. Phase III randomized, intergroup trial assessing imatinib mesylate at two dose levels in patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing the kit receptor tyrosine kinase: S0033. *J Clin Oncol*. 2008 Feb 1;26(4):626-32.

-
- [A10] Benjamin RS, Rankin C, Fletcher C, et al. Phase III dose-randomized study of imatinib mesylate (STI571) for GIST: Intergroup S0033 early results. *Proc Am Soc Clin Oncol* 22: 2003 (abstr 3271).
- [A11] Demetri GD, Rankin C, Fletcher Ch, et al. Phase III dose-randomized study of imatinib mesylate (Gleevec, STI571) for GIST: intergroup S0033 early results. *Proc Am Soc Clin Oncol* 21: 2002 (abstr 1651).
- [A12] Dileo P, Rankin CJ, Benjamin RS, et al. Incidence and reasons for dose modification of standard-dose vs. high-dose Imatinib Mesylate (IM) in the Phase III Intergroup Study S0033 of patients (pts) with unresectable or metastatic Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST) *Journal of Clinical Oncology*, 2005 ASCO Annual Meeting Proceedings. Vol 23, No. 16S, Part I of II (June 1 Supplement), 2005: 9032.
- [A13] Patel SR. Early results from randomized phase III trial of imatinib mesylate for gastrointestinal stromal tumors. *Curr Oncol Rep.* 2003 Jul;5(4):273.
- [A14] Heinrich MC, Shoemaker JS, Corless CL, et al. Correlation of target kinase genotype with clinical activity of imatinib mesylate (IM) in patients with metastatic GI stromal tumors (GISTs) expressing KIT (KIT+) *Journal of Clinical Oncology*, 2005 ASCO Annual Meeting Proceedings. Vol 23, No. 16S, Part I of II (June 1 Supplement), 2005:7.
- [A15] Heinrich MC, Owzar K, Corless CL, et al. Correlation of kinase genotype and clinical outcome in the North American Intergroup Phase III Trial of imatinib mesylate for treatment of advanced gastrointestinal stromal tumor: CALGB 150105 Study by Cancer and Leukemia Group B and Southwest Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2008 Nov 20;26(33):5360-7.

B. Sutent® (sunitinib) – 1 randomizowane badanie kliniczne III fazy

- [A16] Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR, et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2006 Oct 14;368(9544):1329-38.
- [A17] Deprimo SE, Huang X, Blackstein ME, et al. Circulating levels of soluble KIT serve as a biomarker for clinical outcome in gastrointestinal stromal tumor patients receiving sunitinib following imatinib failure. *Clin Cancer Res.* 2009 Sep 15;15(18):5869-77.
- [A18] Ewer M, Suter TM, Lenihan DJ, et al. Sunitinib (SU)-related hypertension in a randomized placebo (P)-controlled trial of GIST patients (pts). *Journal of Clinical Oncology* 2010 Volume 28. Issue 15 Suppl.
- [A19] Prior JO, Montemurro M, Orcurto MV, et al. Early prediction of response to sunitinib after imatinib failure by 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with gastrointestinal stromal tumor. *J Clin Oncol.* 2009 Jan 20;27(3):439-45.
- [A20] Schöffski P, Huang X, Casali PG, et al. Phase III trial of sunitinib (SU) in imatinib (IM)-resistant/intolerant GIST with novel statistical analysis of long-term survival to account for crossover [Abstract No. 8650]. *Annals of Oncology* 2009. Vol. 19, Issue Supplement 8, pp. 266.
- [A21] Casali PG, Garrett CR, Blackstein ME, et al. Updated results from a phase III trial of sunitinib in GIST patients (pts) for whom imatinib (IM) therapy has failed due to resistance or intolerance. *Journal of Clinical Oncology*, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 24, No. 18S (June 20 Supplement), 2006: 9513.
-

- [A22] Demetri GD, Van Oosterom AT, Blackstein M, et al. Phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of SU11248 in patients (pts) following failure of imatinib for metastatic GIST [abstract]. *Journal of Clinical Oncology*, 2005 ASCO Annual Meeting Proceedings. Vol 23, No. 16S, Part I of II (June 1 Supplement), 2005: 4000.

Publikacje wykluczone

- [A23] Rossi S, Miceli R, Messerini L, et al. Natural history of imatinib-naive GISTs: a retrospective analysis of 929 cases with long-term follow-up and development of a survival nomogram based on mitotic index and size as continuous variables. *Am J Surg Pathol*. 2011 Nov;35(11):1646-56.
- [A24] Sugiura H, Fujiwara Y, Ando M, et al. Multicenter phase II trial assessing effectiveness of imatinib mesylate on relapsed or refractory KIT-positive or PDGFR-positive sarcoma. *J Orthop Sci*. 2010 Sep;15(5):654-60.
- [A25] Al-Batran SE, Hartmann JT, Heidel F, et al. Focal progression in patients with gastrointestinal stromal tumors after initial response to imatinib mesylate: a three-center-based study of 38 patients. *Gastric Cancer*. 2007;10(3):145-52.
- [A26] Kasper B, Kallinowski B, Herrmann T, et al. Treatment of gastrointestinal stromal tumor with imatinib mesylate: a retrospective single-center experience in Heidelberg. *Dig Dis*. 2006;24(1-2):207-11.
- [A27] Verweij J, van Oosterom A, Blay JY, et al. Imatinib mesylate (STI-571 Glivec, Gleevec) is an active agent for gastrointestinal stromal tumours, but does not yield responses in other soft-tissue sarcomas that are unselected for a molecular target. Results from an EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group phase II study. *Eur J Cancer*. 2003 Sep;39(14):2006-11.
- [A28] Zhu J, Yang Y, Zhou L, et al. A long-term follow-up of the imatinib mesylate treatment for the patients with recurrent gastrointestinal stromal tumor (GIST): The liver metastasis and the outcome. *BMC Cancer* 2010 10 Article Number 199.
- [A29] Soria JC, Massard C, Magné N, et al. Phase 1 dose-escalation study of oral tyrosine kinase inhibitor masitinib in advanced and/or metastatic solid cancers. *European Journal of Cancer* 2009 45:13 (2333-2341).
- [A30] Mannavola D, Vannucchi G, Beck-Peccoz P, et al. A novel tyrosine-kinase selective inhibitor, sunitinib, induces transient hypothyroidism by blocking iodine uptake. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2007 92:9 (3531-3534).
- [A31] Matsumoto K, Sawaki A, Mizuno N, et al. Clinical efficacy and safety of sunitinib after imatinib failure in Japanese patients with gastrointestinal stromal tumor. *J Clin Oncol*. 2011 Jan;41(1):57-62.
- [A32] Dudeck O, Zeile M, Reichardt P, et al. Comparison of RECIST and Choi criteria for computed tomographic response evaluation in patients with advanced gastrointestinal stromal tumor treated with sunitinib. *Ann Oncol*. 2011 Aug;22(8):1828-33.
- [A33] Shirao K, Nishida T, Doi T, et al. Phase I/II study of sunitinib malate in Japanese patients with gastrointestinal stromal tumor after failure of prior treatment with imatinib mesylate. *Invest New Drugs*. 2010 Dec;28(6):866-75.

-
- [A34] George S, Blay JY, Casali PG, et al. Clinical evaluation of continuous daily dosing of sunitinib malate in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after imatinib failure. *Eur J Cancer*. 2009 Jul;45(11):1959-68.
- [A35] Blay J, George S, Casali PG, et al. Efficacy, safety, pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis of sunitinib (SU) administered on a continuous daily dosing (CDD) schedule in patients with advanced gist [abstract no. 871pd]. *Annals of Oncology* 2008. Vol. 19, Issue Supplement 8, pp. 267-268.
- [A36] George S, Blay JY, Casali PG, et al. Continuous daily dosing (CDD) of sunitinib (SU) in pts with advanced GIST: Updated efficacy, safety, PK and pharmacodynamic analysis [abstract no. 10554]. *J Clin Oncol* 26: 2008 (May 20 suppl; abstr 10554).
- [A37] Maki RG, Fletcher JA, Heinrich MC, et al. Results from a continuation trial of SU11248 in patients (pts) with imatinib (IM)-resistant gastrointestinal stromal tumor (GIST). *Journal of Clinical Oncology*, 2005 ASCO Annual Meeting Proceedings. Vol 23, No. 16S, Part I of II (June 1 Supplement), 2005: 9011.
- [A38] Demetri GD, Heinrich MC, Fletcher JA, et al. Molecular target modulation, imaging, and clinical evaluation of gastrointestinal stromal tumor patients treated with sunitinib malate after imatinib failure. *Clin Cancer Res*. 2009 Sep 15;15(18):5902-9.
- [A39] Heinrich MC, Maki RG, Corless CL, et al. Primary and secondary kinase genotypes correlate with the biological and clinical activity of sunitinib in imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumor. *J Clin Oncol*. 2008 Nov 20;26(33):5352-9.
- [A40] Schlemmer M, Bauer S, Schütte R, et al. Activity and side effects of imatinib in patients with gastrointestinal stromal tumors: data from a German multicenter trial. *Eur J Med Res*. 2011 May 12;16(5):206-12.
- [A41] Prenen H, Dumez H, Stefan C, et al. Imatinib for the treatment of patients with unresectable or metastatic malignant KIT-positive gastrointestinal stromal tumours: an open-label Belgian trial. *Acta Gastroenterol Belg*. 2006 Oct-Dec;69(4):367-71.
- [A42] Blay JY, Le Cesne A, Ray-Coquard I, et al. Prospective multicentric randomized phase III study of imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors comparing interruption versus continuation of treatment beyond 1 year: the French Sarcoma Group. *J Clin Oncol*. 2007 Mar 20;25(9):1107-13.
- [A43] Le Cesne A, Ray-Coquard I, Bui BN, et al. Discontinuation of imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours after 3 years of treatment: an open-label multicentre randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2010 Oct;11(10):942-9.
- [A44] Bümbling P, Andersson J, Meis-Kindblom JM, et al. Neoadjuvant, adjuvant and palliative treatment of gastrointestinal stromal tumours (GIST) with imatinib: a centre-based study of 17 patients. *Br J Cancer*. 2003 Aug 4;89(3):460-4.
- [A45] Call J, Scherzer NJ, Josephy PD, et al. Evaluation of self-reported progression and correlation of imatinib dose to survival in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumors: an open cohort study. *J Gastrointest Cancer*. 2010 Mar;41(1):60-70.
- [A46] Chiang KC, Chen TW, Yeh CN, et al. Advanced gastrointestinal stromal tumor patients with complete response after treatment with imatinib mesylate. *World Journal of Gastroenterology* 2006 12:13 (2060-2064).
-

- [A47] van Oosterom AT, Judson I, Verweij J, et al. Safety and efficacy of imatinib (STI571) in metastatic gastrointestinal stromal tumours: a phase I study. *Lancet*. 2001 Oct 27;358(9291):1421-3.
- [A48] van Oosterom AT, Judson IR, Verweij J, et al. Update of phase I study of imatinib (STI571) in advanced soft tissue sarcomas and gastrointestinal stromal tumors: a report of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Eur J Cancer*. 2002 Sep;38 Suppl 5:S83-7.
- [A49] Ryu MH, Kang WK, Bang YJ, et al. A prospective, multicenter, phase 2 study of imatinib mesylate in Korean patients with metastatic or unresectable gastrointestinal stromal tumor. *Oncology*. 2009;76(5):326-32.
- [A50] Blanke ChD, von Mehren M, Joensuu H, et al. Evaluation of the Safety and Efficacy of an Oral Molecularly-Targeted Therapy, STI571, in Patients (Pts) with Unresectable or Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumors (GISTs) Expressing C-KIT (CD117). *Proc Am Soc Clin Oncol* 20: 2001 (abstr 1).
- [A51] Blanke CD, Demetri GD, von Mehren M, et al. Long-term results from a randomized phase II trial of standard- versus higher-dose imatinib mesylate for patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing KIT. *J Clin Oncol*. 2008 Feb 1;26(4):620-5.
- [A52] Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med*. 2002 Aug 15;347(7):472-80.
- [A53] Blanke CD, Demetri GD, Von Mehren M, et al. Long-term follow-up of a phase II randomized trial in advanced gastrointestinal stromal tumor (GIST) patients (pts) treated with imatinib mesylate. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* June 2006 vol. 24 no. 18_suppl 9528.
- [A54] Von Mehren M, Blanke ChD, Joensuu H, et al. High incidence of durable responses induced by imatinib mesylate (Gleevec) in patients with unresectable and metastatic gastrointestinal stromal tumors (GISTs). *Proc Am Soc Clin Oncol* 21: 2002 (abstr 1608).
- [A55] Nishida T, Shirao K, Sawaki A, et al. Efficacy and safety profile of imatinib mesylate (STI571) in Japanese patients with advanced gastrointestinal stromal tumors: a phase II study (STI571B1202). *Int J Clin Oncol*. 2008 Jun;13(3):244-51.
- [A56] Nishida T, Shirao K, Yamao K, et al. Preliminary results of the phase II clinical trial of imatinib mesylate for advanced gastrointestinal stromal tumors in Japan. *Gann Monographs on Cancer Research* 2004 53 (151-157).
- [A57] Doi T, Nishida T, Hirota S, et al. Phase II clinical study of STI571 in Japanese (Jpn) patients (pts) with malignant gastrointestinal stromal tumors (GIST): Results of the B 1201 study. *Journal of Clinical Oncology*, 2004 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). Vol 22, No 14S (July 15 Supplement), 2004: 4078.
- [A58] Sawaki A, Yamao K, Nakamura T, et al. A pilot study of imatinib mesylate (STI571) on gastrointestinal stromal tumors in Japanese patients. *Journal of Gastroenterology* 2004 39:4 (329-333).

13.3. Śmiertelność analizowanych pacjentów

Tabela 51. Tablica trwania życia Polaka w 2010 roku.

Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu w roku [42]		Wypadkowe dla analizowanej populacji, w cyklu
	Mężczyzna	Kobieta	
0	0,5370%	0,4520%	0,0416%
1	0,0360%	0,0310%	0,0028%
2	0,0230%	0,0210%	0,0018%
3	0,0150%	0,0150%	0,0013%
4	0,0120%	0,0120%	0,0010%
5	0,0110%	0,0100%	0,0009%
6	0,0120%	0,0100%	0,0009%
7	0,0120%	0,0100%	0,0009%
8	0,0130%	0,0100%	0,0010%
9	0,0140%	0,0100%	0,0010%
10	0,0140%	0,0100%	0,0010%
11	0,0140%	0,0100%	0,0010%
12	0,0160%	0,0110%	0,0011%
13	0,0190%	0,0120%	0,0013%
14	0,0250%	0,0140%	0,0017%
15	0,0360%	0,0170%	0,0023%
16	0,0490%	0,0190%	0,0029%
17	0,0650%	0,0210%	0,0037%
18	0,0800%	0,0230%	0,0045%
19	0,0930%	0,0230%	0,0051%

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



Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu w roku [42]		Wypadkowe dla analizowanej populacji, w cyklu
	Mężczyzna	Kobieta	
20	0,1020%	0,0230%	0,0055%
21	0,1070%	0,0220%	0,0057%
22	0,1080%	0,0220%	0,0057%
23	0,1070%	0,0210%	0,0056%
24	0,1050%	0,0220%	0,0056%
25	0,1050%	0,0230%	0,0056%
26	0,1070%	0,0250%	0,0058%
27	0,1100%	0,0270%	0,0060%
28	0,1150%	0,0290%	0,0063%
29	0,1210%	0,0310%	0,0066%
30	0,1280%	0,0340%	0,0071%
31	0,1370%	0,0370%	0,0076%
32	0,1470%	0,0410%	0,0082%
33	0,1600%	0,0450%	0,0089%
34	0,1740%	0,0500%	0,0097%
35	0,1910%	0,0560%	0,0107%
36	0,2100%	0,0630%	0,0119%
37	0,2310%	0,0700%	0,0131%
38	0,2540%	0,0780%	0,0144%
39	0,2800%	0,0870%	0,0159%
40	0,3090%	0,0970%	0,0176%

Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu w roku [42]		Wypadkowe dla analizowanej populacji, w cyklu
	Mężczyzna	Kobieta	
41	0,3410%	0,1090%	0,0195%
42	0,3760%	0,1220%	0,0216%
43	0,4160%	0,1380%	0,0240%
44	0,4590%	0,1550%	0,0266%
45	0,5080%	0,1740%	0,0296%
46	0,5620%	0,1960%	0,0328%
47	0,6220%	0,2200%	0,0365%
48	0,6880%	0,2460%	0,0405%
49	0,7610%	0,2730%	0,0448%
50	0,8380%	0,3030%	0,0494%
51	0,9210%	0,3340%	0,0544%
52	1,0090%	0,3680%	0,0597%
53	1,1020%	0,4040%	0,0653%
54	1,1990%	0,4420%	0,0711%
55	1,2990%	0,4840%	0,0773%
56	1,4040%	0,5290%	0,0838%
57	1,5140%	0,5770%	0,0907%
58	1,6280%	0,6280%	0,0978%
59	1,7490%	0,6810%	0,1054%
60	1,8750%	0,7370%	0,1133%
61	2,0090%	0,7960%	0,1217%
62	2,1510%	0,8580%	0,1306%

Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu w roku [42]		Wypadkowe dla analizowanej populacji, w cyklu
	Mężczyzna	Kobieta	
63	2,3010%	0,9240%	0,1400%
64	2,4610%	0,9940%	0,1500%
65	2,6310%	1,0700%	0,1607%
66	2,8140%	1,1540%	0,1724%
67	3,0100%	1,2470%	0,1850%
68	3,2210%	1,3520%	0,1988%
69	3,4520%	1,4720%	0,2142%
70	3,7030%	1,6110%	0,2312%
71	3,9790%	1,7730%	0,2503%
72	4,2830%	1,9640%	0,2719%
73	4,6190%	2,1890%	0,2964%
74	4,9910%	2,4560%	0,3243%
75	5,4020%	2,7710%	0,3561%
76	5,8560%	3,1390%	0,3921%
77	6,3560%	3,5650%	0,4327%
78	6,9050%	4,0520%	0,4783%
79	7,5050%	4,6010%	0,5291%
80	8,1570%	5,2140%	0,5853%
81	8,8640%	5,8910%	0,6471%
82	9,6260%	6,6310%	0,7146%
83	10,4460%	7,4360%	0,7883%

Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu w roku [42]		Wypadkowe dla analizowanej populacji, w cyklu
	Mężczyzna	Kobieta	
84	11,3250%	8,3060%	0,8681%
85	12,2660%	9,2460%	0,9548%
86	13,2710%	10,2600%	1,0488%
87	14,3420%	11,3500%	1,1504%
88	15,4840%	12,5260%	1,2606%
89	16,7000%	13,7930%	1,3802%
90	17,9880%	15,1460%	1,5091%
91	19,3640%	16,6160%	1,6500%
92	20,8170%	18,1800%	1,8018%
93	22,3470%	19,8380%	1,9650%
94	23,9530%	21,5900%	2,1402%
95	25,6350%	23,4340%	2,3278%
96	27,3920%	25,3690%	2,5287%
97	29,2210%	27,3920%	2,7431%
98	31,1200%	29,4990%	2,9718%
99	33,0860%	31,6870%	3,2153%
100	35,1160%	33,9490%	3,4742%
> 100	35,1160%	33,9490%	3,4742%

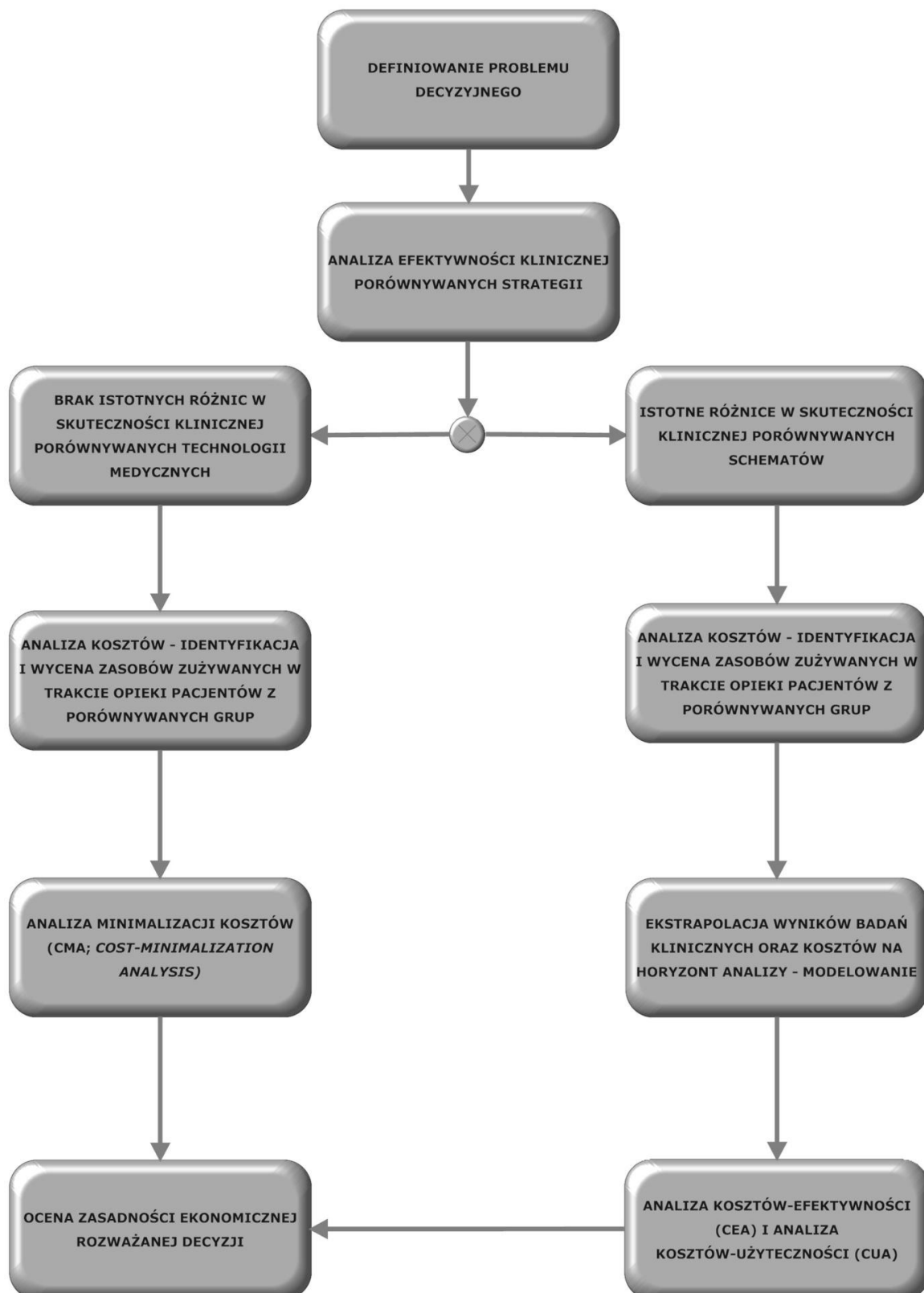
13.4. Technika analityczna - szczegóły

Przy braku istotnych różnic w skuteczności klinicznej porównywanych technologii medycznych, przeprowadza się analizę minimalizacji kosztów (ang. *Cost- Minimalization Analysis; CMA*), umożliwiającą określenie dodatkowego kosztu lub oszczędności wynikającej z zastąpienia jednego postępowania z pacjentem - drugim.

W przypadku istotnej różnicy odnośnie parametrów skuteczności klinicznej stosowania porównywanych preparatów, przeprowadza się analizę kosztów-efektywności (ang. *Cost-Effectiveness Analysis; CEA*) i/albo kosztów-użyteczności (ang. *Cost-Utility Analysis; CUA*), umożliwiającą obliczenie kosztu marginalnego związanego z uzyskaniem dodatkowego roku życia lub dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu w wyniku zastąpienia jednego postępowania z pacjentem - drugim.

W przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania skuteczności klinicznej stosowania porównywanych preparatów zestawia się wyłącznie koszty związane z podawaniem porównywanych preparatów.

Omówiony schemat procesu decyzyjnego przedstawiono poniżej.



Rysunek 6. Ogólny schemat procesu decyzyjnego.

13.4.1. Analiza kosztów-użyteczności

Analiza kosztów-efektywności ma za zadanie wykazać skalę dodatkowych nakładów finansowych lub uzyskanych oszczędności wynikających z zastąpienia jednego sposobu postępowania z pacjentem - innym, w celu uzyskania dodatkowej korzyści klinicznej. W analizie kosztów-efektywności jednostką wyniku jest efektywność, a miarą efektywności są zyskane lata życia (ang. *Life Years Gained*; LYG); celem opracowania jest obliczenie kosztu marginalnego związanego z uzyskaniem dodatkowego roku życia w przypadku przeciętnego pacjenta (ang. *Incremental Cost-Effectiveness Ratio*; ICER).

Specyficznym rodzajem analizy kosztów-efektywności jest analiza kosztów-użyteczności, w której jednostką wyniku jest użyteczność, a miarą użyteczności są zyskane lata życia skorygowane o jakość (ang. *Quality Adjusted Life Years*; QALY) lub równoważniki lat życia w pełnym zdrowiu (ang. *Healthy-Year Equivalent*; HYE); celem opracowania jest obliczenie kosztu marginalnego, związanego z uzyskaniem dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu w przypadku przeciętnego pacjenta (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*; ICUR).

Analizę ekonomiczną przeprowadza się w celu określenia kosztu marginalnego pacjentów z rozpatrywanej populacji w przeliczeniu na zyskany rok życia (ang. *Incremental Cost-Effectiveness Ratio*; ICER) lub zyskany rok życia skorygowany o jakość (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*; ICUR).

Technologię medyczną uznaje się za opłacalną lub kosztowo-użyteczną, jeżeli inkrementalny koszt uzyskania dodatkowego efektu zdrowotnego (QALY), w wyniku zastąpienia komparatora przez oceniany schemat, jest niższy od progu opłacalności (jeżeli efekt kliniczny jest wyższy w grupie oceniają interwencji) lub wyższy od progu opłacalności (jeżeli efekt kliniczny jest niższy w grupie oceniają interwencji) [3].

Matematycznie warunek kosztowej-użyteczności można przedstawić w formie:

$$\text{jeżeli } \Delta E > 0 \text{ to } ICUR = \frac{\Delta C}{\Delta E} < \lambda$$

$$\text{jeżeli } \Delta E < 0 \text{ to } ICUR = \frac{\Delta C}{\Delta E} > \lambda$$

gdzie:

ICUR – inkrementalny koszt uzyskania dodatkowego efektu zdrowotnego,

ΔE – różnica w efektach zdrowotnych porównywanych technologii medycznych (QALY),

ΔC – różnica w kosztach porównywanych technologii medycznych,

λ - próg opłacalności.

Zgodnie z wytycznymi WHO [3] oraz pkt 13 Art. 12 Ustawy [46] w niniejszej analizie za próg kosztowej-użyteczności przyjęto trzykrotność produktu krajowego brutto (PKB) per capita.

Zgodnie z Obwieszczeniem Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z 31 października 2011 roku [83] w latach 2007- 2009 PKB na jednego mieszkańca wyniosło 33 181 PLN.

Trzykrotność PKB ustalono na poziomie 99 543 PLN (na podstawie danych z lat 2007 – 2009; 3 x 33 181).

W ramach niniejszej analizy realizując konserwatywne podejście do analizowanego problemu decyzyjnego wykorzystano ww. wartość bez uwzględnienia korekty tej wartości wynikającej z inflacji.

Tym samym, oceniany schemat jest wysoce kosztowo-użyteczny w przypadku w którym ICUR jest mniejszy od 33 181 PLN [3], [46].

Oceniany schemat terapeutyczny jest kosztowo-użyteczny, jeżeli: jest skuteczniejszy klinicznie ($QALYG > 0$) oraz $ICUR < 3 \times 33\,181$ ($\sim 100\,000$ PLN) lub jeżeli jest gorszy klinicznie ($QALYG < 0$) oraz $ICUR > 3 \times 33\,181$ ($\sim 100\,000$ PLN) [3], [46].

Miarą kosztowej-użyteczności może być również współczynnik inkrementalnej korzyści monetarnej netto (ang. *incremental net monetary benefit*; INMB), którego wartość obliczana jest ze wzoru:

$$INMB = \Delta E \cdot \lambda - \Delta C$$

gdzie:

INMB – inkrementalny współczynnik monetarnej korzyści netto,

ΔE – różnica w efektach zdrowotnych porównywanych technologii medycznych (QALY),

ΔC – różnica w kosztach porównywanych technologii medycznych,

λ - próg opłacalności.

Wartość INMB wyższa od 0 sugeruje kosztową-użyteczność ocenianej interwencji w porównaniu do komparatora ze wskazanej perspektywy ekonomicznej.

Na podstawie wartości parametru INMB w ramach probabilistycznej analizy określono prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia, że oceniana interwencja jest kosztowo-użyteczna w odniesieniu do komparatora.

Takie podejście ma tę przewagę nad oceną ICUR, iż w przypadku QALYG = 0 nadal istnieje rozwiązanie dla oceny zasadności ekonomicznej stosowania ocenianej interwencji w miejsce komparatora.

13.4.2. Analiza wartości uzyskanych informacji

Na podstawie wartości uzyskanych informacji I rzędu dokonano wyboru optymalnej strategii postępowania w analizowanym wskazaniu i określono oczekiwaną wartość informacji doskonałej (ang. *expected value of perfect information*; EVPI) współczynnika korzyści monetarnej netto (NMB) przy zakładanym progu kosztowej-użyteczności wynoszącym 111 000 PLN za zyskany rok życia w pełnym zdrowiu.

Wartość obliczono ze wzoru:

$$EVPI = \frac{1}{N} \cdot \sum_{n=1}^N (\max(NMB_{i,n}) - NMB_n^{i=1}),$$

gdzie:

EVPI - oczekiwana wartość pełnej informacji wyboru strategii 1 (i=1),

N – liczba etapów symulacji,

i – numer strategii,

$NMB_n^{i=1}$ - współczynnik korzyści monetarnej netto n-tego etapu symulacji dla porównania strategii nr 1 (i=1),

$\max(NMB_{i,n})$ - maksymalna wartość NMB n-tego etapu symulacji (dla i=1 lub i=2)

Wartość parametru EVPI określa średnią utraconą korzyść monetarną wynikającą z wyboru jednej z porównywanych strategii [17], [22], [23], [24].

EVPI równe 0,0 oznacza bezbłędny wybór. Im niższy parametr EVPI, tym wybór jest bardziej poprawny. Inaczej parametr określa koszt, który decydent musi ponieść w celu wyeliminowania niepewności podjętej decyzji [17], [22], [23], [24].

Przykład: wartość EVPI dla ocenianej strategii równa 200 PLN oznacza, że wybór ocenianej strategii zamiast komparatora wiąże się z utratą korzyści finansowej w wysokości 200 PLN (płatnik musi ponieść koszt 200 PLN za zdarzenie, że wybór ocenianej strategii jako optymalnej jest poprawny).

13.4.3. Analiza minimalizacji kosztów

Przy braku istotnej statystycznie różnicy odnośnie parametrów skuteczności klinicznej stosowania porównywanych opcji terapeutycznych istnieją warunki do przeprowadzenia analizy minimalizacji kosztów. Analiza minimalizacji kosztów ma za zadanie wykazać skalę dodatkowych nakładów finansowych lub uzyskanych oszczędności wynikających z zastąpienia jednego sposobu postępowania z pacjentem innym, w przypadku zbliżonej skuteczności klinicznej.

Informacja o Centrum HTA

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)**.

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,
- **Analiza finansowego wpływu decyzji o refundacji** określonego leku na budżet płatnika publicznego w Polsce, niezależnie od raportu HTA.