



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją leków

**1) Glivec, imatynib, tabletki powlekane,
100 mg, 60 tabletek, kod EAN 5909990001057;**

**2) Glivec, imatynib, tabletki powlekane,
400 mg, 30 tabletek, kod EAN 5909990001071;**

**3) Glivec, imatynib, tabletki powlekane,
400 mg, 90 tabletek, kod EAN 5909990010349;**

w ramach programu lekowego:

**Leczenie nowotworów podścieliska przewodu
pokarmowego (GIST)
(ICD-10 C15, C16, C17, C18, C20, C48)**

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-OT-4351-20/2012

Data ukończenia: 18 października 2012 r.

Informacje o osobach zaangażowanych w przygotowanie analizy weryfikacyjnej

Autorzy

W przygotowaniu analizy weryfikacyjnej udział wzięli pracownicy Agencji Oceny Technologii Medycznych:

1. ██████████ - weryfikacja analizy klinicznej i bezpieczeństwa, ekonomicznej oraz analizy wpływu na system ochrony zdrowia; weryfikacja analizy racjonalizacyjnej; opis wytycznych, opracowanie dokumentu Analizy Weryfikacyjnej
2. ██████████ - opracowanie dokumentu Analizy Weryfikacyjnej, koordynacja prac
3. ██████████ - strategia wyszukiwania, pomoc w pozyskaniu tekstów publikacji

Eksperti

W toku prac wystąpiono o opinię do następujących ekspertów klinicznych:

Ekspert	Przekazano opinię (TAK – data otrzymania opinii/NIE)	Konflikt interesów (TAK/NIE/brak deklaracji)	Wykorzystano opinię w niniejszym opracowaniu
██████████	NIE (ekspert wskazał innego eksperta)	Nie dotyczy	Nie dotyczy
██████████	TAK 13.09.2012	TAK	TAK
██████████	NIE (ekspert wskazał innego eksperta)	Nie dotyczy	Nie dotyczy
██████████	NIE	Nie dotyczy	Nie dotyczy
██████████	TAK 19.09.2012	TAK	TAK

Inne osoby/podmioty, które wzięły udział w przygotowaniu analizy weryfikacyjnej

██████████ – przygotowanie stanowiska organizacji reprezentującej pacjentów.

Wykaz skrótów

Agencja – Agencja Oceny Technologii Medycznych

AJCC-NCCN-AFIP – uzgodniona klasyfikacja oceny ryzyka nawrotu choroby

AWA – analiza weryfikacyjna Agencji

CCO – *Cancer Care Ontario*

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego

CI – (ang. – *Confidence Interval*) przedział ufności

CRD – The Centre for Reviews and Dissemination

EMA – *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków

ESMO – European Society for Medical Oncology

FDA – *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków

GIST – (ang. *Gastrointestinal Stomal Tumours*) – nowotwór podścieliska przewodu pokarmowego

HPF – (ang. *high powered field*) – pole w dużym powiększeniu x400

HR – (ang. *Hazard Ratio*) – hazard względny

ICER – (ang. *Incremental Cost-Effectiveness Ratio*) inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności

ICUR – (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*) – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności

IMA – imatynib

ITT – (ang. *Intention To Treat*) – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem

JSCO – *Japan Society of Clinical Oncology*

KGSG – *Korean GIST Study Group*

Komparator – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej

Lek – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)

LYG – (ang. *Life Years Gained*) – zyskane lata życia

MD – (ang. *Mean Difference*) średnia różnic uzyskanych w badaniach włączonych do metaanalizy (wynik metaanalizy wyników stanowiących zmienne ciągłe)

msc – miesiące

n/d – nie dotyczy

NCCN – National Comprehensive Cancer Network

NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia

NICE – *the National Institute for Health and Clinical Excellence*

NIH – *National Institutes of Health Consensus Criteria* – klasyfikacja ryzyka nawrotu

NNH – (ang. *Number Needed to Harm*) oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie niekorzystnego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym

NNT – (ang. *Number Needed to Treat*) oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie albo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym

OR – (ang. *Odds Ratio*) – iloraz szans

OS – (ang. *overall survival*) – przeżycie całkowite

PDGFRA – (ang. *Platelet-Derived Growth Factor Receptor α*) – receptor płytkopochodnego czynnika wzrostu

PKB – produkt krajowy brutto

PLC – placebo

PUO – Polska Unia Onkologii

QALY – (ang. *Quality Adjusted Life Years*) – lata życia skorygowane o jakość

R0 – negatywny margines pierwotnej resekcji, całkowite usunięcie guza

R1 – resekcja mikroskopowo nieradykalna, z obecnymi komórkami nowotworowymi w marginesie wycięcia

RFS – (ang. *recurrence-free survival*) – przeżycie wolne od nawrotu

Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r.

w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)

RR – (ang. – *Relative Risk, Risk Ratio*) ryzyko względne; określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora

RTC – (ang. *Randomized Controlled Trial*) – randomizowane badanie kliniczne

Technologia - technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

TK – tomografia komputerowa

URPL – Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Ustawa o refundacji – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)

Ustawa o świadczeniach – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)

Wytyczne – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

Wykaz oznaczeń

Kolorem żółtym oznaczono dane stanowiące tajemnicę przedsiębiorstwa - wnioskodawcy (dane nie będą podawane do publicznej wiadomości)

Kolorem błękitnym oznaczono dane osobowe oraz dane stanowiące tajemnicę przedsiębiorstw innych niż wnioskodawca (dane nie będą podawane do publicznej wiadomości, ani do wiadomości wnioskodawcy)

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	7
2. Problem decyzyjny	9
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	9
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii ...	11
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych	13
2.4. Problem zdrowotny.....	13
2.5. Wnioskowana technologia medyczna	16
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	16
2.5.2. Status rejestracyjny	17
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	18
3. Ocena analizy klinicznej	20
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	20
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	20
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	25
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	25
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	28
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	28
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania	28
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	29
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	29
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	33
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	36
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności	38
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	43
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	59
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej	60
4. Ocena analizy ekonomicznej	62
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	62
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	63
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	72
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	73
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej	76
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	76
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	78
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	79
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	82
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	82
5. Ocena analizy wpływu na budżet	83
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	83

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	85
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	88
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	88
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	94
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet	96
6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	96
7. Uwagi do zapisów programu lekowego	96
8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	97
9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....	100
9.1. Rekomendacje kliniczne	100
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	100
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji	101
10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	102
11. Opinie ekspertów.....	105
12. Kluczowe informacje i wnioski	108
13. Źródła.....	112
14. Załączniki	115

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego
kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR)

17 sierpnia 2012 r.
znak: MZ-PLA-460-12499-351/LP/12

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Lek:

- 1.Glivec, imatynib, tabletki powlekane, 100 mg, 60 tabletek, kod EAN 5909990001057
- 2.Glivec, imatynib, tabletki powlekane, 400 mg, 30 tabletek, kod EAN 5909990001071
- 3.Glivec, imatynib, tabletki powlekane, 400 mg, 90 tabletek, kod EAN 5909990010349

Wnioskowane wskazanie:

program lekowy: Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10 C15, C16, C17, C18, C20, C48)

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji)

- lek, dostępny w aptece na receptę:
- w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 - we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach programu lekowego
- lek stosowany w ramach chemioterapii:
- w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 - we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wyżej wymienione

Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji)

Bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

1. Glivec, 100 mg 60 tabl.: ██████████
2. Glivec, 400 mg, 30 tabl.: ██████████
3. Glivec, 400 mg, 90 tabl.: ██████████

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

- TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- analiza racjonalizacyjna
- analiza problemu decyzyjnego

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną

Wnioskodawca:

Novartis Poland Sp. z o.o.

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

Novartis Europharm Limited

Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:

nie dotyczy

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:

nie dotyczy

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

Wnioski o objęcie refundacją produktów leczniczych:

- **Glivec[®] (imatynib), tabl. powł., 400 mg, 90 tabl., kod EAN 5909990010349,**
- **Glivec[®] (imatynib), tabl. powł., 100 mg, 60 tabl., kod EAN 5909990001057,**
- **Glivec[®] (imatynib), tabl. powł., 400 mg, 30 tabl., kod EAN 5909990001071,**

w ramach programu lekowego: Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) zostały przekazane do AOTM pismem z dnia 17 sierpnia 2012 r. znak: MZ-PLA-460-12499-351/LP/12 (data wpływu do AOTM 20 sierpnia 2012 r.). Zostały one przekazane na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych, stanowiska Rady Przejrzystości, rekomendacji Prezesa Agencji.

Jako uzasadnienie wniosku przekazano m.in. komplet analiz farmakoekonomicznych:

- [REDAKTOWANE] Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Glivec[®] (imatynib) stosowanego w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia KIT (CD 117) - dodatnich nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST). Centrum HTA. Kraków, kwiecień 2012
- [REDAKTOWANE]. Analiza kliniczna produktu leczniczego Glivec[®] (imatynib) w porównaniu do placebo lub obserwacji (braku leczenia adjuwantowego) w terapii adjuwantowej dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia KIT (CD 117)-dodatnich nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST). Przegląd systematyczny badań klinicznych. Centrum HTA. Kraków, kwiecień 2012
- [REDAKTOWANE] 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. Centrum HTA. Kraków, kwiecień 2012
- [REDAKTOWANE]. Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Glivec[®] (imatynib) w leczeniu adjuwantowym wśród dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu choroby po całkowitej resekcji nowotworu podścieliska przewodu pokarmowego w warunkach polskich. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Centrum HTA. Kraków, kwiecień 2012
- [REDAKTOWANE] Finansowanie ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Glivec[®] (imatynib) w leczeniu adjuwantowym wśród dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu choroby po całkowitej resekcji nowotworu podścieliska przewodu pokarmowego w warunkach polskich. Analiza racjonalizacyjna. Centrum HTA. Kraków, kwiecień 2012.

Pismem z dnia 12.09.2012 r. znak: AOTM-OT-4351-20(11)/MPa/2012, Agencja przekazała Ministerstwu Zdrowia informację o niezgodnościach przedłożonych wraz z wnioskiem analiz względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. 2012 nr 69 poz. 388).

Pismami z dnia 17 września 2012 r. znaki: MZ-PLR-460-16089-6/MS/12, MZ-PLR-460-16089-7/MS/12, MZ-PLR-460-16089-8/MS/12 Ministerstwo Zdrowia zwróciło się do podmiotu odpowiedzialnego firmy Novartis Poland Sp. z o.o. (strona reprezentowana przez Pana Lecha Martynę) z prośbą o uzupełnienie stwierdzonych niezgodności tak aby spełnić wymagania zawarte w ww. rozporządzeniu.

W dniu 27 września 2012 r. MZ pismem MZ-PLR-460-15484-5/BR/12, MZ-PLR-460-15485-5/BR/12, MZ-PLR-460-15486-5/BR/12 przekazał uzupełnienia złożone przez wnioskodawcę (aneksy do analizy ekonomicznej i wpływu na budżet, uzupełnioną analizę efektywności klinicznej).

Ponieważ nie spełniały one nadal wymagań minimalnych tj.:

- 1) Analiza ekonomiczna nie zawiera oszacowania ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3 Rozporządzenia jest równy wysokości proggu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy. (**§5. ust. 2 pkt 4 Rozporządzenia**)

W aneksie do analizy ekonomicznej wnioskodawcy, przygotowanym w związku z uwagami przekazanymi pismem Ministra Zdrowia z dnia 17 września 2012 roku o znaku MZ-PLR-460-16089-7/MS/12 przedstawiono wartości ceny progowej zbytu netto dla dwóch spośród 3 wnioskowanych produktów: Glivec® 30 tabl. 400 mg kod EAN 5909990001071 oraz Glivec® 60 tabl. 100 mg kod EAN 5909990001057. Nie oszacowano wartości progowej ceny zbytu netto dla produktu Glivec® 90 tabl. 400 mg kod EAN 5909990010349.

- 2) W analizie ekonomicznej analiza wrażliwości nie zawiera oszacowań, o których mowa w §5. ust. 2 pkt. 1 i 4 Rozporządzenia, tj. nie przedstawiono wyników analizy wrażliwości dla wyników zestawienia kosztów i konsekwencji zdrowotnych oraz ceny progowej odpowiadającej każdemu ICUR i ICER z analizy wrażliwości. (**§5. ust. 9 pkt 3 Rozporządzenia**)

W analizie wrażliwości przedstawiono wartości ceny progowej zbytu netto dla dwóch spośród 3 wnioskowanych produktów: Glivec® 30 tabl. 400 mg kod EAN 5909990001071 oraz Glivec® 60 tabl. 100 mg kod EAN 5909990001057. Nie oszacowano wartości progowej ceny zbytu netto dla produktu Glivec® 90 tabl. 400 mg kod EAN 5909990010349.

- 3) Przedstawiony przegląd analiz ekonomicznych oraz badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby nie spełnia kryteriów definicyjnych przeglądu systematycznego, określonych w **§3. pkt 6 Rozporządzenia**, tj. brak predefiniowanych kryteriów selekcji badań, zgodnie z opisanym schematem oraz opisu procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia publikacji na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu. (**§5. ust. 12 Rozporządzenia**)

W odpowiedzi na pismo MZ-PLR-460-16089-7/MS/12 wnioskodawca uznał, że powyższe zastrzeżenie nie jest zasadne i nie uzupełnił opisu analizy ekonomicznej o kryteria selekcji badań w przeprowadzonych przeglądach oraz wskazanie przyczyn wykluczenia publikacji na etapie pełnych tekstów w postaci diagramu.

- 4) Analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, tj. nie podano liczby chorych kwalifikujących się do terapii wnioskowanym lekiem oraz kontynuujących leczenie tym lekiem w kolejnych latach analizy. (**§6. ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia**)

W odpowiedzi wnioskodawca ponownie przedstawił dane z analizy wpływu na budżet, które określają liczbę chorych rozpoczynających terapię adjuwantową imatynibem każdego roku (liczba nowych chorych kwalifikujących się do programu leczenia). W dalszym ciągu nie określono jednak liczby chorych leczonych terapią adjuwantową w „scenariuszu nowym” w kolejnych latach analizy.

- 5) W analizie wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych nie podano aktualnych rocznych wydatków ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku. (**§6. ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia**)

W odpowiedzi wnioskodawcy stwierdzono, że informacje te nie są dostępne i nie jest możliwe jakiegokolwiek zestawienie wydatków na leczenie tych pacjentów, w związku z czym nie przeprowadzono oszacowań aktualnych rocznych wydatków na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, a przeprowadzono jedynie prognozę przyszłych wydatków płatnika w „scenariuszu istniejącym”.

- 6) W analizie wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych nie odniesiono się do art. 15 ustawy (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.). Nie podano informacji czy, zgodnie z art. 15 ust 2 lub 3 ustawy, przedmiotowe produkty zostaną włączone do już istniejącej grupy limitowej czy utworzą nową grupę limitową. (**§6. ust. 5** oraz **§6. ust. 6 Rozporządzenia**)

Wnioskodawca w odniesieniu do powyższego zastrzeżenia przedstawił argumenty określające dlaczego nie wskazano kwalifikacji wnioskowanej technologii medycznej do istniejącej bądź nowej grupy limitowej, lecz w dalszym ciągu nie wskazał do której z grup limitowych ma być zakwalifikowany

wnioskowany lek. Na podstawie przeprowadzonych analiz można stwierdzić, że wnioskowana technologia medyczna ma zostać zakwalifikowana do istniejącej grupy limitowej 1064.0, Imatynib, w związku z czym takie założenie zostanie przedstawione w analizie weryfikacyjnej AOTM.

- 7) W analizie racjonalizacyjnej trzeciej z przedstawionych rozwiązań nie dotyczy refundacji leków, których objęcie refundacją spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z analizy wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych. Rozwiązanie to jest przytoczeniem zapisów ustawy dotyczących zmiany wysokości marży hurtowej dla leków stosowanych w chemioterapii. Nie spełnia zatem definicji zawartej w art. 25 ust. 14 lit c tiret czwarte ustawy. (**§7. ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia**)

AOTM ponownie zgłosiła do MZ informację o niespełnieniu wymagań zawartych w rozporządzeniu z dnia 2 kwietnia 2012 r.

Agencja zwróciła także uwagę na fakt, że w załączonym aneksie do analizy ekonomicznej, przygotowanym w związku z uwagami przekazanymi pismem Ministra Zdrowia z dnia 17 września 2012 roku o znaku MZ-PLR-460-16089-7/MS/12 przedstawiono wartości ceny progowej zbytu netto w podziale na **wariant uwzględniający proponowane porozumienie podziału ryzyka** oraz bez tego wariantu. Należy przy tym zauważyć, że wspomniane powyżej proponowane porozumienie podziału ryzyka nie zostało opisane w żadnej z załączonych do wniosku analiz, a co więcej wnioskodawca w Załącznikach do Wniosku o objęcie refundacją leku Glivec® deklaruje, że nie są proponowane instrumenty podziału ryzyka dla wnioskowanej technologii medycznej. W związku z powyższym, w niniejszej analizie weryfikacyjnej nie przedstawiono wyników analizy ekonomicznej i wpływu na budżet z instrumentem podziału ryzyka.

2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Glivec® w leczeniu nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego po raz pierwszy był zlecony do oceny Agencji na podstawie art. 31 e-h ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027) pismem z dnia 21 września 2009 r. znak: MZ-PL-460-8365-91/GB/09. Ministerstwo Zdrowia wycofało to zlecenie pismem z dnia 7 maja 2012 r. znak: MZ-PL-460-14444-7/GB/12.

Tymi samymi pismami Ministerstwo zleciło i wycofało ocenę imatynibu we wskazaniu: leczenie przewlekłej białaczki szpikowej.

Aktualnie w Agencji trwa ocena świadczenia: podanie imatynibu w leczeniu innych typów białaczek niż określone w charakterystyce produktu leczniczego.

W poniższej tabeli zebrano stanowiska/rekomendacje Agencji odnoszące się do wnioskowanego wskazania: leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego.

Tabela 1. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące wnioskowanego wskazania

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
<p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 68/21/2010 z dnia 4 października 2010r.</p> <p>Rekomendacja nr 34/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 października 2010r.</p>	<p>Zalecenia: RK uważa za zasadne dalsze finansowanie świadczenia „leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego przy wykorzystaniu produktu leczniczego Sutent® (sunitynib) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, przez okres dwóch lat, pod warunkiem istotnego obniżenia kosztów terapii oraz rozważeniu mechanizmu podziału ryzyka.</p> <p>Uzasadnienie: sunitynib jest skutecznym lekiem stosowanym w II rzucie chemioterapii nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego, ale brak jeszcze ostatecznych danych dotyczących wymiaru uzyskiwanego efektu klinicznego, wobec czego powinien być finansowany ze środków publicznych przez próbny okres dwóch lat. Ponadto, Rada uważa, że koszty stosowania sunitynibu w tym wskazaniu są bardzo wysokie i powinny być obniżone w dowolnym mechanizmie podziału ryzyka. Rada uważa jednocześnie, że aktualna forma finansowania leczenia nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego przy wykorzystaniu produktu leczniczego Sutent® (terapeutyczny program zdrowotny NFZ) jest</p>	<p>Zalecenia: Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, ani zmiany poziomu lub sposobu finansowania, ani warunków realizacji świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego przy wykorzystaniu produktu leczniczego sunityn b (Sutent®)”, finansowanego w ramach TPZ NFZ. Prezes uważa za zasadne dalsze finansowanie świadczenia w dotychczasowej formie, przez okres dwóch lat, pod warunkiem istotnego obniżenia kosztów terapii oraz rozważenia mechanizmu podziału ryzyka.</p> <p>Uzasadnienie: W uzasadnieniu rekomendacji Prezes Agencji odwołał się do wyników analizy efektywności klinicznej, ekonomicznej i wpływu na system ochrony zdrowia. W stanowisku, kwestię iż „zgodnie z informacjami wnioskodawcy i ekspertów klinicznych nie istnieje farmakologiczna interwencja komparatywna o udowodnionej skuteczności w przedmiotowym wskazaniu.”</p>

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
	właściwa, gdyż pozwala na sprecyzowanie kryteriów kwalifikacji i dyskwalifikacji chorych z leczenia oraz nadzór nad realizacją świadczenia.	
Rekomendacja Rady Konsultacyjnej z dnia 11 kwietnia 2008 r.	<p>Zalecenia: Rada Konsultacyjna AOTM rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych stosowania sunityn bu w leczeniu nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST) przy wnioskowanych cenie.</p> <p>Uzasadnienie: 1. Sunityn b jest skuteczny w leczeniu pacjentów, u których w trakcie terapii imatyn bem stwierdzono progresję choroby; 2. Przy stosowaniu Sutentu[®] zamiast leczenia paliatywnego u pacjentów z GIST, którzy nie odpowiadają lub wykazują nietolerancję na leczenie imatynibem, koszty uzyskania dodatkowego roku życia (LYG), dodatkowego roku bez progresji (PFLYG) i dodatkowego roku życia w pełnej jakości (QALY) zdecydowanie przekraczają próg kosztów efektywności rekomendowany przez WHO tj. wartość trzykrotnego PKB per capita.</p>	-

W poniższej tabeli zebrano stanowiska/rekomendacje Agencji odnoszące się do technologii medycznej imatynib.

Tabela 2. Stanowiska Rady Konsultacyjnej i rekomendacje Prezesa Agencji dotyczące stosowania Glivec[®] (imatynib) w innych niż wnioskowane wskazaniach medycznych

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
<p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 12/2011 z dnia 28 lutego 2011 r.</p> <p>Rekomendacja nr 5/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 28 lutego 2011 r.</p>	<p>Zalecenia: RK uważa za zasadną zmianę sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Leczenie guzowatych włókniakomięsaków skóry przy wykorzystaniu produktu leczniczego Glivec (imatynib)”, polegającą na usunięciu świadczenia z programu chemioterapii niestandardowej i na utworzeniu programu zdrowotnego realizowanego w ograniczonej liczbie ośrodków w kraju. Do utworzenia ww. programu zdrowotnego, lek powinien być finansowany na dotychczasowych zasadach.</p> <p>Uzasadnienie: Rada uznała, że przedstawione dane dotyczące efektywności klinicznej, bezpieczeństwa oraz kosztów terapii imatyn bem w leczeniu DFSP wskazują na potrzebę usprawnienia sposobu leczenia oraz poprawienia jakości opieki poprzez utworzenie programu zdrowotnego realizowanego w ograniczonej liczbie ośrodków w kraju.</p>	<p>Zalecenia: Prezes Agencji rekomenduje zmianę sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie guzowatych włókniakomięsaków skóry przy wykorzystaniu produktu leczniczego Glivec (imatynib)”, polegającą na usunięciu przedmiotowego świadczenia z listy świadczeń wchodzących w skład programu chemioterapii niestandardowej i na utworzeniu TPZ realizowanego w ograniczonej liczbie ośrodków w kraju. Do utworzenia ww. programu zdrowotnego, lek powinien być finansowany na dotychczasowych zasadach.</p> <p>Uzasadnienie: dane dotyczące efektywności klinicznej, bezpieczeństwa stosowania oraz kosztów terapii imatynibem DFSP wskazują na potrzebę poprawy jakości opieki rozważanej nad pacjentami z tym schorzeniem, poprzez utworzenie programu zdrowotnego, realizowanego w ograniczonej liczbie ośrodków w kraju, celem optymalizacji procesu diagnostyki i terapii.</p>
<p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 11/2011 z dnia 28 lutego 2011 r.</p> <p>Rekomendacja nr 7/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 28 lutego 2011 r.</p>	<p>Zalecenia: RK uważa za zasadne pozostawienie dotychczasowego sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego (chemioterapia niestandardowa) „Leczenie zespołów mielodysplastycznych/mieloproliferacyjnych przy wykorzystaniu produktu leczniczego Glivec (imatynib)”.</p> <p>Uzasadnienie: Rada uznała, że przedstawione dane, dotyczące efektywności klinicznej, bezpieczeństwa oraz kosztów terapii imatyn bem w leczeniu zespołów mielodysplastycznych /mieloproliferacyjnych, uzasadniają pozostawienie dotychczasowego sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego (chemioterapia niestandardowa) „Leczenie zespołów mielodysplastycznych/mieloproliferacyjnych przy wykorzystaniu produktu leczniczego Glivec[®] (imatynib)”.</p>	<p>Zalecenia: Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie zespołów mielodysplastycznych /mieloproliferacyjnych przy wykorzystaniu produktu leczniczego Glivec (imatynib) rozumianego, jako świadczenia wchodzącego w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej.</p> <p>Uzasadnienie: Przedstawione dane dotyczące efektywności klinicznej, bezpieczeństwa terapii oraz kosztów leczenia imatynibem zespołów mielodysplastycznych/mieloproliferycyjnych, uzasadniają pozostawienie dotychczasowego sposobu finansowania przedmiotowego świadczenia.</p>

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
<p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 10/2011 z dnia 28 lutego 2011 r.</p> <p>Rekomendacja nr 6/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 28 lutego 2011 r.</p>	<p>Zalecenia: RK uważa za zasadne pozostawienie dotychczasowego sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego (chemioterapia niestandardowa) „Leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Filadelfia (ALL Ph+) przy wykorzystaniu produktu leczniczego Glivec (imatynib)”.</p> <p>Uzasadnienie: Rada uznała, że przedstawione dane dotyczące efektywności klinicznej, bezpieczeństwa oraz kosztów terapii imatynibem w leczeniu ALL Ph+ uzasadniają pozostawienie dotychczasowego sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego (chemioterapia niestandardowa) „Leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Filadelfia (ALL Ph+), przy wykorzystaniu produktu leczniczego Glivec® (imatynib)”.</p>	<p>Zalecenia: Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Filadelfia (ALL Ph+) przy wykorzystaniu produktu leczniczego Glivec (imatynib)” rozumianego, jako świadczenia wchodzącego w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej.</p> <p>Uzasadnienie: przedstawione dane dotyczące efektywności klinicznej, bezpieczeństwa oraz kosztów terapii imatynibem w leczeniu ALL Ph+ uzasadniają pozostawienie dotychczasowego sposobu finansowania przedmiotowego świadczenia opieki zdrowotnej rozumianego, jako świadczenia wchodzącego w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej.</p>

Źródło: www.aotm.gov.pl

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Zgodnie z wytycznymi postępowania klinicznego oraz opiniami polskich ekspertów obecnie w Polsce w leczeniu pooperacyjnym chorych nie są stosowane ani refundowane żadne lekowe technologie medyczne. Pacjenci podlegają obserwacji w połączeniu z monitorowaniem przebiegu choroby.

2.4. Problem zdrowotny

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (gastrointestinal stromal tumors – GIST) są najczęstszymi nowotworami mezenchymalnymi przewodu pokarmowego. Wywodzą się najprawdopodobniej z prekursorów komórek "rozrusznikowych" Cajala (odpowiedzialnych za ruchy perystaltyczne jelit). Czynnikiem inicjującym proces nowotworowy jest mutacja aktywująca w genach KIT kodujących błonowe receptory lub receptor płytkopochodnego czynnika wzrostu (platelet-derived growth factor receptor α – PDGFRA). Nadekspresja wymienionych receptorów, będąca następstwem tej mutacji, jest wysoce swoista dla GIST, zaś nadmierna ekspresja błonowego receptora KIT jest możliwa do wykrycia metodami immunohistochemicznymi (CD117) w preparatach histopatologicznych guza, stanowiąc najważniejsze kryterium w jego diagnostyce mikroskopowej i kwalifikacji do leczenia drobnocząsteczkowymi inhibitorami kinaz tyrozynowych.

Epidemiologia

Dane epidemiologiczne na temat GIST są nieliczne. Nie jest znana dokładna proporcja postaci GIST o różnej złośliwości (w tym GIST charakteryzujących się dużym ryzykiem nawrotu lub nieoperacyjnego rozsiewu).

Liczba zachorowań na GIST:

- Szwecja (na podstawie retrospektywnych badań populacyjnych) to 15-16 przypadków/milion/rok.
- Holandii 12,7/milion/rok.
- na podstawie powyższych można szacować, iż dla Polski oznaczałoby to ponad 600 nowych zachorowań rocznie.

Liczba rozsiańszych lub nieoperacyjnych GIST:

- USA ponad 1000 nowych zachorowań rocznie, co daje 3-4 przypadki na 1 milion mieszkańców
- Polska – na podstawie badania EORTC (Protokół 62005) można się spodziewać 150-190 nowych zachorowań na nieresekcyjny lub rozsiany GIST rocznie.

Z danych Rejestru Klinicznego GIST (<http://gist.coi.waw.pl>; e-mail: gist@coi.waw.pl) wynika, że nowotwory te stały się w ciągu ostatnich 2-4 lat najczęściej rozpoznawanym złośliwym nowotworem mezenchymalnym przewodu pokarmowego.

Nowotwory typu GIST występują u ludzi w każdym wieku, ale większość chorych (75%) w chwili rozpoznania ma ponad 50 lat (śr. wiek 55-65 lat).

Diagnostyka molekularna

Badania molekularne GIST ujawniły obecność mutacji w genach KIT i PDGFRA, kodujących receptory błonowe o aktywności kinazy tyrozynowej. Mutacje w obu genach mają charakter wykluczający się (tzn. nie występują w obu genach jednocześnie) i aktywujący, co oznacza, że receptory stają się aktywne metabolicznie bez konieczności połączenia się z ligandem. Mutacje w GIST najczęściej stwierdza się w protoonkogenie KIT. Większość mutacji KIT występuje w eksonie 11. (ok. 70%), rzadziej w eksonie 9. (6-8%). Mutacje mogą też występować w eksonie 13. i 17. tego genu. W wielu GIST, w których nie stwierdza się mutacji KIT, występują mutacje w genie PDGFRA. Mutacje te występują w 2 eksonach PDGFRA (głównie w 18. i - w mniejszym stopniu - w 11.).

W przypadku GIST, w których nie stwierdza się dodatniego barwienia na CD117, zaleca się wykonanie badań molekularnych (sekwencjonowanie całych genów) w celu poszukiwania mutacji.

Obecność zmutowanego genu KIT lub PDGFRA w GIST jest istotna dla przewidywania odpowiedzi na leczenie imatinibem. Mimo że imatinib skutecznie hamuje również prawidłowe KIT i PDGFRA, to chorzy na GIST, u których nie występują mutacje KIT i PDGFRA, rzadziej odpowiadają na leczenie imatinibem. Odpowiedź na imatinib zależy również od miejsca występowania mutacji. Osoby z mutacjami w eksonie 11. KIT odpowiadają na leczenie imatinibem w dawce 400 mg/dobę, a czas wolny do progresji choroby jest w ich przypadku najdłuższy, podczas gdy chorzy z mutacją w eksonie 9. KIT wymagają dawki 800 mg/ dobę, gdyż w ich przypadku odpowiedź na leczenie dawką dobową równą 400 mg jest gorsza. Wydaje się, że różnice w odpowiedzi na dawkę imatinibu są wynikiem zmian w konformacji receptora spowodowanych mutacją w eksonie 11. (ekson kodujący część cytoplazmatyczną receptora) i eksonie 9. (ekson kodujący część transbłonową receptora). Jest to jak dotąd jedyny znany typ nowotworu, w przypadku którego wykazano zależność między lokalizacją mutacji a sposobem leczenia.

Aktualną klasyfikację molekularną GIST przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 3. Klasyfikacja molekularna GIST

mutacje genu KIT (80-85% wszystkich GIST)	
ekson 11.	najczęstsza mutacja w sporadycznym GIST (ok. 60%) z najlepszą odpowiedzią na imatinib; obserwowana również w przypadku rodzinnych GIST
ekson 9.	mutacja częściej występująca w GIST wywodzących się z jelita cienkiego; gorsza odpowiedź na imatinib, chorzy mogą odnieść korzyść z większej dobowej dawki imatinibu (800 mg); dobra odpowiedź na sunitynib
eksyony 13. i 17.	bardzo rzadkie mutacje; opisywane w rodzinnych GIST; obserwowano odpowiedź kliniczną na imatinib
mutacje genu PDGFRA (5-7% wszystkich GIST)	
ekson 12.	obserwowano odpowiedź kliniczną na imatinib
ekson 14.	opisano jedynie kilka przypadków
ekson 18.	większość guzów z tego rodzaju mutacją wywodzi się z żołądka; mutacja D842V wiąże się z opornością na imatinib i sunitynib; w przypadku innych mutacji wrażliwość na te leki jest zachowana
wild-type - brak mutacji (12-15% wszystkich GIST)	
słaba odpowiedź na imatinib, lepsza na sunitynib; często w przebiegu GIST u dzieci, typowo w przypadku GIST związanych z neurofibromatozą typu 1 (NF 1) lub triadą Carneya (GIST żołądka + chrząstki płuc ± paraganglioma); w niektórych przypadkach amplifikacja genu receptora insulinopodobnego czynnika wzrostu typu 1 (insulin-like growth factor type 1 receptor - IGF1R)	

Obraz kliniczny

Objawy kliniczne GIST są niecharakterystyczne: bóle brzucha, objawy podniedrożności lub przewlekłego krwawienia do przewodu pokarmowego, wyczuwalny guz w jamie brzusznej, czasami objawy "ostrego brzucha". Niewielkie zmiany długo pozostają bezobjawowe i mogą być wykryte przypadkowo. Niektóre kobiety chore na GIST jelita cienkiego (ok. 40%) bywają operowane na oddziałach ginekologicznych ze wstępnym rozpoznaniem nowotworu narządu rodowego ("maska" GIST w miednicy).

Nawroty GIST po doszczętnym wycięciu guza pierwotnego dotyczą przede wszystkim jamy brzusznej. Przeważnie występują przerzuty w wątrobie (54%), izolowane (25%) lub współistniejące z rozsiewem śródtrzewnowym (29%). Rozsiew śródtrzewnowy bez przerzutów w wątrobie dotyczy około 30% chorych. Izolowana wznowa miejscowa należy do rzadkości (15%), z czego można wysnuć wniosek, że standardowo stosowane techniki chirurgiczne podczas operacji GIST są skuteczne.

Propozycję oceny ryzyka nawrotu GIST u chorych po resekcji pierwotnego GIST wg AFIP-NCCN przedstawiono w załączniku (Zal. 9 Skale klasyfikacji ryzyka nawrotu str. 123).

Leczenie i cele leczenia

Najskuteczniejszym sposobem postępowania jest leczenie operacyjne polegające na doszczętnym wycięciu zmiany (35-65% przeżyć 5-letnich bez nawrotu choroby), to jest wykonanie otwartej resekcji żołądka, jelita cienkiego, jelita grubego lub wycięcie guza śród- i zaotrzewnowego w granicach makroskopowo zdrowych tkanek. W przypadku GIST żołądka najczęściej wykonuje się miejscowe wycięcie nowotworu z fragmentem ściany żołądka (wycięcie klinowe), rzadziej - częściową resekcję żołądka lub gastrektomię. W przypadku GIST jelita cienkiego bądź grubego wykonuje się, odpowiednio, resekcję odcinkową jelita cienkiego, hemikolektomię lub resekcję odcinkową poprzecznicy.

Zasady operacyjnego leczenia pierwotnych GIST:

- wycięcie guza w granicach tkanek zdrowych (margines 1-2 cm; preferowane zabiegi oszczędzające, wycięcia klinowe)
- unikanie śródoperacyjnego pęknięcia guza
- limfadenektomia z reguły nie jest konieczna
- rola laparoskopii niepewna, metoda ta jest przeciwwskazana w przypadku większych guzów
- dokładna ocena pod kątem rozsiewu choroby (zwłaszcza ocena zachyłków otrzewnej)
- w przypadku GIST miejscowo zaawansowanych należy rozważyć leczenie neoadiuwantowe imatynibem zamiast okaleczających operacji
- zabezpieczenie materiału do badań molekularnych (zamrożenie).

U każdego chorego po operacji pierwotnego GIST i otrzymaniu ostatecznego wyniku badania histopatologicznego powinno się ocenić ryzyko nawrotu według klasyfikacji NCCN-AFIP-AJCC (Tabela 57 str. 123).

Leczenie uzupełniające

Leczenie chirurgiczne stanowi podstawę terapii pierwotnych, resekcyjnych GIST, ale właściwie wszystkie GIST wiążą się z ryzykiem nawrotu i u około 40% chorych po potencjalnie leczniczej operacji dochodzi do nawrotu choroby, głównie pod postacią przerzutów do wątroby lub śródtrzewnowych.

W leczeniu uzupełniającym zarejestrowano imatynib.

Największe korzyści z leczenia uzupełniającego odnoszą chorzy o największym ryzyku nawrotu choroby (>5 mitoz/50 HPF lub wielkość guza >5 cm, lokalizacja guza pierwotnego w odcinkach przewodu pokarmowego innych niż żołądek, pęknięcie guza podczas operacji) oraz po resekcji R1.

Kwestia dyskusyjną jest leczenie uzupełniające imatynibem w GIST o genotypach o małej wrażliwości na imatynib (PDGFR-αD842V czy wild type).

Leczenie zaawansowanych GIST (nieoperacyjnych lub przerzutowych)

Nieoperacyjny lub rozsiany GIST jest oporny na konwencjonalną chemioterapię. Rola radioterapii nie została ostatecznie oceniona. Dotychczasowe doświadczenia - wynikające z paliatywnego napromieniania zmian nieoperacyjnych (miednica mała) lub przerzutów w kośćcu - wydają się zachęcające. Do niedawna rokowanie w przypadku chorych ze zmianami nieoperacyjnymi, nawrotowymi bądź przerzutami było złe (mediana przeżycia <12 mies.). Obecnie u tych pacjentów stosuje się imatynib.

W trakcie leczenia imatynibem u niektórych chorych stwierdza się progresję związaną z opornością na lek. Niewielka liczba chorych (ok. 10-15%) prawidłowo zakwalifikowanych do leczenia wykazuje pierwotną i wczesną oporność, to jest w okresie pierwszych 6 miesięcy leczenia. U chorych odpowiadających na leczenie, wraz z wydłużającym się czasem trwania leczenia, może pojawić się wtórna (nabyta) oporność na imatynib. Szacuje się, że w ciągu 2-3 lat leczenia imatynibem około 40-50% chorych wykazuje cechy progresji.

W przypadku progresji po zwiększeniu dawki imatynibu do maksymalnej 800 mg na dobę należy rozważyć zastosowanie inhibitorów kinaz tyrozynowych "drugiego rzutu".

Źródło: Rutkowski 2011, Rutkowski 2011a, Rutkowski 2012

2.5. Wnioskowana technologia medyczna

2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 4. Charakterystyka wnioskowanych produktów leczniczych (Glivec, imatynib)

Nazwa(y), postać farmaceutyczna, droga podania, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13*	Glivec, imatynib, tabletki powlekane, 100 mg, 60 tabletek, kod EAN 5909990001057 Glivec, imatynib, tabletki powlekane, 400 mg, 30 tabletek, kod EAN 5909990001071 Glivec, imatynib, tabletki powlekane, 400 mg, 90 tabletek, kod EAN 5909990010349
Substancja czynna**	Imatynib Grupa farmakoterapeutyczna: inh bitor kinazy białkowo-tyrozynowej. kod ATC: L 01 XE 01
Droga podania**	Doustna
Mechanizm działania**	Imatynib jest małą cząsteczką inhibitora kinazy białkowo-tyrozynowej, która silnie hamuje aktywność kinazy tyrozynowej (KT) Bcr-Abl oraz wielu receptorów kinaz tyrozynowych: Kit, receptora czynnika wzrostu komórek macierzystych (SCF) kodowanego przez protoonkogen c-Kit, receptory domeny dyskoidynowej (DDR1 i DDR2), receptory czynnika stymulującego kolonie (CSF-1R) oraz receptory alfa i beta płytkopochodnego czynnika wzrostu (PDGFR-alfa i PDGFR-beta). Imatynib może również hamować procesy komórkowe, w aktywacji których pośredniczą wymienione receptory kinaz.

Źródło: *wniosek refundacyjny, **ChPL leku Glivec

Oprócz wnioskowanej technologii lekowej (patrz: Tabela 4) dopuszczone do obrotu są również produkty Glivec w innych opakowaniach (dotyczy mocy, rodzaju opakowania, zawartości oraz wielkości opakowania (patrz: Tabela 5)).

Tabela 5. Opakowania produktu leczniczego Glivec zarejestrowane w procedurze centralnej (EMA)

Numer EU	Postać farmaceutyczna	Dawka	Wielkość opakowania	EAN
EU/1/01/198/004	Kapsułki twarde	100 mg	96 kaps.	5909990000999
EU/1/01/198/009	Tabletki powlekane	400 mg	10 tabl.	5909990001064
EU/1/01/198/001	Kapsułki twarde	50 mg	30 kaps.	5909990909711
EU/1/01/198/003	Kapsułki twarde	100 mg	48 kaps.	5909990909810
EU/1/01/198/002	Kapsułki twarde	100 mg	24 kaps.	5909990000982
EU/1/01/198/008*	Tabletki powlekane	100 mg	60 tabl.	5909990001057
EU/1/01/198/005	Kapsułki twarde	100 mg	120 kaps.	5909990909827
EU/1/01/198/013*	Tabletki powlekane	400 mg	90 tabl.	5909990010349
EU/1/01/198/007	Tabletki powlekane	100 mg	20 tabl.	5909990001040
EU/1/01/198/012	Tabletki powlekane	100 mg	180 tabl.	5909990010363
EU/1/01/198/006	Kapsułki twarde	100 mg	180 kaps.	5909990001002
EU/1/01/198/011	Tabletki powlekane	100 mg	120 tabl.	5909990010356
EU/1/01/198/010*	Tabletki powlekane	400 mg	30 tabl.	5909990001071

* produkty stanowiące przedmiot wniosku o objęcie refundacją i ustalenie ceny.

Źródło: Ministerstwo Zdrowia – Leki w Polsce <http://bil.aptek.pl/servlet/leki/search?ofs=0> (data dostępu 07.09.2012 r.)

2.5.2. Status rejestracyjny

Status rejestracyjny – Polska/Europa

Tabela 6. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego (Glivec[®], imatynib)

Procedura rejestracyjna	Centralna (EMA)
1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 07 listopada 2001 (data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 07 listopada 2006)
2. Data rejestracji we wnioskowanym wskazaniu	29 kwietnia 2009 r. rozszerzono zarejestrowane wskazania o wnioskowane wskazanie tj. leczenie adjuwantowe dorosłych pacjentów z istotnym ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia Kit (CD 117)-dodatnich nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST).
Wnioskowane wskazanie	1) Leczenie adjuwantowe dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem $\geq 50\%$ nawrotu po radykalnym zabiegu usunięcia Kit (CD 117)-dodatnich nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST). * 2) Leczenie dorosłych pacjentów ze złośliwymi, nieoperacyjnymi i (lub) z przerzutami, Kit (CD 117) dodatnimi nowotworami podścieliskowymi przewodu pokarmowego (ang. Gastrointestinal Stromal Tumors - GIST).**
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	Zalecana dawka produktu leczniczego Glivec w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów po resekcji GIST wynosi 400 mg na dobę. Optymalny czas trwania leczenia nie został jeszcze ustalony. Długość leczenia tego wskazania w badaniu klinicznym wynosiła 36 miesięcy
Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego	Produkt leczniczy Glivec jest wskazany w leczeniu: <ul style="list-style-type: none"> – dorosłych pacjentów oraz dzieci i młodzieży z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową (ang. Chronic Myeloid Leukaemia - CML) z chromosomem Philadelphia (bcr-abl, Ph+), którzy nie kwalifikują się do zabiegu transplantacji szpiku jako leczenia pierwszego rzutu. – dorosłych pacjentów oraz dzieci i młodzieży z CML Ph+ w fazie przewlekłej, gdy leczenie interferonem alfa jest nieskuteczne lub w fazie akceleracji choroby, lub w przebiegu przetomu blastycznego. – dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia (Ph+ ALL) w skojarzeniu z chemioterapią. – dorosłych pacjentów z nawracającą lub oporną na leczenie Ph+ ALL w monoterapii. – dorosłych pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi/mieloproliferacyjnymi (ang. myelodysplastic/myeloproliferate – MDS/MPD) związanymi z rearanżacją genu receptora płytkopochodnego czynnika wzrostu (ang. platelet-derived growth factor receptor - PDGFR). – dorosłych pacjentów z zaawansowanym zespołem hipereozynofilowym (ang. Hypereosinophilic Syndrome - HES) i (lub) przewlekłą białaczką eozynofilową (ang. Chronic Eosinophilic Leukemia - CEL) z rearanżacją FIP1L1-PDGFR. – dorosłych pacjentów ze złośliwymi, nieoperacyjnymi i (lub) z przerzutami, Kit (CD 117) dodatnimi nowotworami podścieliskowymi przewodu pokarmowego (ang. Gastrointestinal Stromal Tumors - GIST). – dorosłych pacjentów z nieoperacyjnymi guzowatymi włókniakomięsakami skóry (ang. dermatofibrosarcoma protuberans - DFSP) oraz dorosłych pacjentów z nawracającymi i (lub) z przerzutami DFSP, którzy nie kwalifikują się do zabiegu chirurgicznego.
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą
Lek sierocy (TAK/NIE)	TAK

*Glivec[®], tabletki powlekane 100 mg i 400 mg opakowanie 30 tabl. i 90 tabl.

**Glivec[®], tabletki powlekane 400 mg opakowanie 90 tabl.

Źródło: ChPL., wnioski o objęcie refundacją

FDA (U. S. Food and Drug Administration) 19 grudnia 2008 zatwierdziła stosowanie imatynibu (Gleevec) w leczeniu adjuwantowym pacjentów z istotnym ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia KIT (CD 117) - dodatknych nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST)

Źródło: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2008/ucm116997.htm>

2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 7. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Cena zbytu netto	Glivec, imatyn b, tabletki powlekane, 100 mg, 60 tabletek, kod EAN 5909990001057 - ██████████ Glivec, imatyn b, tabletki powlekane, 400 mg, 30 tabletek, kod EAN 5909990001071 - ██████████ Glivec, imatyn b, tabletki powlekane, 400 mg, 90 tabletek, kod EAN 59099900010349 - ██████████
Kategoria dostępności refundacyjnej	Program lekowy.
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	1064.0, Imatynib
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	Brak.

Opis proponowanego programu lekowego

Tabela 8. Najważniejsze elementy wnioskowanego programu lekowego

Nazwa programu	Leczenie Nowotworów Podścieliska Przewodu Pokarmowego (GIST) (ICD-10 C 15, C 16, C 17, C 18, C 20, C 48)
Cel programu	Brak wyszczególnionego celu.
Kryteria włączenia do programu	██ ██ ██ ██ ██ ██ ██ ██ ██ ██ ██ ██ • ██

Kryteria wyłączenia z programu	<p>[Redacted text]</p> <p>[Redacted text]</p> <p>[Redacted text]</p> <p>[Redacted text]</p> <p>[Redacted text]</p> <p>[Redacted text]</p> <p>[Redacted text]</p> <p>[Redacted text]</p> <p>[Redacted text]</p> <p>[Redacted text]</p> <p>[Redacted text]</p> <ul style="list-style-type: none">[Redacted text]
Dawkowanie i sposób podawania	<p>Dawkowanie Imatynibu:</p> <ul style="list-style-type: none">dawka początkowa - 400 mg jeden raz na dobę (1 x 400 mg) doustniedawka w przypadku wystąpienia progresji - 800 mg w dwóch dawkach na dobę (2 x400 mg) doustnie
Monitorowanie leczenia	<p>Badania przy kwalifikacji do leczenia imatynibem:</p> <ul style="list-style-type: none">aktywność transaminaz wątrobowych,badanie ogólne moczustężenie bilirubiny,aktywności fosfatazy zasadowej,morfologia krwi z rozmazem,EKG,poziom albuminTK - tomografia komputerowa jamy brzusznej i miednicy (inne obszary w zależności od wskazań) (Uwaga: Badanie TK nie dotyczy leczenia adiuwantowego jeśli było wykonane przed zabiegiem operacyjnym) <p>Monitorowanie leczenia imatynibem</p> <p>Uwaga: Badania kontrolne należy przeprowadzać podczas każdej wizyty świadczeniobiorcy – nie rzadziej niż raz na 4-6 tygodni</p> <ul style="list-style-type: none">aktywność aminotransferaz wątrobowychstężenie bilirubinyaktywność fosfatazy zasadowejmorfologia krwi z rozmazembadanie ogólne moczupoziom albumintomografia komputerowa jamy brzusznej i miednicy (inne obszary w zależności od wskazań) <p>Uwaga: Badanie TK należy wykonywać co 3 miesiące u chorych leczonych adiuwantowo oraz u chorych z nieoperacyjnym lub rozszanym GIST co 2 miesiące w okresie pierwszych 6 miesięcy leczenia i następnie co 3 miesiące. Należy oceniać zmiany pod względem różnic ich wielkości (skala RECIST) i gęstości.</p>
Kryteria zakończenia udziału w programie	<p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.</p>

3. Ocena analizy klinicznej

3.1. Alternatywne technologie medyczne

3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

Tabela 9. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu leczenia pooperacyjne chorych na GIST

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
NCCN 2012, Stany Zjednoczone Ameryki <u>Źródła finansowania:</u> Nie podano	Diagnostyka i leczenie nowotworów tkanek miękkich	Dowody naukowe, przegląd piśmiennictwa oraz opinie ekspertów	Postępowaniem po całkowitej resekcji guza jest leczenie adjuwantowe imatynibem chorych z wysokim lub pośrednim ryzykiem nawrotu choroby lub obserwacja pacjentów (kategoria 1. NCCN, co oznacza, że rekomendacja oparta została na wysokiej jakości dowodach naukowych). Zalecana dawka IMA wynosi 400 mg dziennie. W przypadku resekcji typu R2 i wcześniejszego leczenia imatynibem (terapia neoadjuwantowa) zalecane jest dalsze stosowanie tego leku, a także w przypadku całkowitej resekcji gdy imatynib stosowany był przedoperacyjnie. Źródło: rek_klin_GIST_NCCN_2012
European Expert Panel 2012, Europa <u>Źródła finansowania:</u> Novartis Oncology	Leczenie adjuwantowe chorych po resekcji GIST	Dowody naukowe, przegląd piśmiennictwa oraz opinie ekspertów	Leczenie adjuwantowe imatynibem w dawce 400 mg dziennie przez 3 lata powinno być standardowym postępowaniem u wszystkich chorych z wysokim ryzykiem nawrotu po usunięciu guza GIST . Ocena ryzyka nawrotu choroby powinna zostać przeprowadzona przy użyciu którejkolwiek ze skali, tj. AFIP, NIH lub Gold nomogram. U chorych o pośrednim ryzyku nawrotu nie ma wystarczających dowodów na stosowanie imatynibu, natomiast u chorych o niskim ryzyku nawrotu imatynib nie jest zalecany (także w przypadku resekcji typu R1- zalecana jest ponowna resekcja). Terapia adjuwantowa IMA przez co najmniej 3 lata zalecana jest również w przypadku pęknięcia guza z rozsiewem w czasie operacji. U chorych z mutacją PDGFRA- α D842V GIST leczenie imatynibem nie jest rekomendowane, bez względu na ryzyko nawrotu choroby. U chorych o genotypie typu <i>wild-type</i> można rozważyć leczenie adjuwantowe IMA. Źródło: rek_klin_GIST_European_Expert_Panel_2012
ESMO 2012, Europa <u>Źródła finansowania:</u> Większość ekspertów zgłosiła konflikt interesów (honoraria m.in. do firmy Novartis)	Diagnostyka i leczenie chorych na GIST	Dowody naukowe, przegląd piśmiennictwa oraz opinie ekspertów	Standardem postępowania w leczeniu GIST jest całkowita resekcja guza typu R0. W przypadku resekcji typu R1 możliwe jest przeprowadzenie ponownej operacji. U chorych z wysokim ryzykiem nawrotu, po makroskopowo radykalnej resekcji guza standardem postępowania jest leczenie adjuwantowe imatynibem przez 3 lata . U chorych z niskim ryzykiem nawrotu nie należy stosować terapii adjuwantowej IMA, a w przypadku pośredniego ryzyka nawrotu można rozważyć możliwość terapii adjuwantowej imatynibem . W każdym przypadku należy przeprowadzić analizę mutacji w tkance nowotworowej. Mutacje w genie PDGFRA- α D842V nie są wrażliwe na terapię adjuwantową i nie powinno się jej stosować w tym przypadku, z kolei mutacje KIT w eksonie 9 wymagać mogą podania wyższej dawki IMA równej 800 mg. W przypadku nowotworów typu wild type nie ma wystarczających dowodów pozwalających stwierdzić czy terapia adjuwantowa IMA powinna być stosowana. Chorzy, u których doszło do pęknięcia guza w czasie operacji są szczególnie narażeni na nawrót choroby, w związku z czym należy u nich zastosować terapię adjuwantową IMA. W przypadku gdy radykalna operacja R0 nie jest możliwa do przeprowadzenia zalecane jest stosowanie terapii neoadjuwantowej imatynibem. Źródło: rek_klin_GIST_ESMO_2012
PUO 2011, Polska	Diagnostyka i leczenie nowotworów podścieliska	Stanowisko autorów rekomendacji na podstawie wyników badań	Najskuteczniejszą metodą leczenia GIST jest radykalne leczenie operacyjne z zamiarem wyleczenia. Chorzy z grup o wysokim i pośrednim stopniu agresywności (w skali NCCN-AFIP-AJCC) powinni być poddani ścisłej obserwacji za

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
<p>Źródła finansowania: Nie podano</p>	przewodu pokarmowego	klinicznych (P. Rutkowski, K. Krzemieniecki, M. Bębenek, J. Fijuth, U. Grzesiakowska, A. Jeziorki, J. Ryś, T. Świtaj)	<p>pomocą badania TK jamy brzusznej i miednicy z kontrastem co 3-4 miesiące przez pierwsze 2 lata po resekcji pierwotnego guza, następnie co 6 miesięcy do 5 lat od pierwotnej operacji i po upływie 5 lat raz w roku. W przypadku resekcji GIST o niskim stopniu agresywności badania kontrolne mogą być wykonywane raz w roku.</p> <p>Wartość uzupełniającego leczenia nadal jest przedmiotem kontrowersji, niezależnie od faktu zarejestrowania IMA w pooperacyjnym postępowaniu u chorych na GIST o znacznym ryzyku nawrotu. Obecnie oczekuje się na wyniki badania EORTC 62024 z oceną uzupełniającego leczenia IMA przez okres 2 lat oraz wpływu na czas przeżycia całkowitego i okres do wystąpienia wtórnej oporności na IMA.</p> <p>Algorytm postępowania wskazuje na stosowanie terapii adjuwantowej IMA przez minimum rok u chorych o znacznym ryzyku nawrotu, po zabiegu operacyjnym (R0, R1) z dodatnim wynikiem CD117, lub obserwację pacjentów.</p> <p>Największe korzyści z leczenia uzupełniającego odnoszą chorzy o najwyższym ryzyku nawrotu choroby (indeks mitotyczny >5/50 HPF i/lub wielkość guza >5 cm, lokalizacja guza w innych częściach niż żołądek, resekcja potwierdzona mikroskopowo nacieczonych marginesach chirurgicznych – R1 lub pęknięcie guza w czasie operacji). U chorych na GIST o granicznej operacyjności zaleca się podjęcie próby leczenia neoadjuwantowego imatynibem.</p> <p>Źródło: rek_klin_GIST_PUO_2011</p>
<p>Panel ekspertów 2011, Polska Źródła finansowania: Nie podano</p>	Diagnostyka i leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego	Dowody naukowe oraz doświadczenie ekspertów	<p>Podstawową metodą leczenia GIST jest radykalne leczenie chirurgiczne z zamiarem wyleczenia, polegające na przeprowadzeniu otwartej resekcji w granicach makroskopowo zdrowych tkanek. W przypadku resekcji mikroskopowo nieradykalnej (R1) można przeprowadzić re-resekcję pod warunkiem możliwości ustalenia lokalizacji pierwotnego guza i niezwiązanych z nią poważnych następstw dla czynności przewodu pokarmowego, a w innych wypadkach zalecana jest jedynie obserwacja po leczeniu chirurgicznym. W każdym przypadku rozpoznania GIST i po rozpoczęciu leczenia, zaleca się wykonanie oznaczeń molekularnych.</p> <p>U chorych na zaawansowane miejscowo GIST w przypadkach granicznie operacyjnych powinno unikać się rozległych resekcji i należy rozważyć stosowanie terapii neoadjuwantowej imatynibem w dawce 400 mg dziennie.</p> <p>W przypadku znacznego ryzyka nawrotu (w skali NCCN-AFIP-AJCC) należy rozważyć zastosowanie leczenia uzupełniającego imatynibem w dawce 400 mg dziennie przez minimum rok (rola tego leczenia jest nadal przedmiotem kontrowersji). Największe korzyści z leczenia uzupełniającego odnoszą chorzy o najwyższym ryzyku nawrotu choroby (indeks mitotyczny >5/50 HPF i/lub wielkość guza >5 cm, lokalizacja guza w innych częściach niż żołądek, resekcja potwierdzona mikroskopowo nacieczonych marginesach chirurgicznych – R1 lub pęknięcie guza w czasie operacji).</p> <p>Źródło: rek_klin_GIST_Panel_ekspertow_2011</p>
<p>Prescrire 2010, Francja Źródła finansowania: Nie podano</p>	Leczenie adjuwantowe chorych po resekcji GIST	Badanie kliniczne porównujące leczenie adjuwantowe IMA przez 12 miesięcy z placebo (ACOSOG Z9001), raport oceniający EMA	<p>Wpływ imatynibu stosowanego w terapii adjuwantowej na ryzyko nawrotu oraz przeżycie całkowite nie został dokładnie zbadany. W celu wydania pozytywnej rekomendacji dotyczącej stosowania IMA potrzebne jest więcej dowodów naukowych. Ocena ryzyka nawrotu u chorych po operacji oraz czas leczenia adjuwantowego nie zostały dokładnie określone, a w czasie leczenia imatynibem często występowały działania niepożądane.</p> <p>Źródło: rek_klin_GIST_Prescrire_2010</p>
<p>KGSG 2010, Korea Źródła finansowania: Nie podano</p>	Diagnostyka i leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego	Przegląd literatury (w tym wytycznych ESMO i NCCN) oraz opinie ekspertów	<p>Całkowita resekcja GIST (R0) jest standardowym postępowaniem. Terapia adjuwantowa imatynibem przez co najmniej 12 miesięcy rekomendowana jest u chorych po resekcji GIST z wysokim ryzykiem nawrotu oraz w przypadku pęknięcia guza w czasie operacji pomimo, że nie wykazano dotychczas, czy terapia ta poprawia wskaźnik nawrotów choroby czy jedynie opóźnia nawrót. U chorych z pośrednim ryzykiem nawrotu brak jest konsensusu co do zasadności stosowania imatynibu. Optymalna długość terapii adjuwantowej imatynibem nie</p>

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
			została jeszcze określona. W przypadku mutacji D842V w PDGFRa eksonie 18 nie jest zalecane stosowanie imatynibu. Źródło: rek_klin_GIST_KGSG_2010
CCO 2010, Kanada <u>Źródła finansowania:</u> <i>The Ontario Ministry of Health and Long-Term Care</i>	Leczenie adjuwantowe chorych po resekcji GIST	Przegląd badań klinicznych i literatury naukowej	Leczenie adjuwantowe imatynibem rekomendowane jest u chorych po całkowitej resekcji KIT dodatnich nowotworów GIST. Do czasu publikacji kolejnych dowodów naukowych zalecany czas terapii imatynibem w dawce 400 mg wynosi 1 rok. Źródło: rek_klin_GIST_CCO_2010
Scottish GIST group 2009, Szkocja, <u>Źródła finansowania:</u> <i>Novartis</i>	Diagnostyka i leczenie chorych na GIST	Przegląd badań klinicznych i literatury naukowej	Całkowita resekcja z makroskopowym i mikroskopowym usunięciem komórek nowotworowych (R0) jest podstawową metodą leczenia chorych na GIST. Leczenie adjuwantowe imatynibem w dawce 400 mg dziennie można rozważyć u chorych z wysokim i pośrednim ryzykiem nawrotu (w skali AFIP-NCCN-AJCC). Optymalny czas terapii nie został jeszcze określony. Chorych o niskim i bardzo niskim ryzyku nawrotu należy poddać obserwacji. Źródło: rek_klin_GIST_Scottish_GIST_group_2009
JSCO 2008, Japonia <u>Źródła finansowania:</u> Nie podano	Diagnostyka i leczenie chorych na GIST	Przegląd badań klinicznych i literatury naukowej	W przypadku niepełnej resekcji zalecane jest pooperacyjne stosowanie imatynibu w dawce 400 mg dziennie. U pozostałych chorych po resekcji GIST stosowanie imatynibu można rozważyć. Źródło: rek_klin_GIST_JSCO_2008

R0 – negatywny margines pierwotnej resekcji, całkowite usunięcie guza

R1 – resekcja mikroskopowo nieradykalna, z obecnymi komórkami nowotworowymi w marginesie wycięcia

KGSG – Korean GIST study group

JSCO – Japan Society of Clinical Oncology

CCO – Cancer Care Ontario

ESMO – European Society for Medical Oncology

PUO – Polska Unia Onkologii

NCCN – National Comprehensive Cancer Network

Tabela 10. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu leczenie pooperacyjne chorych na GIST w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
<p>██████████ (zgłoszono konflikt interesów)</p>	<p>Brak alternatywnej opcji aktywnego leczenia, dotychczas u wszystkich chorych w kwalifikujących się potencjalnie do leczenia uzupełniającego stosowana jest jedynie obserwacja (z tomografią komputerową jamy brzusznej oraz miednicy i badaniem lekarskim co 3-4 miesiące).</p>	<p>Brak alternatywnej opcji aktywnego leczenia, dotychczas u wszystkich chorych w kwalifikujących się potencjalnie do leczenia uzupełniającego stosowana jest jedynie obserwacja (z tomografią komputerową jamy brzusznej oraz miednicy i badaniem lekarskim co 3-4 miesiące) i leczenie adjuwantowe zastąpi jedynie obserwację chorych.</p>	<p>Brak innych aktywnych opcji terapeutycznych z wyjątkiem obserwacji chorych (badanie tomografii komputerowej jamy brzusznej oraz miednicy co 3-4 miesiące przez 5 lat).</p>	<p>Proponowane leczenie uzupełniające jest uważane za najskuteczniejsze postępowanie po wycięciu GIST o dużym ryzyku nawrotu.</p>	<p>Proponowane leczenie uzupełniające jest rekomendowanym postępowaniem po wycięciu GIST o dużym ryzyku nawrotu w zaleceniach amerykańskich i europejskich.</p>
<p>██████████ (zgłoszono konflikt interesów)</p>	<p>Jedynym obecnie stosowanym postępowaniem pooperacyjnym jest obserwacja w połączeniu z badaniem klinicznym uzupełnionym o tomografię komputerową jamy brzusznej i miednicy małej (co 3 miesiące).</p>	<p>Leczenie adjuwantowe zastąpi opcję obserwacji chorych na GIST o dużym ryzyku nawrotu po operacji radykalnej.</p>	<p>Jedynym obecnie stosowanym postępowaniem pooperacyjnym jest obserwacja w połączeniu z badaniem klinicznym uzupełnionym o tomografię komputerową jamy brzusznej i miednicy małej (co 3 miesiące).</p>	<p>Jedynym obecnie stosowanym postępowaniem pooperacyjnym jest obserwacja w połączeniu z badaniem klinicznym uzupełnionym o tomografię komputerową jamy brzusznej i miednicy małej (co 3 miesiące). Proponowane leczenie adjuwantowe uznawane jest za najskuteczniejsze w analizach i rekomendacjach europejskich i amerykańskich.</p>	<p>Proponowane leczenie adjuwantowe uznawane jest za najskuteczniejsze w analizach i rekomendacjach europejskich i amerykańskich.</p>

Zgodnie z wytycznymi postępowania klinicznego oraz opiniami polskich ekspertów obecnie w Polsce w leczeniu pooperacyjnym chorych nie są stosowane ani refundowane żadne lekowe technologie medyczne. Pacjenci podlegają obserwacji w połączeniu z monitorowaniem przebiegu choroby.

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Jako komparator dla imatynibu stosowanego w przedmiotowym wskazaniu w analizie wnioskodawcy wskazano brak leczenia adjuwantowego - obserwacja. Zestawienie informacji o wyborze komparatora, kluczowe argumenty, którymi wnioskodawca uzasadnił wybór, wraz z komentarzem Agencji przedstawia tabela poniżej.

Tabela 11. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
Brak leczenia adjuwantowego – obserwacja chorych	Na podstawie danych dotyczących wytycznych praktyki klinicznej (polskich oraz światowych) oraz wyników badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród sześciu ekspertów klinicznych stwierdzono, że najbardziej odpowiednim komparatorem dla porównania z imatynibem stosowanym w analizowanym wskazaniu będzie placebo lub obserwacja (brak leczenia adjuwantowego). Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych w Polsce u chorych standardowo stosuje się aktualnie tyko obserwację bez podawania skutecznego leczenia przyczynowego.	<u>Wybór komparatora prawidłowy.</u> Wytyczne leczenia GIST oraz opinie polskich ekspertów klinicznych (praktyków) wskazują na poprawny wybór komparatora w analizie klinicznej. Wybór komparatora spełnia wymogi ustawowe (art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze ustawy o refundacji oraz rozporządzenia ws. minimalnych wymagań).

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

W analizie klinicznej wnioskodawcy przeprowadzono wyszukiwanie opracowań wtórnych, mianowicie raportów HTA oraz przeglądów systematycznych. Przeszukano następujące bazy informacji medycznych:

- Cochrane Library (The Cochrane Database of Systematic Reviews - Cochrane Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects - Other Reviews);
- Embase;
- MEDLINE (przez Pubmed);
- The Centre for Reviews and Dissemination (CRD);
- Strony organizacji medycznych i rządowych (w tym: Agencja Oceny Technologii Medycznych; Health Canada; International Network of Agencies for Health Technology Assessment; Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb; National Institute for Health and Clinical Excellence; National Institute for Health Research, Health Technology Assessment Programme; Thompson Micromedex; The Uppsala Monitoring Centre; Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych; European Medicines Agency; Food and Drug Administration; Agency for Healthcare Research and Quality; U.S. National Institutes of Health; Orpha.net; <http://www.novctrd.com>; American Society of Clinical Oncology; American Cancer Society; European Society of Medical Oncology).

Strategię wyszukiwania w pierwszych trzech z wymienionych powyżej baz skonstruowano według kwerend opisanych przy strategii wyszukiwania badań pierwotnych; stosując jedynie inne ograniczenie na typ publikacji (hasła „*humans*”, „*meta-analysis*”, „*review*”/”*systematic review*”). W przypadku pozostałych baz danych przeszukiwanie zawężono jedynie do nazwy leku lub też problemu zdrowotnego.

Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem: do 30 marca 2012 r.

Do analizy wnioskodawcy włączano raporty HTA, meta-analizy i przeglądy systematyczne dotyczące oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa imatynibu. Nie podano szczegółowych kryteriów selekcji odnalezionych opracowań wtórnych. W wyniku zastosowanej strategii wyszukiwania odnaleziono łącznie 510 publikacji. „*Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów i abstraktów doniesień naukowych odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się publikacje dotyczące tych samych opracowań wtórnych. Do analizy zakwalifikowano ostatecznie 20 opracowań wtórnych, spełniających wymagane kryteria włączenia*”. Proces selekcji publikacji przedstawiono w postaci diagramu QUORUM. Spośród odnalezionych publikacji 7 było przeglądami systematycznymi, raportami HTA lub meta-analizami danych (Cassier 2008, El Dib 2011, Essat 2011, NICE 2010, NHS 2008, Sanford 2010, Dretzke 2010), a pozostałe doniesienia naukowe dotyczyły innych typów publikacji (takich jak: ChPL, EPAR, CHMP), które włączono do dodatkowej oceny bezpieczeństwa leku imatynib.

Agencja przeprowadziła wyszukiwanie kontrolne w celu potwierdzenia (sprawdzenia i ewentualnego dodania nowo odnalezionych dowodów naukowych) informacji opisanych w analizie wnioskodawcy. Wyszukiwanie Agencji obejmowało opracowania porównujące stosowanie imatynibu z dowolnym komparatorem, opublikowane do września 2012 r. w języku polskim albo angielskim, w bazach publikacji medycznych Cochrane, Embase oraz PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 7 września 2012 r.) Krytyczna ocena opracowań wtórnych objęła podanie w publikacji: celu opracowania, przeszukanych baz informacji naukowych, zakresu czasowego wyszukiwania, oceny wiarygodności opracowań pierwotnych.

W trakcie wyszukiwania przeprowadzonego przez Agencję nie zidentyfikowano przeglądów systematycznych innych niż opisane w analizie wnioskodawcy. Tabela 12 (str. 11) przedstawia przegląd systematyczny *Essat 2011* opisany zarówno w analizie wnioskodawcy jak i zidentyfikowany w trakcie wyszukiwania przeprowadzonego przez Agencję. Sześć pozostałych przeglądów opisanych w analizie wnioskodawcy nie zakwalifikowano do włączenia w związku z niespełnieniem warunków krytycznej oceny opracowań: *Cassier 2008*, *NHS 2008*, *Dretzke 2010* (w publikacjach nie podano przeszukiwanych baz informacji naukowych, ani zakresu czasowego wyszukiwania czy też oceny wiarygodności opracowań pierwotnych), *Sanford 2010* (brak oceny wiarygodności opracowań pierwotnych), *El Dib 2011* (publikacja jest protokołem przeglądu systematycznego i nie zawiera żadnych wyników), *NICE 2010* (jest rekomendacją finansową dla imatynibu, która powołuje się na załączony przez wnioskodawcę przegląd systematyczny, którego nie opisano). Ostatnią z ww. publikacji opisano w rozdziale Rekomendacje refundacyjne (str. 100).

W scharakteryzowanym tabelarycznie przeglądzie systematycznym *Essat 2011* (zobacz Tabela 12, str. 27) przedstawiono dane na temat skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania imatynibu u chorych po resekcji nowotworu GIST z KIT CD-117 dodatnim wynikiem. Przegląd ten sponsorowany był przez firmę Novartis Pharmaceuticals.

Wyniki przeglądu systematycznego *Essat 2011* wskazują na istotną poprawę czasu przeżycia wolnego od nawrotu w grupie stosującej IMA względem chorych przyjmujących placebo oraz brak istotnych różnic w przeżyciu całkowitym. Na podstawie włączonych do przeglądu badań nierandomizowanych, w publikacji *Essat 2011* stwierdzono, że ich wyniki potwierdzają powyższe wnioskowanie na temat skuteczności leczenia. W publikacji tej stwierdzono również, że profil bezpieczeństwa terapii IMA był akceptowalny.

Tabela 12. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające efektywność kliniczną imatynibu w leczeniu adjuwantowym chorych na GIST

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p>Essat 2011 (przegląd systematyczny uwzględniony w analizie wnioskodawcy)</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Novartis Pharmaceuticals</p>	<p>Cel: Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania imatynibu w leczeniu adjuwantowym chorych po resekcji nowotworów GIST KIT CD-117 dodatnich.</p> <p>Synteza wyników: przegląd systematyczny i ocena wyników.</p> <p>Źródła informacji naukowych: MEDLINE, MEDLINE in Process, EMBASE, Science Citation Index via Web of Science i Cochrane Library (Cochrane Systematic Reviews Database, Cochrane Controlled Trials Register) oraz Database of Reviews and Effectiveness (DARE). Sprawdzono także doniesienia w rejestrze badań klinicznych www.clinicaltrials.gov i protokołach konferencyjnych, przeszukano piśmiennictwo zawarte w zidentyfikowanych referencjach; omawiany problem zdrowotny konsultowano również z ekspertami klinicznymi</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: sierpień 2009 r. (data ostatniej aktualizacji wyszukiwania).</p>	<p>Populacja: pacjenci powyżej 18 roku życia obojga płci, którzy zostali poddani zabiegowi usunięcia KIT (CD 117)-dodatniego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego.</p> <p>Interwencja: terapia adjuwantowa imatynibem.</p> <p>Komparatory: nie predefiniowano.</p> <p>Punkty końcowe: Skuteczność: przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od nawrotu (RFS), ryzyko nawrotu, jakość życia zależna od zdrowia (HRQoL). Bezpieczeństwo: działania niepożądane odnotowane we włączonych badaniach.</p> <p>Metodyka: Wszystkie typy badań, zarówno dwu- jak i jednoramienne. Ocenę wiarygodności odnalezionych badań przeprowadzono przy zastosowaniu checklisty CASP.</p> <p>Inne: publikacje w języku angielskim.</p>	<p>Włączone badania: 1 badanie RCT (<i>DeMatteo 2009</i>), 3 badania nierandomizowane II fazy (<i>Kang 2009, Zhan 2006, DeMatteo 2005</i>), 3 badania kohortowe (<i>Li 2009, Nilsson 2007, Bümmig 2003</i>) oraz 9 opisów przypadków (<i>Manouras 2009, Cruz 2008, Armbrust 2007, Bogoevski 2007, Osada 2007, Efremidou 2006, Ferraresi 2006, Lai 2005, Cunningham 2003</i>).</p> <p>Kluczowe wyniki: Nie metaanalizowano wyników gdyż odnaleziono tylko 1 badanie RCT. Na podstawie randomizowanego badania <i>DeMatteo 2009</i> wykazano, że IMA (w ogólnej populacji chorych bez podziału na grupy ryzyka nawrotu) znacząco wydłuża przeżycie wolne od progresji (RFS), nie wpływa jednak na przeżycie całkowite chorych. Wyniki pozostałych badań potwierdziły uzyskane wnioski.</p> <p>Bezpieczeństwo: odsetek chorych przerywających leczenie w badaniu RCT był porównywalny między IMA a placebo; najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi w stopniu 3 lub 4 w grupie IMA były zapalenie skóry, ból brzucha, biegunka; u 1% chorych leczonych IMA wystąpiło zdarzenie niepożądane w stopniu 5. 5 chorych zmarło w grupie IMA z powodów niezwiązanych z chorobą. W grupie placebo zmarło 8 chorych z czego 5 z powodu choroby nowotworowej. W badaniach nierandomizowanych profil bezpieczeństwa nie był dokładnie raportowany. Większość zdarzeń niepożądanych była w stopniu 2. i 3. Często występowały takie zdarzenia jak: obrzęk, zmęczenie, nudności, zapalenie skóry, biegunka, neutropenia, obrzęk wokół oczu, leukopenia, świąd.</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: IMA w porównaniu z placebo, stosowany w leczeniu adjuwantowym u chorych po resekcji nowotworu GIST wykazuje istotną przewagę pod względem wydłużenia czasu przeżycia wolnego od nawrotu. Profil bezpieczeństwa IMA jest akceptowalny.</p>

3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

W analizie efektywności klinicznej wnioskodawcy w skład zadeklarowanej metodologii wyszukiwania informacji naukowych wchodziło:

- przeszukanie w oparciu o skonstruowaną strategię wyszukiwania (kwerendy), baz danych informacji medycznych: MEDLINE (przez PubMed), EmBase oraz The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL);
- przeszukanie piśmiennictwa odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych;
- przeszukanie stron organizacji medycznych i rządowych (w tym: Agencja Oceny Technologii Medycznych; Health Canada; International Network of Agencies for Health Technology Assessment; Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb; National Institute for Health and Clinical Excellence; National Institute for Health Research, Health Technology Assessment Programme; Thompson Micromedex; The Uppsala Monitoring Centre; Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych; European Medicines Agency; Food and Drug Administration; Agency for Healthcare Research and Quality; U.S. National Institutes of Health; Orpha.net; <http://www.novctrd.com>; American Society of Clinical Oncology; American Cancer Society; European Society of Medical Oncology).

Przeszukiwanie podstawowych baz informacji naukowej (tj. Medline (dostęp przez PubMed) i Embase), ograniczono typem publikacji, przy użyciu haseł: „*humans*”, „*clinical trial*”, „*randomized controlled trial*”, „*comparative study*”, „*controlled clinical trial*”, „*case reports*” w bazie PubMed oraz haseł: „*humans*”, „*randomized controlled trial*”, „*controlled clinical trial*” w bazie Embase. W bazie Cochrane nie stosowano ograniczeń w zakresie typu publikacji.

Powyższa metodologia jest zgodna z Wytycznymi AOTM i adekwatna do przedmiotu analizy. Jednocześnie zwrócono uwagę, że użycie filtra „*humans*” zastosowanego w strategii wnioskodawcy mogło spowodować ograniczenie wyników wyszukiwania i obniżenie czułość przeglądu (część publikacji nie jest zaindeksowana tym hasłem).

Strategię wyszukiwania oparto na dwóch obszarach znaczeniowych:

- interwencja: imatynib,
- jednostka chorobowa: GIST.

W analizie wnioskodawcy zamieszczono informację, że do analizy skuteczności klinicznej włączano przede wszystkim publikacje odnoszące się do wskazania rejestracyjnego imatynibu, tj. leczenia adjuwantowe dorosłych chorych z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia KIT (CD 117)-dodatnich nowotworów GIST, względem stosowania placebo lub obserwacji. Nie zastosowano ograniczeń czasowych oraz dotyczących liczebności populacji czy też okresu obserwacji.

Wykorzystane hasła oraz sposób ich łączenia (łączenie haseł w obszarach znaczeniowych za pomocą łącznika *OR*, łączenie obszarów znaczeniowych za pomocą łącznika *AND* oraz zastosowane deskryptory) a także kryteria selekcji stanowią odpowiednio czułą strategię wyszukiwania.

Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem: do 30 marca 2012 r.

Agencja zauważyła, że w obszarze odpowiadającym jednostce chorobowej można było wykorzystać następujące hasła użyte w strategiach wyszukiwania na potrzeby odnalezionych przeglądów systematycznych: „*adjuvant*”, „*adjuvant**”, „*post-resect**”, „*post-surg**”. W ramach analizy odnalezionych przeglądów systematycznych (opisanych w niniejszej analizie weryfikacyjnej w rozdziale 3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne str. 25) oraz wyszukiwania kontrolnego przeprowadzonego przez Agencję, nie odnaleziono informacji naukowych innych niż zidentyfikowane w analizie wnioskodawcy.

3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 13. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<i>Dorośli chorzy z wysokim ryzykiem nawrotu choroby po zabiegu usunięcia KIT (CD 117)-dodatniego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego (GIST)</i>	Brak (nie podano).	Populacja zgodna z opisem projektu programu lekowego
Interwencja	<i>Leczenie adjuwantowe preparatem imatynib</i>	Brak (nie podano)	Interwencja zgodna z opisem projektu programu lekowego
Komparatory	<i>Placebo lub obserwacja (brak leczenia adjuwantowego); (ostatecznie przy wyszukaniu nie zastosowano ograniczeń odnośnie komparatora)</i>	Brak (nie podano)	Komparator zgodny z praktyką kliniczną i wytycznymi leczenia
Punkty końcowe	<i>M.in. przeżycie wolne od nawrotu, przeżycie całkowite, ryzyko nawrotu, ocena jakości życia, wystąpienie poszczególnych działań niepożądanych w zależności od stopnia nasilenia, wystąpienie działań niepożądanych ogółem, wystąpienie działań niepożądanych prowadzących do konieczności przerwania leczenia/modyfikacji dawki leku</i>	Brak (nie podano)	Sformułowanie „m.in.” użyte w analizie wnioskodawcy nie precyzuje kryteriów włączenia badań klinicznych pod kątem punktów końcowych. W związku z powyższym można uznać, że punkty końcowe oceniane w badaniach klinicznych nie stanowią kryterium selekcji badań w przeglądzie wnioskodawcy.
Typ badań	<i>Randomizowane i nierandomizowane badania kliniczne, badania bez grupy kontrolnej oraz opisy przypadków dla oceny skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanych terapii do analizy włączono randomizowane badania kliniczne, a w przypadku braku takich badań dla danej populacji, włączono również badania o niższej wiarygodności (ostatecznie do analizy włączono wszystkie badania kliniczne niezależnie od poziomu wiarygodności)</i>	Brak (nie podano)	Brak uwag.
Inne kryteria	<i>Język publikacji: angielski, francuski, niemiecki, polski</i>	Brak (nie podano).	Brak uwag.

W oparciu o strategię wyszukiwania w przeglądzie wnioskodawcy uzyskano 682 trafień (Pubmed - 520, Embase - 125, Cochrane - 37). Po wyłączeniu publikacji stanowiących duplikaty oraz wykluczeniu publikacji w oparciu o analizę tytułów i streszczeń (644 trafień) oraz analizę pełnych tekstów (16 trafień), odszukano ostatecznie 52 doniesień naukowych dotyczących skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa.

3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 2 pierwotne badania z randomizacją (ACOSOG Z9001 oraz SSG XVIII AIG), 3 nierandomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną (Li 2011, Li 2009, Shen 2008, Jiang 2011, Nilsson 2007), 4 nierandomizowane badania bez grupy kontrolnej (DeMatteo 2005, DeMatteo 2008, Kang 2009, Kang 2009a, Zhan 2006, Zhan 2007, Nishida 2009), 4 publikacje konferencyjne, będące opisami serii przypadków lub rejestrami chorych (Bümming 2003, Shi 2008, Hatoum 2011, Trent 2010, Trent 2010a) oraz 9 publikacji opisujących przypadki pacjentów (Manouras 2009, Cruz 2008, Armbrust 2007, Bogoevski 2007, Osada 2007, Efremidou 2006, Ferraresi 2006, Lai 2005, Cunningham 2003).

Badania bez grupy kontrolnej oraz będące opisami serii przypadków lub rejestrami klinicznymi odnaleziono wyłącznie w formie doniesień konferencyjnych oraz abstraktów.

Charakterystykę badań RCT przedstawia Tabela 14. Pozostałe badania włączone do analizy wnioskodawcy przedstawiono w Tabeli 55 (str. 116) w Załączniku.

Tabela 14. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe																																							
<p>ASOSOG Z9001 (DeMatteo 2009, Cohen 2010, DeMatteo 2007 ASCO, materiały dostarczone przez wnioskodawcę: prezentacja DeMatteo, protokół badania ACOSOG Z9001, ocena leku Glivec NHS Scotland 2007)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Public Health Service Grants U10 CA076001(ACOSOG) i CA94503 i CA102613 (RPD) z NCI, NIH oraz Novartis</p>	<p>Badanie kliniczne III fazy, randomizowane, wieloośrodkowe (230 ośrodków w Stanach Zjednoczonych i Kanadzie), podwójnie zamaskowane, dwuramienne, z grupą kontrolną otrzymującą placebo; badanie superiority; podtyp badania IIA</p> <p>Okres leczenia: 12 miesięcy. Okres obserwacji: mediana 19,7 miesięcy, zakres: (0; 56,4).</p>	<p>IMA 400 mg raz dziennie (4 kapsułki imatynibu po 100 mg podawane raz dziennie podczas posiłku) n= 359</p> <p>Placebo n=354</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • histologicznie potwierdzony pierwotny, KIT (CD 117)-dodatni nowotwór podścieliskowy przewodu pokarmowego wielkości co najmniej 3 cm, • kwalifikacja do badania musiała nastąpić w przeciągu 70 dni od zabiegu całkowitego usunięcia guza, • terapia adjuwantowa musiała zostać rozpoczęta w przeciągu 84 dni od zabiegu całkowitego usunięcia guza, • wiek powyżej 18 lat, • stan zdrowia pacjenta w skali ECOG ≤ 2, • w okresie 28 dni przed kwalifikacją do badania u pacjentów wymagane było potwierdzenie braku choroby nowotworowej oceniane w wyniku pooperacyjnej radiografii klatki piersiowej (lub tomografii komputerowej klatki piersiowej) i pooperacyjnej tomografii komputerowej jamy brzusznej i miednicy lub rezonansu magnetycznego z dożylnie podanym kontrastem, • prawidłowa funkcja nerek i wątroby oraz prawidłowe wyniki hematologiczne, • negatywny wyn k testu ciężowego <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wcześniejsze leczenie imatyn bem, chemioterapią lub radioterapią • udział w innym badaniu eksperymentalnym po zabiegu resekcji, • trwająca infekcja wymagająca zastosowania antybiotyków w przeciągu 14 dni przed kwalifikacją do badania, • karmienie piersią, • pacjenci z niewydolnością serca stopnia 3 lub 4 w skali NYHA, • pacjenci przyjmujący pełną dawkę warfaryny <p><u>Liczebność grup:</u> N=713 (populacja ITT)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Charakterystyka populacji (wysokie ryzyko nawrotu)</th> <th>IMA</th> <th>PLC</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Liczba chorych (N)</td> <td>84</td> <td>81</td> </tr> <tr> <td>Liczba mężczyzn, n (%)</td> <td>45 (53,6%)</td> <td>44 (54,3%)</td> </tr> <tr> <td>Stan zdrowia wg</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> 0</td> <td>64 (76,2%)</td> <td>52 (64,2%)</td> </tr> <tr> <td> 1</td> <td>19 (22,6%)</td> <td>24 (29,6%)</td> </tr> <tr> <td> 2</td> <td>1 (1,2%)</td> <td>5 (6,2%)</td> </tr> <tr> <td>Wielkość guza, n (%)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> ≥3 <6 cm</td> <td>13 (15,5%)</td> <td>7 (8,6%)</td> </tr> <tr> <td> ≥6 <10 cm</td> <td>30 (35,7%)</td> <td>22 (27,2%)</td> </tr> <tr> <td> ≥10 cm</td> <td>41 (48,8%)</td> <td>52 (64,2%)</td> </tr> <tr> <td>Średni czas od resekcji (dni)</td> <td>53,8</td> <td>52,7</td> </tr> <tr> <td>Lokalizacja guza, n</td> <td>30 (35,1%)</td> <td>43 (53,1%)</td> </tr> </tbody> </table>	Charakterystyka populacji (wysokie ryzyko nawrotu)	IMA	PLC	Liczba chorych (N)	84	81	Liczba mężczyzn, n (%)	45 (53,6%)	44 (54,3%)	Stan zdrowia wg			0	64 (76,2%)	52 (64,2%)	1	19 (22,6%)	24 (29,6%)	2	1 (1,2%)	5 (6,2%)	Wielkość guza, n (%)			≥3 <6 cm	13 (15,5%)	7 (8,6%)	≥6 <10 cm	30 (35,7%)	22 (27,2%)	≥10 cm	41 (48,8%)	52 (64,2%)	Średni czas od resekcji (dni)	53,8	52,7	Lokalizacja guza, n	30 (35,1%)	43 (53,1%)	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> przeżycie wolne od nawrotu (RFS) estymowane metodą Kaplan-Meier czasie 48 miesięcy</p> <p><u>Drugorzędowy:</u> przeżycie całkowite (OS) estymowane metodą Kaplan-Meier w czasie 54 miesięcy, ryzyko nawrotu w czasie 54 miesięcy;</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u> oceniano</p> <p><u>Dodatkowe uwagi:</u> W badaniu uczestniczyli chorzy z różnym ryzykiem nawrotu. Na podstawie dodatkowych materiałów dostarczonych przez wnioskodawcę w analizie przeprowadzono porównanie w zakresie pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu.</p>
Charakterystyka populacji (wysokie ryzyko nawrotu)	IMA	PLC																																									
Liczba chorych (N)	84	81																																									
Liczba mężczyzn, n (%)	45 (53,6%)	44 (54,3%)																																									
Stan zdrowia wg																																											
0	64 (76,2%)	52 (64,2%)																																									
1	19 (22,6%)	24 (29,6%)																																									
2	1 (1,2%)	5 (6,2%)																																									
Wielkość guza, n (%)																																											
≥3 <6 cm	13 (15,5%)	7 (8,6%)																																									
≥6 <10 cm	30 (35,7%)	22 (27,2%)																																									
≥10 cm	41 (48,8%)	52 (64,2%)																																									
Średni czas od resekcji (dni)	53,8	52,7																																									
Lokalizacja guza, n	30 (35,1%)	43 (53,1%)																																									

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe															
			(%) jelito cienkie 1 (1,2%) odbyt 3 (3,6%) inne 50 (59,5%) 36 (44,4%)																
			nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w wyjściowych charakterystykach pomiędzy grupami																
SSG XVIII AIG (Joensuu 2012, Joensuu 2011, Blanke 2012, materiały dostarczone przez wnioskodawcę) <u>Źródło finansowania:</u> Novartis	Badanie kliniczne III fazy, randomizowane, otwarte, prospektywne, wieloośrodkowe, dwuramiennie, z grupą kontrolną; badanie <i>superiority</i> ; podtyp badania IIA Okres leczenia: 36 miesięcy w grupie badanej i 12 miesięcy w grupie kontrolnej. Okres obserwacji: mediana 54 miesiące.	IMA 400 mg raz dziennie doustnie przez 3 lata w grupie badanej i przez 12 miesięcy w grupie kontrolnej	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wiek powyżej 18 lat, histologicznie potwierdzony, operacyjny, KIT (CD 117)-dodatni nowotwór podścieliskowy przewodu pokarmowego, zabieg chirurgicznego usunięcia guza przeprowadzony w okresie od 1 do 12 tygodni przed włączeniem do badania, wysokie ryzyko nawrotu choroby według zmodyfikowanych kryteriów zgodności wg NIH (średnica guza >10 cm lub indeks mitotyczny >10/50 HPF lub średnica guza >5 cm i indeks mitotyczny >5/50 HPF lub samoistne bądź następujące podczas operacji pęknięcie guza), stan zdrowia pacjenta w stopniu 0-2 według skali ECOG, prawidłowe funkcja nerek, wątroby i szpiku kostnego (definiowane jako: bilirubina całkowita <1,5 ULN, osoczowy poziom transaminazy asparaginianowej i aminotransferazy alaninowej < 2,5 x ULN, poziom kreatyniny <1,5 x ULN, liczba neutrofilii > 1,5 x 10⁹/L, liczba płytek krwi >100 x 10⁹/L) <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> przerzutowy, nawracający lub nieoperacyjny nowotwór, zastoinowa niewydolność serca lub zawał mięśnia sercowego w okresie 6 miesięcy przed włączeniem do badania, lub inne ciężkie czy niekontrolowane choroby towarzyszące; inny złośliwy nowotwór w okresie 5 lat poprzedzających badanie, cięża lub kamienie piersią, nosicielstwo wirusa HIV, zastosowanie chemioterapii lub terapii neoadjuwantowej imatynibem przed randomizacją, od października 2006 do badania nie byli włączani pacjenci, u których zdiagnozowano operacyjne, zlokalizowane w jamie brzusznej przerzuty GIST <p><u>Liczebność grup:</u> N=397 (populacja ITT)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Charakterystyka populacji (wysokie ryzyko nawrotu)</th> <th>IMA 12 msc</th> <th>IMA 36 msc</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Liczba chorych (N)</td> <td>199</td> <td>198</td> </tr> <tr> <td>Liczba mężczyzn, n (%)</td> <td>104 (52%)</td> <td>97 (49%)</td> </tr> <tr> <td>Stan zdrowia wg</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td></td> <td>169 (85%)</td> <td>170 (86%)</td> </tr> </tbody> </table>	Charakterystyka populacji (wysokie ryzyko nawrotu)	IMA 12 msc	IMA 36 msc	Liczba chorych (N)	199	198	Liczba mężczyzn, n (%)	104 (52%)	97 (49%)	Stan zdrowia wg	0	0		169 (85%)	170 (86%)	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> przeżycie wolne od nawrotu (RFS) w czasie 5 lat</p> <p><u>Drugorzędowy:</u> przeżycie całkowite (OS) w czasie 5 lat, przeżycie całkowite bez GIST;</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u> oceniają</p>
Charakterystyka populacji (wysokie ryzyko nawrotu)	IMA 12 msc	IMA 36 msc																	
Liczba chorych (N)	199	198																	
Liczba mężczyzn, n (%)	104 (52%)	97 (49%)																	
Stan zdrowia wg	0	0																	
	169 (85%)	170 (86%)																	

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja		Punkty końcowe
			ECOG, n (%)	1 26 (13%)	27 (14%)
				2 2 (1%)	0
			Wielkość guza, n (%)	nie określony 2 (1%)	1 (1%)
				<5,1 cm 29 (15%)	18 (9%)
				5,1-10 cm 91 (46%)	81 (41%)
				>10 cm 78 (39%)	98 (50%)
			Lokalizacja guza, n (%)	nie określone 1 (1%)	1 (1%)
				żołądek 97 (49%)	105 (53%)
				jelito cienkie 74 (37%)	62 (31%)
				odbyt lub okrężnica 16 (8%)	19 (10%)
				inne 11 (6%)	11 (6%)
			Region mutacji w genie, n (%)	nie określone 1 (1%)	1 (1%)
				KIT ekson 9 14 (7)	12 (6)
				KIT ekson 11 127 (64)	129 (65)
				PDGFRA ekson 12 2 (1)	4 (2)
				PDGFRA ekson 18 2 (1)	3 (2)
				PDGFRA ekson 18 mutacja D842V 19 (10)	22 (11)
				inna 14 (7)	19 (10)
				wild type 14 (7)	19 (10)
				nie określona 2 (1)	3 (2)
			Grupa ryzyka nawrotu	wysokie 178 (89%)	181 (91%)
				średnie 15 (9%)	8 (4%)
				niskie 2 (1%)	3 (2%)
				bardzo niskie 0	0
				nie określone 4 (2%)	6 (3%)
			Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w wyjściowych charakterystykach pomiędzy grupami.		

W poniższej tabeli przedstawiono skale służące do klasyfikacji chorych do grup ryzyka nawrotu, użyte w badaniach klinicznych z grupą kontrolną włączonych do analizy. Szczegółową charakterystykę każdej skali przedstawiono w załączniku (Tabela 56 oraz Tabela 57).

Tabela 15. Opis skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach klinicznych z grupą kontrolną włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Nazwa skali/kwestionariusza (skrót używany w badaniach)	Opis skali/kwestionariusza	Komentarz oceniającego
ASOSOG Z9001	AJCC-NCCN-AFIP - klasyfikacja ryzyka nawrotu	Skala oceny ryzyka nawrotu choroby oparta na lokalizacji pierwotnej nowotworu, wielkości guza oraz liczby mitotycznej (na 50 HPF ang. <i>high powered field</i> – pole w dużym powiększeniu x400)	Skala zgodna z projektem programu lekowego.
SSG XVIII AIG	NIH (National Institutes of Health) Consensus Criteria – klasyfikacja ryzyka nawrotu	Skala oceny ryzyka nawrotu choroby oparta wielkości guza oraz liczby mitotycznej (na 50 HPF)	Projekt uzgodnionego programu lekowego zakłada stosowanie skali wg klasyfikacji AJCC-NCCN-AFIP, która uwzględnia również lokalizację guza.
<i>Li 201, Li 2009, Shen 2008</i>			
<i>Jiang 2011</i>			
<i>Nilsson 2007</i>			

3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

W ocenie jakości badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zastosowano skalę Jadad oraz omówiono inne elementy metodyki badań. Jakość badań o niższej wiarygodności (nierandomizowanych z grupą kontrolną) oceniono w skali NOS. Tabela 16 zawiera zagregowane omówienie metodyki badań randomizowanych w analizie wnioskodawcy w kontekście wiarygodności wewnętrznej tych badań.

Tabela 16. Kryteria wiarygodności wewnętrznej badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy (dotyczy badań RCT)

ID badania	Klasyfikacja AOTM; skala Jadad	Randomizacja; opis randomizacji	Zaślepienie; opis zaślepienia	Liczebność grup	Czy liczebność prób była uzasadniona	Czy grupy były porównywalne klinicznie i demograficznie	Typ analiz (oceniata populacja)	Informacja o utracie pacjentów z badania; przyczyna utraty; stopień utraty	Hipoteza badawcza	Schemat porównania
ASOSOG Z9001	IIA; 5*	tak; randomizacja komputerowa ze stratyfikacją chorych	Podwójne, kapsułki placebo i interwencji wyglądały tak samo i były tak samo podawane	IMA = 359 PLC=354	Nie przedstawiono	tak	wszyscy poddani randomizacji (populacja ITT)	tak	Ocena wyższości IMA nad PLC	grupy równoległe
SSG XVIII AIG	IIA; 3*	tak; randomizacja komputerowa ze stratyfikacją chorych	brak	IMA 12 msc = 199 IMA 36 msc = 198	Nie przedstawiono	tak	wszyscy poddani randomizacji (populacja ITT)	tak	Ocena wyższości IMA przez 36 msc nad IMA przez 12 msc	grupy równoległe

*ocena zgodnie ze skalą Jadad po korekcie AOTM - w analizie wnioskodawcy badania oceniono odpowiednio na 4 i 2 punkty – w obydwu przypadkach nie dodano punktów za opis metody randomizacji.

W analizie wnioskodawcy opisowo przedstawiono ograniczenia związane bezpośrednio z włączonymi do analizy badaniami klinicznymi, które obejmowały:

- *populacja pacjentów włączonych do próby klinicznej ACOSOG Z9001 obejmowała chorych o niezdefiniowanym ryzyku nawrotu; ocenę skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa w subpopulacji chorych o wysokim ryzyku nawrotu przeprowadzono w oparciu o retrospektywną i nieopublikowaną analizę uzyskanych wyników; ocena efektywności leczenia adjuwantowego imatynibem w poszczególnych subpopulacjach chorych nie była predefiniowana punktem końcowym,*
- *subpopulacja chorych z wysokim ryzykiem nawrotu w badaniu ACOSOG Z9001 była stosunkowo nieliczna i obejmowała 165 pacjentów (poniżej 100 osób na grupę), jednak z uwagi na fakt, iż nowotwór podścieliskowy przewodu pokarmowego jest chorobą rzadką bardzo trudne jest przeprowadzenie badania na odpowiednio dużej grupie chorych,*
- *w badaniu SSG XVIII AIG grupa kontrolna nie otrzymywała aktywnego komparatora - porównywano stosowanie imatynibu w terapii adjuwantowej trwającej 12 i 36 miesięcy; nie zastosowano również maskowania próby, co mogło wpłynąć na subiektywną ocenę np. profilu bezpieczeństwa analizowanej terapii przez pacjentów,*
- *w badaniu SSG XVIII AIG ocenę ryzyka nawrotu przeprowadzano dwuetapowo – w pierwszej kolejności przez ośrodki lokalne, w drugiej wyniki dotyczące oceny ryzyka nawrotu były weryfikowane w ocenie ośrodków centralnych, weryfikacja przeprowadzona w drugim etapie wykazała, iż do grupy pacjentów przyjmujących imatynib przez 12 i 36 miesięcy zakwalifikowano odpowiednio 8,5% oraz 5,6% pacjentów o innym niż wysokie ryzyko nawrotu,*
- *publikacje Li 2011 (abstrakty Li 2009, Shen 2008), Jiang 2011, Nilsson 2007 były badaniami nierandomizowanymi i niezamaskowanymi przeprowadzonymi na niewielkich populacjach pacjentów (poniżej 57 osób na grupę); liczebności grup badanych i kontrolnych nie były równe; pacjenci w grupach kontrolnych nie przyjmowali żadnego leczenia przyczynowego; wszystkie powyższe badania były jednoośrodkowe, dwa z nich przeprowadzono w Chinach, a więc w populacji azjatyckiej, co ogranicza możliwość odniesienia wyników na populacje pochodzące z innych grup etnicznych (Li 2011, Li 2009, Shen 2008, Jiang 2011),*
- *w badaniu Li 2011 (publikacje w formie abstraktu Li 2009, Shen 2008) populacja włączona do badania obejmowała chorych z pośrednim i wysokim ryzykiem nawrotu według NIH; wyniki dotyczące skuteczności klinicznej odrębnie dla obydwu subpopulacji podano jedynie dla parametru przeżycia wolnego od nawrotu, pozostałe parametry oceniano w populacji ogólnej włączonej do badania,*
- *nie we wszystkich badaniach podano informacje czy przeprowadzono resekcję R0 (ujemne marginesy wycięcia chirurgicznego), pozwalającą ocenić czy guz został doszczętnie usunięty,*
- *w próbach klinicznych Li 2011 (Li 2009, Shen 2008) Jiang 2011 to czy pacjenci znajdowali się w grupie kontrolnej czy badanej zależało od ich decyzji; taki system przydziału do grup stwarza możliwość, że w grupie badanej będą znajdowali się pacjenci bardziej „zmotywowani” do leczenia, a tym samym lepiej oceniający zastosowaną terapię (np. w ocenie profilu bezpieczeństwa),*
- *w referencji Jiang 2011 przedstawiono przejściowe wyniki badania dla okresu obserwacji, którego mediana wynosiła 33,8 miesięcy; czas trwania leczenia adjuwantowego w próbie klinicznej został zaplanowany na 5 lat,*
- *w badaniu Nilsson 2007 grupa kontrolna była grupą historyczną wybraną z przeprowadzonych wcześniej opisów serii przypadków; nie podano kryteriów, według których oceniano u pacjentów ryzyko nawrotu; nie zdefiniowano również, czy we włączonej populacji nowotwór był pierwotny i czy wykazywał ekspresję białka receptora KIT; dane dotyczące oceny skuteczności klinicznej w badaniu Nilsson 2007 pozwoliły na porównanie pomiędzy grupami jedynie ryzyka nawrotu; w badaniu nie podano wyników dotyczących oceny profilu bezpieczeństwa,*
- *próby kliniczne DeMatteo 2005, DeMatteo 2008, Kang 2009, Kang 2009a, Zhan 2006, Zhan 2007, Nishida 2009 były badaniami nierandomizowanymi bez grupy kontrolnej; wszystkie przedstawione zostały w postaci doniesień konferencyjnych oraz raportów z badań (jedynie próba kliniczna Zhan 2006, Zhan 2007 została opublikowana w formie pełnotekstowej w języku chińskim); nie we wszystkich badaniach kryteria oceny ryzyka nawrotu były jednolite; większość badań przeprowadzona została w populacji azjatyckiej,*
- *badania DeMatteo 2005, DeMatteo 2008, Kang 2009, Kang 2009a, Zhan 2006, Zhan 2007, Nishida 2009 przeprowadzono na niewielkich grupach pacjentów (jedynie w badaniu DeMatteo 2005, DeMatteo 2008 liczebność grupy wynosiła ponad 100 osób); należy jednak zwrócić uwagę na fakt, iż analizowane*

schorzenie należy do tak zwanych chorób rzadkich, skąd prawdopodobnie wynika niewielka liczebność pacjentów włączonych do powyższych badań klinicznych,

- *badania Bümbling 2003, Shi 2008, Hatoum 2011, Trent 2010, Trent 2010a były nierandomizowanymi badaniami klinicznymi pozbawionymi grupy kontrolnej, w których nie podano szczegółowych informacji dotyczących włączonej populacji, co uniemożliwiło ocenę jej zgodności z tą rozpatrywaną w niniejszej analizie klinicznej (w związku z czym zakwalifikowano je do badań o niskiej wiarygodności); ocena skuteczności klinicznej w powyższych badaniach była bardzo ograniczona; nie podano oceny profilu bezpieczeństwa. Jednakże wyniki powyższych badań, z których dwa są rejestrami opartymi na dużej liczbie danych zebranych od pacjentów z GIST pozwalają na uzyskanie informacji pochodzących z praktyki klinicznej informujących o efektywności rzeczywistej (effectiveness), podobnie jak przytoczone opisy przypadków klinicznych Manouras 2009, Cruz 2008, Armbrust 2007, Bogoevski 2007, Osada 2007, Efremidou 2006, Ferraresi 2006, Lai 2005, Cunningham 2003,*
- *w badaniu Bümbling 2003 nie podano informacji o czasie trwania zastosowanej terapii; liczebność grupy wynosiła 5; badanie przeprowadzono w jednym ośrodku w Szwecji,*
- *do badania Shi 2008 włączono tylko 18 pacjentów; badanie przeprowadzono w Chinach (nie podano liczby ośrodków),*
- *nie we wszystkich nierandomizowanych badaniach klinicznych podano informacje na temat skali wykorzystanej do raportowania działań niepożądanych; w dwóch badaniach wykorzystano skalę NCI-CTCEA w wersji 2.0. i 3.0.; jednak należy podkreślić, że podstawowa ocena profilu bezpieczeństwa w niniejszej analizie przeprowadzona została w oparciu o szeroką gamę występujących działań niepożądanych w randomizowanych badaniach klinicznych ACOSOG Z9001 i SSG XVIII AIG.*

Warto przy tym zauważyć, że tak wiele ograniczeń związanych z włączonymi do analizy wnioskodawcy badaniami o średniej oraz niższej wiarygodności (prób klinicznych bez randomizacji, bez grupy kontrolnej, opisy pojedynczych przypadków) obniża wiarygodność analizy oraz utrudnia syntezę uzyskanych wyników.

W niniejszym raporcie skupiono się zatem na przedstawieniu wyników uzyskanych w badaniach o najwyższej wiarygodności (badaniach randomizowanych z grupą kontrolną). Dodatkowo przedstawiono również wyniki badań o średniej wiarygodności (nierandomizowane, z grupą kontrolną), ze względu na dłuższy czas leczenia IMA vs obserwacji chorych w tych badaniach w porównaniu do randomizowanej próby ACOSOG Z9001 (w której IMA stosowany był tylko przez 12 miesięcy).

Należy przy tym zwrócić uwagę, że uzgodniony projekt programu lekowego zakłada leczenie adjuwantowe imatynibem przez okres 36 miesięcy, podczas gdy w głównym badaniu rejestracyjnym dla imatynibu ACOSOG Z9001 leczenie adjuwantowe trwało przez 12 miesięcy.

Drugie z randomizowanych badań o najwyższej wiarygodności było z kolei niezaślepienie i porównywało leczenie IMA podawanym przez 12 miesięcy z IMA stosowanym przez 36 miesięcy. Dodatkowym ograniczeniem tego badania jest niezgodność użytej skali do oceny ryzyka nawrotu choroby (skala NIH) ze skalą zakładaną w projekcie programu lekowego (skala AJCC-NCCN-AFIP). Również w pozostałych z włączonych do przeglądu badań o niższej wiarygodności wykorzystywano skalę NIH. Szczegółowe przedstawienie używanych w badaniach skal do oceny ryzyka nawrotu choroby przedstawiono w tabelach w załączniku (14. Załączniki 14. str. 115).

Należy również podkreślić, że wyniki przedstawione w badaniach obserwacyjnych włączonych do analizy wnioskodawcy obarczone są niepewnością, m.in. ze względu na niepełny opis metodyki przeprowadzonych prób klinicznych jak i publikację danych wyłącznie w formie abstraktów (wyniki oceny skuteczności dla tego samego badania Li 2011 przedstawione w kilku publikacjach (Li 2009 i Shen 2008) są różne).

3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

W analizie wnioskodawcy przeprowadzono jakościową syntezę wyników w zakresie badań nierandomizowanych z grupą kontrolną (publikacje Li 2011, Li 2009, Shen 2008, Jiang 2011, Nilsson 2007). Heterogeniczność wyników analizowanych badań oceniano testem Q Cochran'a. W przypadku stwierdzenia heterogeniczności ($p < 0,1$) wykonywano obliczenia metodą efektów zmiennych, a w pozostałych metodą efektów stałych.

Analiza wnioskodawcy zawiera ocenę (opisową) różnic pomiędzy badaniami włączonymi do przeglądu w zakresie heterogeniczności metodologicznej oraz klinicznej badań włączonych do przeglądu. Według tej oceny wiarygodność przeprowadzonej syntezy ilościowej (metaanalizy) wyników badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy jest obniżona przez wzgląd na następujące aspekty:

- *nie we wszystkich referencjach wykorzystanych w ocenie efektywności klinicznej podano dane umożliwiające porównanie poszczególnych parametrów pomiędzy analizowanymi grupami, w związku z*

powyższym meta-analiza wyników z badań o średniej wiarygodności była możliwa jedynie dla dwóch parametrów (przeżycie wolne od nawrotu i ryzyko nawrotu),

- w badaniu Nilsson 2007 nie podano szczegółowych informacji dotyczących populacji włączonej do badania, co uniemożliwiło ocenę czy grupa pacjentów włączonych do meta-analizy wyników z prób klinicznych Li 2011, Li 2009, Shen 2008, Jiang 2011, Nilsson 2007 była identyczna,
- okresy leczenia we włączonych badaniach różnił się (odpowiednio 36 miesięcy w badaniach Li 2011, Li 2009, Shen 2008, okres dla którego mediana wynosiła 33,8 miesiąca Jiang 2011 oraz 12 miesięcy Nilsson 2007), jednakże zdecydowano, iż powyższe różnice w metodyce pomiędzy badaniami pozwalają na przeprowadzenia meta-analizy wyników (szczególnie, że dotyczyła ona wyników badań o średniej wiarygodności),

Inne ograniczenia analizy opisane w raporcie wnioskodawcy obejmowały:

- niewielka liczba dostępnych badań klinicznych dotyczących zastosowania leku imatynib w terapii adjuwantowej po zabiegu resekcji KIT (CD 117)-dodatniego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego w subpopulacji pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu,
- przeprowadzenie oceny efektywności klinicznej stosowania leku imatynib w terapii adjuwantowej w oparciu o retrospektywną analizę wyników pochodzących z randomizowanego badania klinicznego III fazy (analizowana subpopulacja liczyła mniej niż 100 osób na grupę),
- ocenę efektywności klinicznej analizowanej terapii oparto również o wyniki badań o średniej wiarygodności, do których należały nierandomizowane badania kliniczne o niewielkiej liczbie włączonych pacjentów, w których grupa kontrolna poddana była jedynie obserwacji;
- wykorzystano również wyniki randomizowanego badania klinicznego III fazy (SSG XVIII AIG), w którym nie zastosowano aktywnego komparatora,
- nie we wszystkich referencjach wykorzystanych w ocenie efektywności klinicznej oceniano parametr przeżycia całkowitego,
- ze względu na brak podania wyników dotyczących oceny bezpieczeństwa w grupie kontrolnej w nierandomizowanych badaniach klinicznych nie przeprowadzono meta-analizy wyników badań o średniej wiarygodności dotyczących oceny bezpieczeństwa zastosowanej terapii,
- ryzyko nawrotu choroby oceniano według różnych kryteriów (w badaniu ACOSOG Z9001 zastosowano kryteria AJCC-NCCN-AFIP, natomiast w pozostałych badaniach kryteria NIH),
- brak możliwości przeprowadzenia wiarygodnego porównania pośredniego imatynibu stosowanego przez 36 miesięcy względem placebo poprzez wspólny komparator (imatynib podawany przez 12 miesięcy).

W trakcie weryfikacji analizy wnioskodawcy przez Agencję zidentyfikowano dodatkowo następujące ograniczenia, które mogą mieć wpływ na wiarygodność przedstawionej analizy:

- metodyka przeprowadzonej metaanalizy wyników z badań obserwacyjnych dotyczących RFS (przeżycia wolnego od nawrotu choroby) nie została opisana, co w konsekwencji uniemożliwiło weryfikację uzyskanych wyników oraz ich ocenę (dotyczy tabeli 9 str. 65 *Analizy klinicznej*), ponadto wyniki tej metaanalizy nie zostały omówione. Załączony wykres *forest-plot* nie pozwala na stwierdzenie jakich wyników i parametrów dotyczy oraz co oznaczają przedstawione na nim dane (wykres 1 str. 66);
- wyniki dotyczące skuteczności leczenia IMA, przedstawione w analizie wnioskodawcy nie zostały należycie zinterpretowane w kontekście okresu obserwacji, tj. nie podano informacji jakiego czasu dotyczy uzyskany wynik analizy;
- dla punktu końcowego RFS przedstawionego w badaniu ACOSOG Z9001 nie podano informacji w jakim okresie czasu wynik był istotny statystycznie;
- w analizie wnioskodawcy podano informację o deklarowanym okresie leczenia IMA w badaniu Li 2011 równym 36 miesięcy, podczas gdy mediana czasu terapii wyniosła w tym badaniu 20 miesięcy (publikacja Li 2009) – wyniki meta-analizowano z wynikami badania Jiang 2011, w którym mediana czasu leczenia była równa 33,8 miesiąca;
- definicja punktu końcowego RFS była nieznacznie różna pomiędzy badaniami obserwacyjnymi, których wyniki meta-analizowano – w badaniu Li 2011 RFS definiowano jako czas od rejestracji pacjenta, a w badaniu Jiang 2009 jako czas od resekcji nowotworu;
- w badaniu obserwacyjnym Li 2011 podano poziom istotności statystycznej (p) dla różnicy RSF pomiędzy grupami oraz wartość współczynnika HR, przy czym pierwsza z tych danych była istotna statystycznie, a druga z nich nie, podczas gdy w analizie wnioskodawcy odniesiono się wyłącznie do danych istotnych statystycznie na korzyść terapii IMA, należy przy tym zauważyć, że sposób prezentacji wyników badań w analizie wnioskodawcy w zakresie współczynników HR oraz istotności statystycznej jest mylący i prowadzić może do nieprawidłowych wniosków;

- w badaniu *Nishida 2009* podano wynik dotyczący przeżycia całkowitego chorych leczonych IMA w okresie 3 lat równy 87%, podczas gdy wartość przedstawiona w analizie wnioskodawcy wyniosła 59%.

3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

Tabela 17 przedstawia definicje punktów końcowych opisanych w randomizowanych badaniach klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy. Tabela zawiera również uwagi w kontekście ujęcia danego punktu końcowego w zapisach przedmiotowego projektu programu lekowego.

Tabela 17. Definicje punktów końcowych w publikacjach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Uwagi/ odniesienie do zapisów programu lekowego
RFS ang. <i>recurrence-free survival</i> – przeżycie wolne od nawrotu	ACOSOG Z9001	Czas od rejestracji pacjenta do wystąpienia nawrotu choroby lub zgonu chorego z jakiegokolwiek przyczyny.	Punkt końcowy wymieniony w opisie programu lekowego. (kryteria wyłączenia)
	SSG XVIII AIG	Czas od randomizacji pacjenta do wystąpienia nawrotu choroby (potwierdzonego cytologicznie, hematologicznie lub w badaniu radiologicznym) lub zgonu chorego z jakiegokolwiek przyczyny.	
	Li 2011	Czas od rejestracji pacjenta do wystąpienia nawrotu choroby lub zgonu chorego z jakiegokolwiek przyczyny.	
	Jiang 2011	Czas od resekcji do wystąpienia nawrotu choroby lub zgonu chorego z jakiegokolwiek przyczyny.	
Ryzyko nawrotu	ACOSOG Z9001	Wystąpienie nawrotu choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.*	n/d
	Jiang 2011	Nie podano definicji.	
	Nilsson 2007		
OS ang. <i>overall survival</i> – przeżycie całkowite	ACOSOG Z9001	Czas od rejestracji do zgonu chorego z jakiegokolwiek przyczyny.	n/d
	SSG XVIII AIG	Czas od randomizacji do zgonu chorego z jakiegokolwiek przyczyny.	
	Li 2011	Czas od rejestracji do zgonu chorego z jakiegokolwiek przyczyny.	
Przeżycie całkowite bez GIST	SSG XVIII AIG	Czas od randomizacji do zgonu chorego z powodu GIST.	n/d

*wg danych z analizy wnioskodawcy

n/d- nie dotyczy

W badaniach o niższej wiarygodności oceniane były następujące punkty końcowe: RFS, OS, ryzyko nawrotu ogółem, ryzyko nawrotu lokalnego, ryzyko przerzutów do wątroby, ryzyko przerzutów do otrzewnej, ryzyko zgonu, jakość życia (badanie *Zhan 2006, 2007* – podano jedynie informację o braku różnic w jakości życia chorych przed leczeniem IMA oraz po terapii adjuwantowej), mediana czasu, po jakim u pacjentów wystąpiła konieczność przeprowadzenia kolejnej (drugiej) resekcji GIST, mediana czasu do wystąpienia złożonego punktu końcowego (ryzyko nawrotu lub ryzyko utraty z okresu obserwacji).

Punkty końcowe analizowane w raporcie wnioskodawcy odpowiadają bezpośrednio lub pośrednio zapisom przedmiotowego projektu programu lekowego.

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki analizy skuteczności w zakresie głównych punktów końcowych opisanych w analizie wnioskodawcy z uwzględnieniem wyników pojedynczych badań jak i syntezy ilościowej (metaanalizy). Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold** (czcionka pogrubiona).

Należy przy tym podkreślić, że w analizie wnioskodawcy odnaleziono randomizowane badania kliniczne wykazujące wyższość ocenianej interwencji względem placebo lub obserwacji chorych, w związku z czym nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust 3 Ustawy o refundacji.

Przeżycie wolne od nawrotu

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki dotyczące RFS, uzyskane u chorych z wysokim ryzykiem nawrotu wg skali AJCC-NCCN-AFIP, leczonych adjuwantowo IMA przez okres 12 miesięcy w porównaniu z placebo.

Tabela 18. Wyniki badania ACOSOG Z9001 - przeżycie wolne od nawrotu u chorych z wysokim ryzykiem nawrotu w skali AJCC-NCCN-AFIP

Punkt końcowy	Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od nawrotu % (95% CI),		HR (95% CI), p
	IMA N=84	PLC N=81	
RFS w czasie 6 msc	98,7 (96,1; 100,0)	77,9 (68,0; 87,8)	0,265 (0,148; 0,477), p<0,0001
RFS w czasie 12 msc	98,7 (96,1; 100,0)	56,1 (43,8; 68,5)	
RFS w czasie 18 msc	96,7 (92,1; 100,0)	43,9 (30,9; 56,9)	
RFS w czasie 24 msc	79,9 (67,1; 92,8)	41,5 (28,3; 54,6)	
RFS w czasie 30 msc	61,0 (41,4; 80,6)	28,7 (13,5; 43,9)	
RFS w czasie 36 msc	39,5 (16,0; 63,0)	28,7 (13,5; 43,9)	
RFS w czasie 42 msc	39,5 (16,0; 63,0)	14,4 (0,0; 35,7)	
RFS w czasie 48 msc	0,0	14,4 (0,0; 35,7)	
RFS w czasie 54 msc	0,0	14,4 (0,0; 35,7)	

Na podstawie randomizowanego badania ACOSOG Z9001 porównującego leczenie IMA przez 12 miesięcy z placebo wykazano istotną statystycznie różnicę w RFS w czasie 12 miesięcy ($p<0,0001$) u chorych z wysokim ryzykiem nawrotu ocenianym w skali AJCC-NCCN-AFIP na korzyść leczenia imatynibem (informacja z publikacji). Ze względu na brak dokładnych danych dotyczących odsetka chorych utraconych z okresu obserwacji w poszczególnych latach nie można było obliczyć różnic pomiędzy grupami w kolejnych okresach. Wyniki dotyczące RFS w dłuższym okresie obserwacji (tj. powyżej 12 miesięcy) należy interpretować z dużą ostrożnością ze względu na małą liczbę chorych, którzy podlegali ocenie. Na podstawie przedstawionych w analizie wnioskodawcy danych oraz wyników z badań klinicznych nie można jednoznacznie stwierdzić jakiego okresu obserwacji dotyczył przedstawiony wyniki analizy, tj. HR=0,265 (CI:0,148; 0,477) w związku z czym dane te należy interpretować z ostrożnością.

Poniższa tabela przedstawia wyniki badań obserwacyjnych, porównujących leczenie adjuwantowe IMA z grupą kontrolną nie otrzymującą terapii, dla przeżycia wolnego od progresji u choroby z wysokim ryzykiem nawrotu, wysokim i pośrednim oraz pośrednim wg skali NIH (publikacje: Li 2011, Li 2009, Jiang 2011). W badaniu Li 2011 mediana czasu leczenia adjuwantowego chorych IMA wyniosła 20 miesięcy a w badaniu Jiang 2011 wynosiła 33,8 miesiąca.

Tabela 19. Wyniki badań obserwacyjnych - przeżycie wolne od nawrotu choroby

Grupa ryzyka w skali NIH	Punkt końcowy	Badanie	Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od nawrotu %		HR (95% CI), p	Metaanaliza
			IMA	Obserwacja		HR (95% CI)
Wysokie ryzyko nawrotu	RFS w czasie 12 msc	Li 2011	100 N=35	82 N=28	b/d	-
		Jiang 2011	100 N=35	70,9 N=55	b/d	-
	RFS w czasie 24 msc	Li 2011	97 N=35	43 N=28	b/d	-
		Li 2009	91,5 N=35	46,2 N=28	0,107 (0,031; 0,370), p<0,001	-
		Jiang 2011	88,0 N=35	37,8 N=55	b/d	-
	RFS w czasie 36 msc	Li 2011	85 N=35	31 N=28	0,159 (0,066; 0,381) p=0,000*	0,14** (0,12; 0,17) p=0,000
Jiang 2011		88,0 N=35	27,5 N=55	0,122 (0,041; 0,363) p=0,000		
Wysokie lub pośrednie ryzyko nawrotu	RFS w czasie 12 msc	Li 2011, Li 2009	100 N=56	90 N=49	b/d	-
	RFS w czasie 18 msc	Shen 2008	100 N=56	82,1 N=56	p=0,037*	-
	RFS w czasie 24 msc	Li 2011	96 N=56	57 N=56	b/d	-
		Li 2009	94,4 N=56	60 N=56	0,13 (0,039; 0,438) p=0,001; p<0,001*	-
		Shen 2008	88,2 N=56	60,5 N=56	p=0,04*	-
	RFS w czasie 36 msc	Li 2011	89 N=56	48 N=56	p<0,001*	-
Pośrednie ryzyko	RFS w czasie 12 msc	Li 2011	100 N=21	100 N=21	b/d	-

Grupa ryzyka w skali NIH	Punkt końcowy	Badanie	Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od nawrotu %		HR (95% CI), p	Metaanaliza
			IMA	Obserwacja		HR (95% CI)
nawrotu	RFS w czasie 24 msc		100 N=21	78 N=21	b/d	-
	RFS w czasie 36 msc		95 N=21	73 N=21	0,138 (0,017; 1,147) p=0,031*	-

b/d – brak danych

* wynik dla różnicy przeżycia wolnego od nawrotu choroby w grupie chorych leczonych IMA i podlegających obserwacji

**wynik obliczony w analizie wnioskodawcy

Na podstawie metaanalizy danych z badań obserwacyjnych z grupą kontrolną (*Li 2011, Jiang 2011*) wykazano **istotną statystycznie różnicę w 3-letnim przeżyciu wolnym od progresji choroby na korzyść leczenia adjuwantowego IMA przez okres 3 lat względem obserwacji chorych (HR=0,14; CI: 0,12; 0,17)**. W analizie wnioskodawcy nie określono jednak metodyki przeprowadzonych obliczeń w związku z czym poprawności danych nie można było zweryfikować. Jednocześnie należy zauważyć, że przedstawione wyniki metaanalizy dotyczą chorych z wysokim ryzykiem nawrotu ocenianym wg skali NIH, podczas gdy ryzyko nawrotu u chorych kwalifikujący się do przedmiotowego programu leczenia oceniane jest w skali AJCC-NCCN-AFIP, która obejmuje częściowo również chorych z pośrednim ryzykiem nawrotu określonym w skali NIH.

Na podstawie badania obserwacyjnego porównującego leczenie adjuwantowe IMA przez okres 3 lat z obserwacją chorych wykazano **istotną statystycznie różnicę w przeżyciu wolnym od nawrotu choroby w grupie chorych z wysokim lub pośrednim ryzykiem nawrotu w skali NIH w okresie 18 miesięcy obserwacji (p=0,037), 24 miesięcy obserwacji (HR=0,13, CI: 0,039; 0,438, p=0,001) oraz 36 miesięcy obserwacji (p<0,001)**. Z kolei w przypadku chorych z pośrednim ryzykiem nawrotu w skali NIH parametr HR był nieistotny statystycznie w czasie 36 miesięcy obserwacji (HR=0,138, CI: 0,017; 1,147), lecz wykazano istotność statystyczną dla różnicy w przeżyciu wolnym od nawrotu choroby pomiędzy grupą chorych leczonych IMA oraz obserwacją pacjentów tym czasie.

Należy zwrócić uwagę, że publikacje *Li 2011* (publikacja pełnotekstowa), *Li 2009* oraz *Shen 2008* (w postaci abstraktów konferencyjnych) opisują wyniki tego samego badania, jednakże przedstawione wyniki dla RFS w 24 miesiącu są różne. W związku z powyższym wiarygodność powyższych źródeł jest ograniczona, a uzyskane wartości należy interpretować z ostrożnością.

W analizie wnioskodawcy przedstawione zostały również wyniki metaanalizy dotyczącej trzyletniego przeżycia wolnego od nawrotu choroby w postaci rysunku *forest-plot* (str. 66 analizy wnioskodawcy). Jednakże danych tych nie opisano ani też nie podano informacji co przedstawione wyniki oznaczają, w związku z czym nie zostały one przedstawione w niniejszej analizie.

Przeżycie wolne od nawrotu choroby (RFS) oceniane było również w randomizowanym badaniu SSG XVIII AIG porównującym stosowanie IMA w terapii adjuwantowej przez 12 miesięcy vs 36 miesięcy. Wyniki tego badania przedstawiono w tabeli poniżej, z podziałem na populację ITT (ang. *intention to treat*) oraz populację oceny skuteczności (z potwierdzonym nowotworem GIST oraz bez przerzutów choroby przed randomizacją). Przedstawiono również wyniki RFS w poszczególnych subpopulacjach pacjentów.

Tabela 20. Wyniki badania SSG XVIII AIG - przeżycie wolne od nawrotu u chorych z wysokim ryzykiem nawrotu w skali NIH

Populacja		Punkt końcowy	Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od nawrotu		HR (95 CI), p
			IMA 36msc	IMA 12 msc	
ITT		RFS w czasie 12 msc	b/d	b/d	0,64 (0,26; 1,57)
		RFS w czasie 12-24 msc	b/d	b/d	0,26 (0,13; 0,53)
		RFS w czasie 24-36 msc	b/d	b/d	0,17 (0,07; 0,39)
		RFS w czasie 36 msc	86,6 N=198	60,1 N=199	1,31 (0,65; 2,62)
		Oceny skuteczności	RFS w czasie 60 miesięcy	65,6 N=198	47,9 N=199
67,4 N=177	50,3 N=181			0,46 (0,31; 0,68) p<0,0001	
24 N=135	37 N=121			0,47 (0,30; 0,74), p<0,001	
Wiek	≤65 r.ż.				

Populacja		Punkt końcowy	Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od nawrotu		HR (95 CI), p
			IMA 36msc	IMA 12 msc	
	>65 r.ż.		29 N=63	50 N=78	0,49 (0,28; 0,85) p=0,01
Lokalizacja GIST	żołądek		15 N=105	30 N=97	0,42 (0,23; 0,78) p=0,005
	Inna		37 N=92	54 N=101	0,47 (0,31; 0,73) p<0,001
Wiećkość guza	≤10 cm		19 N=99	38 N=120	0,40 (0,23; 0,69) p<0,001
	>10 cm		32 N=98	36 N=78	0,47 (0,29; 0,76) p=0,002
Indeks mitotyczny	≤10/50 HPF w ocenie lokalnej		23 N=109	25 N=100	0,76 (0,73; 1,32) p=0,33
	>10/50 HPF w ocenie lokalnej		26 N=69	62 N=85	0,29 (0,17; 0,49) p<0,001
	≤10/50 HPF w ocenie centralnej		18 N=135	26 N=121	0,58 (0,34; 0,99) p=0,04
	>10/50 HPF w ocenie centralnej		40 N=60	68 N=77	0,37 (0,23; 0,61) p<0,001
Pęknięcie guza	Nie		21 N=154	38 N=164	0,43 (0,28; 0,66) p<0,001
	Tak		41 N=44	60 N=35	0,47 (0,25; 0,89) p=0,02
Typ resekcji	R0 (całkowita resekcja)		23 N=160	39 N=169	0,45 (0,30; 0,67) p<0,001
	R1 (zajęcie przez raka marginesów cięcia chirurgicznego)		35 N=37	62 N=29	0,46 (0,22; 0,94) p=0,03
Mutacja	KIT ekson 9		57 N=14	67 N=12	0,61 (0,22; 1,68) p=0,34
	KIT ekson 11		22 N=127	43 N=129	0,35 (0,22; 0,56) p<0,001
	Wild type		21 N=14	47 N=19	0,41 (0,11; 1,51) p=0,17
	Inna		17 N=23	21 N=28	0,78 (0,22; 2,78) p=0,70

Na podstawie badania SSG XVIII AIG wykazano, że stosowanie IMA w terapii adjuwantowej przez 36 miesięcy **istotnie statystycznie zwiększa prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji choroby względem leczenia chorych IMA przez 12 miesięcy w terapii adjuwantowej w odniesieniu do RFS ocenianym w czasie 60 miesięcy oraz w czasie od 12 do 24 msc i od 24-36 msc**. Nieistotna była z kolei różnica w RFS ocenianym w czasie 12 miesięcy oraz 36 miesięcy. Analiza subpopulacji wykazała brak różnic istotnych statystycznie w leczeniu adjuwantowym IMA przez 12 i 36 miesięcy dla pacjentów z indeksem mitotycznym poniżej 10/50 HPF w ocenie lokalnej oraz z mutacją KIT w eksonie 9, *wild type* i innymi mutacjami.

Na podstawie wyników badań obserwacyjnych o niższej wiarygodności bez grupy kontrolnej stwierdzono, że stosowanie IMA w terapii adjuwantowej przez okres 12 miesięcy skutkuje prawdopodobieństwem uzyskania RFS w czasie 12 miesięcy równym 94%, w czasie 24 miesięcy 73% a w czasie 36 miesięcy ok 60%. Z kolei leczenie adjuwantowe IMA przez 24 miesiące skutkuje prawdopodobieństwem RFS w czasie 12 miesięcy równym ok 98%, a w czasie 24 miesięcy ok 93%.

Ryzyko nawrotu

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki dotyczące ryzyka nawrotu choroby (definiowane jako wystąpienie nawrotu choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny) u chorych leczonych IMA w terapii adjuwantowej przez okres 12 miesięcy względem chorych przyjmujących placebo.

Tabela 21. Wyniki badania ACOSOG Z9001 - ryzyko nawrotu u chorych z wysokim ryzykiem nawrotu w skali AJCC-NCCN-AFIP

Punkt końcowy	Odsetek chorych, u których wystąpił nawrót %, n/N		RR (95% CI), p	NNT (95% CI)
	IMA	PLC		
Ryzyko nawrotu choroby w czasie 5 lat	19% 16/84	48% 39/81	0,40 (0,24; 0,65), p=0,0002	4 (3;7)

Na podstawie randomizowanego badania ACOSOG Z9001 porównującego leczenie adjuwantowe IMA przez 12 miesięcy z placebo wykazano, że **terapia IMA istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko nawrotu choroby w czasie 5 lat obserwacji chorych**. Parametr NNT wyniósł 4, co oznacza, że terapii adjuwantowej IMA przez 12 miesięcy zamiast placebo należy poddać 4 chorych aby uniknąć wystąpienia nawrotu choroby u jednego chorego z wysokim ryzykiem w skali AJCC-NCCN-AFIP w czasie 5 lat.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki badań obserwacyjnych dla ryzyka nawrotu choroby u pacjentów leczonych adjuwantowo IMA przez 12 miesięcy (badanie *Nilsson 2007*) oraz medianę 33,8 miesiąca (badanie *Jiang 2011*).

Tabela 22. Wyniki badań obserwacyjnych - ryzyko nawrotu u chorych z wysokim ryzykiem nawrotu w skali NIH

Punkt końcowy	Badanie	Odsetek chorych, u których wystąpił nawrót %, n/N		RR/Peto OR (95% CI), p	NNT (95% CI)	Metaanaliza	
		IMA	Obserwacja			RR (95% CI), p	
Ryzyko nawrotu choroby w czasie 5 lat	Lokalne	0/35 (0)	2/55 (3,6)	Peto OR=0,19 (0,01; 3,33) p=0,26	n/d	n/d	
	Do wątroby	0/35 (0)	13/55 (23,6)	Peto OR=0,06 (0,003; 0,94) p=0,045	5 (3; 8)		
	Do otrzewnej	4/35 (11,4)	15/55 (27,3)	0,42 (0,15; 1,16) p=0,09	n/d		
	Do wątroby i otrzewnej	2/35 (5,7)	13/55 (23,6)	0,24 (0,06; 1,01) p=0,051	n/d		
	Ogółem	6/35 (17,1)	43/55 (78,2)	0,22 (0,10; 0,43) p=0,000	2 (2; 3)		
Ryzyko nawrotu choroby*	Ogółem	<i>Nilsson 2007</i>	1/23 (4)	32/48 (67)	0,07 (0,01; 0,32) p=0,006	2 (2; 3)	0,16 (0,08; 0,33) p<0,0001

*w badaniu nie podano dla jakiego czasu oceniany był wynik, podano jedynie, że średni czas obserwacji w grupie badanej wynosił 40 miesięcy, a w grupie kontrolnej 36 miesięcy.

Wyniki metaanalizy badań obserwacyjnych wskazują, że **ryzyko nawrotu choroby ogółem w wyniku terapii IMA jest istotnie statystycznie niższe niż w grupie kontrolnej poddanej obserwacji (p<0,0001)**.

Przeżycie całkowite

Przeżycie całkowite, definiowane jako czas od randomizacji bądź rejestracji pacjenta do badania do wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, oceniano w badaniach randomizowanych oraz obserwacyjnych z grupą kontrolną. Wyniki badania randomizowanego ACOSOG Z9001 przedstawia tabela poniżej.

Tabela 23. Wyniki badania ACOSOG Z9001 – przeżycie całkowite u chorych z wysokim ryzykiem nawrotu w skali AJCC-NCCN-AFIP

Punkt końcowy	Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego % (95% CI),		HR (95% CI), p
	IMA N=84	PLC N=81	
OS w czasie 6 msc	100,0 (100,0; 100,0)	100,0 (100,0; 100,0)	Nie obliczono; p=0,0764
OS w czasie 12 msc	100,0 (100,0; 100,0)	100,0 (100,0; 100,0)	
OS w czasie 18 msc	100,0 (100,0; 100,0)	98 (94,0; 100,0)	
OS w czasie 24 msc	100,0 (100,0; 100,0)	94,7 (87,3; 100,0)	
OS w czasie 30 msc	100,0 (100,0; 100,0)	90,9 (80,8; 100,0)	
OS w czasie 36 msc	100,0 (100,0; 100,0)	90,9 (80,8; 100,0)	
OS w czasie 42 msc	100,0 (100,0; 100,0)	90,9 (80,8; 100,0)	
OS w czasie 48 msc	100,0 (100,0; 100,0)	90,9 (80,8; 100,0)	
OS w czasie 54 msc	100,0 (100,0; 100,0)	90,9 (80,8; 100,0)	

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w przeżyciu całkowitym pomiędzy leczeniem chorych IMA przez 12 miesięcy i podawaniem placebo w czasie 54 miesięcy obserwacji.

Na podstawie badania obserwacyjnego *Li 2011* wykazano **istotną statystycznie różnicę w przeżyciu całkowitym pomiędzy grupą chorych leczonych IMA przez 3 lata oraz grupą kontrolną podlegającą obserwacji (p=0,025)**. W badaniu nie podano czasu w jakim oceniany był ten parametr. Warto przy tym zauważyć, że dane te dotyczyły pacjentów zarówno z wysokim jaki i pośrednim ryzykiem nawrotu choroby wg skali NIH.

Tabela 24. Wyniki badania SSG XVIII AIG – przeżycie całkowite u chorych z wysokim ryzykiem nawrotu w skali NIH

Populacja	Punkt końcowy	Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego %		HR (95 CI), p
		IMA 36 msc	IMA 12 msc	
ITT	OS w czasie 36 msc	96,3 N=198	94 N=199	b/d
	OS w czasie 60 msc	92,0 N=198	81,7 N=199	0,45 (0,22; 0,89) p=0,019
Oceny skuteczności		93,9 N=177	81,7 N=181	0,37 (0,16; 0,85) p=0,02
ITT	OS bez GIST w czasie 60 msc	95,1 N=198	88,5 N=199	0,46 (0,19; 1,14) p=0,09

Na podstawie randomizowanego badania SSG XVIII AIG porównującego przeżycie całkowite chorych wykazano w czasie 5 lat obserwacji **istotną statystycznie różnicę w parametrze OS na korzyść stosowania terapii adjuwantowej IMA przez 36 miesięcy względem tej terapii przez 12 miesięcy**.

Wyniki badań obserwacyjnych bez grupy kontrolnej wskazały, że przeżycie całkowite u chorych leczonych IMA przez 12 miesięcy wynosiło 99% po 12 miesiącach, 97% po 24 i 36 miesiącach obserwacji w badaniu *DeMatteo 2008* oraz 87% dla trzyletniego OS w badaniu *Nishida 2009*.

W badaniu SSG XVIII AIG przedstawiono również wyniki dotyczące odpowiedzi na leczenie IMA po nawrocie choroby. Wykazano brak istotnych statystycznie różnic dla tego punktu końcowego pomiędzy chorymi leczonymi IMA przez 12 miesięcy a chorymi leczonymi w czasie 36 miesięcy terapią adjuwantową.

W badaniu *Zhan 2006* (w postaci abstraktu konferencyjnego) podano również informację, że pomiędzy okresem rozpoczęcia badania a zakończeniem leczenia adjuwantowego IMA nie było różnic w jakości życia pacjentów.

3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Informacje na podstawie charakterystyki produktu leczniczego Glivec

Charakterystyka produktu leczniczego zawiera następujące informacje: *W badaniu z udziałem pacjentów z nieoperacyjnymi i (lub) z przerzutami GIST u 7 pacjentów (5%) wystąpiły objawy niepożądane w stopniu 3 lub 4 według CTC (ang. Common Toxicity Criteria) w postaci **krwawienia z przewodu pokarmowego** (3 pacjentów), **krwawienia wewnątrz guza** (3 pacjentów) lub obydwu rodzajów krwawień (1 pacjent). (...) Krwawienia z przewodu pokarmowego i krwawienia wewnątrz guza mogą być ciężkie i czasami mogą zakończyć się zgonem. Do najczęściej zgłaszanych ($\geq 10\%$) działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Glivec w obu wskazaniach należały: **nudności o niewielkim nasileniu, wymioty, biegunka, bóle brzucha, zmęczenie, bóle mięśni, kurcze mięśni i wysypka**. We wszystkich badaniach często obserwowano powierzchowne obrzęki opisywane głównie jako **obrzęki wokół oczu i obrzęki kończyn dolnych**.*

Informacje na podstawie badań RCT

Do porównawczej oceny bezpieczeństwa terapii imatynibem z placebo włączono 1 randomizowane badanie kliniczne ACOSOG Z9001 oraz 1 badanie porównujące leczenie adjuwantowe IMA przez 12 miesięcy vs 36 miesięcy SSG XVIII AIG.

Należy zwrócić uwagę, że w badaniach klinicznych włączonych do analizy wnioskodawcy raportowane były „adverse events” czyli zdarzenia niepożądane o nieudowodnionym związku ze stosowaną terapią, podczas gdy w analizie wnioskodawcy zdarzenia te przedstawione zostały jako „działania niepożądane”. Nomenklatura ta w niniejszym raporcie została poprawiona.

IMA w terapii adjuwantowej przez 12 miesięcy był ogólnie dobrze tolerowany. Występowanie zdarzeń niepożądanych w grupie chorych leczonych IMA oraz otrzymujących placebo było podobne. Istotnie

statystycznie więcej chorych przerwało leczenie IMA z powodu zdarzeń niepożądanych niż w grupie placebo ($p=0,007$), jednak więcej chorych w grupie PLC zakończyło przedwcześnie udział w badaniu z powodu nawrotu choroby ($p=0,001$).

Podczas stosowania IMA przez 12 miesięcy w odniesieniu do grupy kontrolnej u chorych z wysokim ryzykiem nawrotu choroby w skali AJCC-NCCN-AFIP zaobserwowano istotnie **większe ryzyko występowania ogółem: biegunki, nudności, obrzęku około-oczodołowego, wymiotów, obrzęku obwodowego, skurczu mięśni, neutropenii, hiperkaliemii, nasilonego łzawienia, obrzęku twarzy, utrudnionego przelknięcia i bólu gardłowo-krtańowego** w okresie obserwacji równym medianie 19,7 miesiąca. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic dla zdarzeń niepożądanych w stopniu powyżej 3.

Tabela 25 zawiera wyniki analizy bezpieczeństwa IMA przeprowadzonej w analizie wnioskodawcy w oparciu o wyniki badania RCT ACOSOG Z9001 porównującego terapię adjuwantową przez 12 miesięcy z grupą chorych otrzymujących placebo, w populacji z wysokim ryzykiem nawrotu w skali AJCC-NCCN-AFIP.

Tabela 25. Wyniki badania ACOSOG Z9001 – zdarzenia niepożądane u chorych z wysokim ryzykiem nawrotu w skali AJCC-NCCN-AFIP leczonych IMA przez 12 miesięcy vs chorych otrzymujących placebo w okresie obserwacji równym medianie 19,7 miesiąca

Punkt końcowy	Stopień nasilenia	IMA n/N (%)	PLC n/N (%)	RR/Peto OR (95% CI), p	NNH (95% CI)
Zdarzenia niepożądane ogółem	każdy	82/83 (98,8)	76/80 (95)	1,04 (0,98; 1,10) $p=0,17$	-
	3/4/5	26/83 (31,3)	16/80 (20)	1,57 (0,91; 2,69) $p=0,10$	-
Zdarzenia niepożądane prowadzące do konieczności zmiany dawki/przerwania leczenia		16/83 (19,3)	1/80 (1,3)	15,42 (2,09; 113,59) $p=0,007$	6 (4; 11)
Przerwanie leczenia ogółem		21/83 (25)	37/80 (45,7)	0,55 (0,35; 0,85) $p=0,007$	5 (3; 20)
Przerwanie leczenia z powodu nawrotu choroby		1/83 (1,2)	26/80 (32,1)	0,04 (0,01; 0,27) $p=0,001$	4 (3; 5)
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych		11/83 (13,1)	2/80 (2,5)	5,30 (1,21; 23,17) $p=0,027$	10 (7; 81)
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych/ komplikacji		9/83 (10,7)	1/80 (1,2)	8,68 (1,48; 52,94) $p=0,038$	11 (6; 37)
Przerwanie leczenia z powodu rezygnacji pacjenta		3/83 (3,6)	8/80 (9,9)	0,36 (0,10; 1,31) $p=0,12$	-
Przerwanie leczenia z innych powodów		6/83 (7,1)	1/80 (1,2)	5,78 (0,71; 46,97) $p=0,10$	-
Biegunka	każdy	53/83 (63,9)	28/80 (35)	1,82 (1,30; 2,56) $p=0,0005$	4 (3; 8)
	3/4/5	3/83 (3,6)	1/80 (1,3)	2,89 (0,31; 27,22) $p=0,35$	-
Zmęczenie	każdy	43/83 (51,8)	35/80 (43,8)	1,18 (0,86; 1,64) $p=0,31$	-
	3/4/5	0/83 (0)	1/80 (1,3)	Peto OR=0,13 (0,003; 6,57) $p=0,31$	-
Anemia	każdy	42/83 (50,6)	28/80 (35)	1,45 (1,002; 2,09) $p=0,049$	7 (4; 282)
	3/4/5	0/83 (0)	0/80 (0)	-	-
Nudności	każdy	41/83 (49,4)	27/80 (33,8)	1,46 (1,005; 2,13) $p=0,047$	7 (4; 218)
	3/4/5	3/83 (3,6)	2/80 (2,5)	1,45 (0,25; 8,43) $p=0,68$	-
Obrzęk około-oczodołowy	każdy	37/83 (44,6)	11/80 (13,8)	3,24 (1,78; 5,90) $p=0,0001$	4 (3; 6)
	3/4/5	0/83 (0)	0/80 (0)	-	-
Wymioty	każdy	25/83 (30,1)	12/80 (15)	2,01 (1,08; 3,72) $p=0,027$	7 (4; 44)
	3/4/5	2/83 (2,4)	0/80 (0)	Peto OR=7,21 (0,45; 116,39) $p=0,16$	-
Ból brzucha	każdy	23/83 (27,7)	23/80 (28,8)	0,96 (0,59; 1,57) $p=0,88$	-
	3/4/5	6/83 (7,2)	1/80 (1,3)	5,78 (0,71; 46,97) $p=0,10$	-
Złuszczająca się wysypka	każdy	22/83 (26,5)	15/80 (18,8)	1,41 (0,79; 2,52) $p=0,24$	-
	3/4/5	2/83 (2,4)	0/80 (0)	Peto OR=7,21 (0,45; 116,39) $p=0,16$	-

Program lekowy: Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST)

Punkt końcowy	Stopień nasilenia	IMA n/N (%)	PLC n/N (%)	RR/Peto OR (95% CI), p	NNH (95% CI)
Obrzęk obwodowy	każdy	22/83 (26,5)	9/80 (11,3)	2,36 (1,16; 4,80) p=0,018	7 (4; 31)
	3/4/5	1/83 (1,2)	0/80 (0)	Peto OR=7,13 (0,14; 359,40) p=0,33	-
Jadłowstręt	każdy	16/83 (19,3)	8/80 (10)	1,93 (0,87; 4,25) p=0,10	-
	3/4/5	0/83 (0)	1/80 (1,3)	Peto OR=0,13 (0,002; 6,57) p=0,31	-
Skurcze mięśni	każdy	16/83 (19,3)	3/80 (3,8)	5,14 (1,56; 16,97) p=0,007	7 (4; 17)
	3/4/5	0/83 (0)	0/80 (0)	-	-
Zwiększenie masy ciała	każdy	16/83 (19,3)	13/80 (16,3)	1,19 (0,61; 2,31) p=0,61	-
	3/4/5	0/83 (0)	0/80 (0)	-	-
Podniesienie poziomu ALT	każdy	15 (18,1)	11/80 (13,8)	1,31 (0,64; 2,69) p=0,45	-
	3/4/5	2/83 (2,4)	0/80 (0)	Peto OR=7,21 (0,45; 116,39) p=0,16	-
Zawroty głowy	każdy	15/83 (18,1)	10/80 (12,5)	1,45 (0,69; 3,03) p=0,33	-
	3/4/5	0/83 (0)	0/80 (0)	-	-
Zaparcia	każdy	11/83 (13,3)	14/80 (17,5)	0,76 (0,37; 1,57) p=0,45	-
	3/4/5	0/83 (0)	0/80 (0)	-	-
Ból głowy	każdy	14/83 (16,9)	13/80 (16,3)	1,04 (0,52; 2,07) p=0,92	-
	3/4/5	0/83 (0)	0/80 (0)	-	-
Świąd	każdy	14/83 (16,9)	6/80 (7,5)	2,25 (0,91; 5,56) p=0,08	-
	3/4/5	0/83 (0)	0/80 (0)	-	-
Dyspepsja	każdy	13/83 (15,7)	9/80 (11,3)	1,39 (0,63; 3,08) p=0,41	-
	3/4/5	1/83 (1,2)	0/80 (0)	Peto OR=7,13 (0,14; 359,40) p=0,33	-
Neutropenia	każdy	13/83 (15,7)	3/80 (3,8)	4,18 (1,24; 14,11) p=0,021	9 (5; 33)
	3/4/5	2/83 (2,4)	0/80 (0)	Peto OR=7,21 (0,45; 116,39) p=0,16	-
Ból stawów	każdy	12/83 (14,5)	8/80 (10)	1,45 (0,62; 3,35) p=0,39	-
	3/4/5	0/83 (0)	0/80 (0)	-	-
Hiperglikemia	każdy	12/83 (14,5)	11/80 (13,8)	1,05 (0,49; 2,24) p=0,90	-
	3/4/5	0/83 (0)	2/80 (2,5)	Peto OR=0,13 (0,01; 2,08) p=0,15	-
Wysypka	każdy	12/83 (14,5)	4/80 (5)	2,89 (0,97; 8,59) p=0,06	-
	3/4/5	2/83 (2,4)	0/80 (0)	Peto OR=7,21 (0,45; 116,39) p=0,16	-
Wzdęcia	każdy	11/83 (13,3)	7/80 (8,8)	1,51 (0,62; 3,71) p=0,36	-
	3/4/5	0/83 (0)	0/80 (0)	-	-
Hipokaliemia	każdy	10/83 (12)	1/80 (1,3)	9,64 (1,26; 73,58) p=0,029	10 (6; 27)
	3/4/5	1/83 (1,2)	0/80 (0)	Peto OR=7,13 (0,14; 359,40) p=0,33	-
Nasilone łzawienie	każdy	10/83 (12)	1/80 (1,3)	9,64 (1,26; 73,58) p=0,029	10 (6; 27)
	3/4/5	0/83 (0)	0/80 (0)	-	-
Kaszel	każdy	9/83 (10,8)	10/80 (12,5)	0,87 (0,37; 2,02) p=0,74	-
	3/4/5	0/83 (0)	0/80 (0)	-	-

Program lekowy: Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST)

Punkt końcowy	Stopień nasilenia	IMA n/N (%)	PLC n/N (%)	RR/Peto OR (95% CI), p	NNH (95% CI)
Podrażnienie oka	każdy	9/83 (10,8)	2/80 (2,5)	4,34 (0,97; 19,46) p=0,06	-
	3/4/5	0/83 (0)	0/80 (0)	-	-
Ból mięśni	każdy	9/83 (10,8)	6/80 (7,5)	1,45 (0,54; 3,88) p=0,46	-
	3/4/5	0/83 (0)	0/80 (0)	-	-
Podniesienie poziomu AST	każdy	8/83 (9,6)	7/80 (8,8)	1,10 (0,42; 2,90) p=0,84	-
	3/4/5	2/83 (2,4)	0/80 (0)	Peto OR=7,21 (0,45; 116,39) p=0,16	-
Podniesienie poziomu kreatyniny we krwi	każdy	8/83 (9,6)	4/80 (5)	1,93 (0,60; 6,15) p=0,27	-
	3/4/5	0/83 (0)	0/80 (0)	-	-
Bezsennaść	każdy	8/83 (9,6)	4/80 (5)	1,93 (0,60; 6,15) p=0,27	-
	3/4/5	2/83 (2,4)	0/80 (0)	Peto OR=7,21 (0,45; 116,39) p=0,16	-
Spadek liczby leukocytów	każdy	8/83 (9,6)	3/80 (3,8)	2,57 (0,71; 9,35) p=0,15	-
	3/4/5	0/83 (0)	1/80 (1,3)	Peto OR=0,13 (0,002; 6,57) p=0,31	-
Rozdęcie brzucha	każdy	7/83 (8,4)	6/80 (7,5)	1,12 (0,39; 3,20) p=0,83	-
	3/4/5	1/83 (1,2)	0/80 (0)	Peto OR=7,13 (0,14; 359,40) p=0,33	-
Zapalenie nosogardzieli	każdy	7/83 (8,4)	2/80 (2,5)	3,37 (0,72; 15,75) p=0,12	-
	3/4/5	0/83 (0)	0/80 (0)	-	-
Spadek masy ciała	każdy	7/83 (8,4)	3/80 (3,8)	2,25 (0,60; 8,40) p=0,23	-
	3/4/5	2/83 (2,4)	0/80 (0)	Peto OR=7,21 (0,45; 116,39) p=0,16	-
Podniesienie poziomu a-kalicyznej fosfatazy	każdy	6/83 (7,2)	10/80 (12,5)	0,58 (0,22; 1,52) p=0,27	-
	3/4/5	0/83 (0)	0/80 (0)	-	-
Obrzęk twarzy	każdy	6/83 (7,2)	0/80 (0)	Peto OR=7,59 (1,49; 38,56) p=0,015	14 (7; 41)
	3/4/5	1/83 (1,2)	0/80 (0)	Peto OR=7,13 (0,14; 359,40) p=0,33	-
Hipokalcemia	każdy	6/83 (7,2)	1/80 (1,3)	5,78 (0,71; 46,97) p=0,10	-
	3/4/5	0/83 (0)	0/80 (0)	-	-
Ból w kończynach	każdy	6/83 (7,2)	2/80 (2,5)	2,89 (0,60; 13,91) p=0,19	-
	3/4/5	0/83 (0)	0/80 (0)	-	-
Ból pleców	każdy	5/83 (6)	8/80 (10)	0,60 (0,21; 1,76) p=0,36	-
	3/4/5	0/83 (0)	0/80 (0)	-	-
Suchość skóry	każdy	5/83 (6)	5/80 (6,3)	0,96 (0,29; 3,20) p=0,95	-
	3/4/5	0/83 (0)	0/80 (0)	-	-
Zaburzenia percepcji smakowej	każdy	5/83 (6)	1/80 (1,3)	4,82 (0,58; 40,35) p=0,15	-
	3/4/5	0/83 (0)	0/80 (0)	-	-
Utrudnione przełykanie	każdy	5/83 (6)	0/80 (0)	Peto OR=7,49 (1,27; 44,21) p=0,026	17 (8; 79)
	3/4/5	0/83 (0)	0/80 (0)	-	-
Neuropatia obwodowa	każdy	5/83 (6)	2/80 (2,5)	2,41 (0,48; 12,06) p=0,28	-
	3/4/5	0/83 (0)	0/80 (0)	-	-

Program lekowy: Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST)

Punkt końcowy	Stopień nasilenia	IMA n/N (%)	PLC n/N (%)	RR/Peto OR (95% CI), p	NNH (95% CI)
Ból gardłowo-krtaniowy	każdy	5/83 (6)	0/80 (0)	Peto OR=7,49 (1,27; 44,21) p=0,026	17 (8; 79)
	3/4/5	0/83 (0)	0/80 (0)	-	-
Ból górnej części brzucha	każdy	4/83 (4,8)	4/80 (5)	0,96 (0,25; 3,72) p=0,96	-
	3/4/5	0/83 (0)	0/80 (0)	-	-
Łysienie	każdy	4/83 (4,8)	3/80 (3,8)	1,29 (0,30; 5,56) p=0,74	-
	3/4/5	0/83 (0)	0/80 (0)	-	-
Niepokój	każdy	4/83 (4,8)	4/80 (5)	0,96 (0,25; 3,72) p=0,96	-
	3/4/5	0/83 (0)	0/80 (0)	-	-
Ból w klatce piersiowej	każdy	4/83 (4,8)	1/80 (1,3)	3,86 (0,44; 33,76) p=0,22	-
	3/4/5	0/83 (0)	1/80 (1,3)	Peto OR=0,13 (0,002; 6,57) p=0,31	-
Dreszcze	każdy	4/83 (4,8)	1/80 (1,3)	3,86 (0,44; 33,76) p=0,22	-
	3/4/5	0/83 (0)	0/80 (0)	-	-
Suchość w ustach	każdy	4/83 (4,8)	1/80 (1,3)	3,86 (0,44; 33,76) p=0,22	-
	3/4/5	0/83 (0)	0/80 (0)	-	-
Uderzenia gorąca	każdy	4/83 (4,8)	3/80 (3,8)	1,29 (0,30; 5,56) p=0,74	-
	3/4/5	0/83 (0)	0/80 (0)	-	-
Nadciśnienie	każdy	4/83 (4,8)	2/80 (2,5)	1,93 (0,36; 10,23) p=0,44	-
	3/4/5	0/83 (0)	1/80 (1,3)	Peto OR=0,13 (0,002; 6,57) p=0,31	-
Hipoalbuminemia	każdy	4/83 (4,8)	3/80 (3,8)	1,29 (0,30; 5,56) p=0,74	-
	3/4/5	0/83 (0)	0/80 (0)	-	-
Leukopenia	każdy	4/83 (4,8)	3/80 (3,8)	1,29 (0,30; 5,56) p=0,74	-
	3/4/5	0/83 (0)	0/80 (0)	-	-
Ból mięśniowo-szkieletowy	każdy	4/83 (4,8)	2/80 (2,5)	1,93 (0,36; 10,23) p=0,44	-
	3/4/5	0/83 (0)	0/80 (0)	-	-
Trombocytopenia	każdy	4/83 (4,8)	2/80 (2,5)	1,93 (0,36; 10,23) p=0,44	-
	3/4/5	0/83 (0)	0/80 (0)	-	-
Zapalenie jamy ustnej	każdy	4/83 (4,8)	3/80 (3,8)	1,29 (0,30; 5,56) p=0,74	-
	3/4/5	1/83 (1,2)	0/80 (0)	Peto OR=7,13 (0,14; 359,40) p=0,33	-
Zaburzenia widzenia	każdy	4/83 (4,8)	2/80 (2,5)	1,93 (0,36; 10,23) p=0,44	-
	3/4/5	0/83 (0)	0/80 (0)	-	-
Uczucie dyskomfortu w brzuchu	każdy	3/83 (3,6)	2/80 (2,5)	1,45 (0,25; 8,43) p=0,68	-
	3/4/5	0/83 (0)	0/80 (0)	-	-
Pobudzenie	każdy	3/83 (3,6)	0/80 (0)	Peto OR=7,30 (0,75; 71,24) p=0,09	-
	3/4/5	0/83 (0)	0/80 (0)	-	-
Spadek poziomu albuminy we krwi	każdy	3/83 (3,6)	3/80 (3,8)	0,96 (0,20; 4,64) p=0,96	-
	3/4/5	0/83 (0)	0/80 (0)	-	-

Program lekowy: Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST)

Punkt końcowy	Stopień nasilenia	IMA n/N (%)	PLC n/N (%)	RR/Peto OR (95% CI), p	NNH (95% CI)
Podniesienie poziomu bilirubiny we krwi	każdy	3/83 (3,6)	2/80 (2,5)	1,45 (0,25; 8,43) p=0,68	-
	3/4/5	0/83 (0)	0/80 (0)	-	-
Siniaki	każdy	3/83 (3,6)	0/80 (0)	Peto OR=7,30 (0,75; 71,24) p=0,09	-
	3/4/5	0/83 (0)	0/80 (0)	-	-
Hiperbilirubinemia	każdy	3/83 (3,6)	3/80 (3,8)	0,96 (0,20; 4,64) p=0,96	-
	3/4/5	1/83 (1,2)	0/80 (0)	Peto OR=7,13 (0,14; 359,40) p=0,33	-
Hipoglikemia	każdy	3/83 (3,6)	2/80 (2,5)	1,45 (0,25; 8,43) p=0,68	-
	3/4/5	0/83 (0)	0/80 (0)	-	-
Gorączka	każdy	3/83 (3,6)	3/80 (3,8)	0,96 (0,20; 4,64) p=0,96	-
	3/4/5	0/83 (0)	0/80 (0)	-	-
Nieżyt nosa	każdy	3/83 (3,6)	0/80 (0)	Peto OR=7,30 (0,75; 71,24) p=0,09	-
	3/4/5	0/83 (0)	0/80 (0)	-	-
Niedrożność jelita cienkiego	każdy	3/83 (3,6)	2/80 (2,5)	1,45 (0,25; 8,43) p=0,68	-
	3/4/5	2/83 (2,4)	2/80 (2,5)	0,96 (0,14; 6,68) p=0,97	-
Opuchnięcie twarzy	każdy	3/83 (3,6)	0/80 (0)	Peto OR=7,30 (0,75; 71,24) p=0,09	-
	3/4/5	0/80 (0)	0/80 (0)	-	-
Infekcje górnych dróg oddechowych	każdy	3/83 (3,6)	1/80 (1,3)	2,89 (0,31; 27,22) p=0,35	-
	3/4/5	0/80 (0)	0/80 (0)	-	-
Zapalenie stawów	każdy	2/83 (2,4)	2/80 (2,5)	0,96 (0,14; 6,68) p=0,97	-
	3/4/5	0/80 (0)	0/80 (0)	-	-
Pęcherze (bąble)	każdy	2/83 (2,4)	0/80 (0)	Peto OR=7,21 (0,45; 116,39) p=0,16	-
	3/4/5	0/80 (0)	0/80 (0)	-	-
Ból kości	każdy	2/83 (2,4)	2/80 (2,5)	0,96 (0,14; 6,68) p=0,97	-
	3/4/5	0/80 (0)	0/80 (0)	-	-
Zapalenie oskrzeli	każdy	2/83 (2,4)	1/80 (1,3)	1,93 (0,18; 20,84) p=0,59	-
	3/4/5	0/80 (0)	0/80 (0)	-	-
Zapalenie pęcherzyka żółciowego	każdy	2/83 (2,4)	0/80 (0)	Peto OR=7,21 (0,45; 116,39) p=0,16	-
	3/4/5	2/83 (2,4)	0/80 (0)	Peto OR=7,21 (0,45; 116,39) p=0,16	-
Odwodnienie	każdy	2/83 (2,4)	2/80 (2,5)	0,96 (0,14; 6,68) p=0,97	-
	3/4/5	0/80 (0)	0/80 (0)	-	-
Depresja	każdy	2/83 (2,4)	5/80 (6,3)	0,39 (0,08; 1,93) p=0,25	-
	3/4/5	0/80 (0)	0/80 (0)	-	-
Suchość oka	każdy	2/83 (2,4)	4/80 (5)	0,48 (0,09; 2,56) p=0,39	-
	3/4/5	0/80 (0)	0/80 (0)	-	-
Infekcje ucha	każdy	2/83 (2,4)	0/80 (0)	Peto OR=7,21 (0,45; 116,39) p=0,16	-
	3/4/5	0/80 (0)	0/80 (0)	-	-

Program lekowy: Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST)

Punkt końcowy	Stopień nasilenia	IMA n/N (%)	PLC n/N (%)	RR/Peto OR (95% CI), p	NNH (95% CI)
Ból w okolicy lędźwiowej	każdy	2/83 (2,4)	0/80 (0)	Peto OR=7,21 (0,45; 116,39) p=0,16	-
	3/4/5	0/80 (0)	0/80 (0)	-	-
Schorzenia żołądkowo-jelitowe	każdy	2/83 (2,4)	0/80 (0)	Peto OR=7,21 (0,45; 116,39) p=0,16	-
	3/4/5	0/80 (0)	0/80 (0)	-	-
Krwotok żołądkowo-jelitowy	każdy	2/83 (2,4)	0/80 (0)	Peto OR=7,21 (0,45; 116,39) p=0,16	-
	3/4/5	1/83 (1,2)	0/80 (0)	Peto OR=7,13 (0,14; 359,40) p=0,33	-
Choroba refluksowa przełyku	każdy	2/83 (2,4)	2/80 (2,5)	0,96 (0,14; 6,68) p=0,97	-
	3/4/5	0/80 (0)	0/80 (0)	-	-
Spadek poziomu hematokrytu	każdy	2/83 (2,4)	0/80 (0)	Peto OR=7,21 (0,45; 116,39) p=0,16	-
	3/4/5	0/80 (0)	0/80 (0)	-	-
Hiperkaliemia	każdy	2/83 (2,4)	3/80 (3,8)	0,64 (0,11; 3,74) p=0,62	-
	3/4/5	0/80 (0)	0/80 (0)	-	-
Hipofosfatemia	każdy	2/83 (2,4)	0/80 (0)	Peto OR=7,21 (0,45; 116,39) p=0,16	-
	3/4/5	1/83 (1,2)	0/80 (0)	Peto OR=7,13 (0,14; 359,40) p=0,33	-
Limfopenia	każdy	2/83 (2,4)	2/80 (2,5)	0,96 (0,14; 6,68) p=0,97	-
	3/4/5	0/80 (0)	1/80 (1,3)	Peto OR=0,13 (0,002; 6,57) p=0,31	-
Złe samopoczucie	każdy	2/83 (2,4)	0/80 (0)	Peto OR=7,21 (0,45; 116,39) p=0,16	-
	3/4/5	0/80 (0)	0/80 (0)	-	-
Owrzodzenie ust	każdy	2/83 (2,4)	1/80 (1,3)	1,93 (0,18; 20,84) p=0,59	-
	3/4/5	0/80 (0)	0/80 (0)	-	-
Słabość mięśni	każdy	2/83 (2,4)	3/80 (3,8)	0,64 (0,11; 3,74) p=0,62	-
	3/4/5	1/83 (1,2)	0/80 (0)	Peto OR=7,13 (0,14; 359,40) p=0,33	-
Ból szczęki	każdy	2/83 (2,4)	1/80 (1,3)	1,93 (0,18; 20,84) p=0,59	-
	3/4/5	0/80 (0)	1/80 (1,3)	Peto OR=0,13 (0,002; 6,57) p=0,31	-
Obwodowa neuropatia czuciowa	każdy	2/83 (2,4)	2/80 (2,5)	0,96 (0,14; 6,68) p=0,97	-
	3/4/5	0/80 (0)	0/80 (0)	-	-
Wysięk opłucnowy	każdy	2/83 (2,4)	0/80 (0)	Peto OR=7,21 (0,45; 116,39) p=0,16	-
	3/4/5	0/80 (0)	0/80 (0)	-	-
Częstomocz	każdy	2/83 (2,4)	4/80 (5)	0,48 (0,09; 2,56) p=0,39	-
	3/4/5	0/80 (0)	1/80 (1,3)	Peto OR=0,13 (0,002; 6,57) p=0,31	-
Krwotok odbytu	każdy	2/83 (2,4)	1/80 (1,3)	1,93 (0,18; 20,84) p=0,59	-
	3/4/5	0/80 (0)	0/80 (0)	-	-
Infekcje dróg oddechowych	każdy	2/83 (2,4)	0/80 (0)	Peto OR=7,21 (0,45; 116,39) p=0,16	-
	3/4/5	0/80 (0)	0/80 (0)	-	-
Zapalenie zatok	każdy	2/83 (2,4)	2/80 (2,5)	0,96 (0,14; 6,68) p=0,97	-
	3/4/5	0/80 (0)	0/80 (0)	-	-

Punkt końcowy	Stopień nasilenia	IMA n/N (%)	PLC n/N (%)	RR/Peto OR (95% CI), p	NNH (95% CI)
Senność	każdy	2/83 (2,4)	0/80 (0)	Peto OR=7,21 (0,45; 116,39) p=0,16	-
	3/4/5	0/80 (0)	0/80 (0)	-	-
Uczucie dyskomfortu w żołądku	każdy	2/83 (2,4)	1/80 (1,3)	1,93 (0,18; 20,84) p=0,59	-
	3/4/5	0/80 (0)	0/80 (0)	-	-
Omdlenia	każdy	2/83 (2,4)	0/80 (0)	Peto OR=7,21 (0,45; 116,39) p=0,16	-
	3/4/5	2/83 (2,4)	0/80 (0)	Peto OR=7,21 (0,45; 116,39) p=0,16	-

W kolejnej tabeli przedstawiono wyniki tego samego badania ACOSOG Z9001 dla populacji ogólnej, bez podziału na ryzyko nawrotu choroby, w zależności od stopnia nasilenia objawów niepożądanych. W analizie wnioskodawcy nie porównywano częstości występowania zdarzeń w stopniu 1 i 2, co argumentowano brakiem wpływu tych zdarzeń na modyfikację leczenia imatynibem. Wykazano, że zdarzenia niepożądane w stopniu 3 i wyższym istotnie statystycznie częściej występujące w grupie IMA niż w grupie placebo dotyczyły: **neutropenii, zapalenia skóry, biegunki, podwyższonego poziomu ALT i AST, obrzęku okołoczołowego oraz złuszczającej się wysypki.**

Tabela 26. Wyniki badania ACOSOG Z9001 – zdarzenia niepożądane u chorych ogółem leczonych IMA przez 12 miesięcy vs chorych otrzymujących placebo w okresie obserwacji równym medianie 19,7 miesiąca

Punkt końcowy	Stopień nasilenia	IMA n/N (%)	PLC n/N (%)	RR/Peto OR (95% CI), p	NNH (95% CI)
Zdarzenia niepożądane ogółem	1	81/337 (24)	101/345 (29)	0,82 (0,64; 1,06) p=0,12	-
	2	148/337 (44)	150/345 (43)	1,01 (0,85; 1,20) p=0,91	-
	1/2	229/337 (68)	251/345 (73)	0,93 (0,85; 1,03) p=0,17	-
	3	86/337 (26)	56/345 (16)	1,57 (1,16; 2,12) p=0,003	11 (7; 32)
	4	15/337 (4)	7/345 (2)	2,19 (0,91; 5,31) p=0,08	-
	3/4	104/337 (31)	63/345 (18)	1,69 (1,28; 2,22) p=0,0002	8 (6; 17)
	5	3/337 (1)	0/345 (0)	7,61 (0,79; 73,43) p=0,08	-
Neutropenia	1	23/337 (6)	11/345 (3)	-	-
	2	26/337 (7)	8/345 (2)	-	-
	3	7/337 (2)	3/345 (<1)	2,39 (0,68; 8,43) p>0,05	-
	4	5/337 (1)	1/345 (<1)	5,12 (0,60; 43,58) p=0,13	-
	każdy	54/337 (16)	21/345 (6,1)	2,63 (1,63; 4,26) p<0,0001	11 (7; 19)
	≥3	11/337 (3,3)	3/345 (0,9)	3,75 (1,06; 13,34) p=0,041	42 (21; 331)
Zmęczenie	1	117/337 (33)	134/345 (39)	-	-
	2	20/337 (5)	51/345 (15)	-	-
	3	5/337 (1)	4/345 (1)	1,28 (0,35; 4,72) p=0,71	-
	4	2/337 (<1)	0/345 (0)	Peto OR=7,59 (0,47; 121,60) p=0,15	-
	każdy	192/337 (57)	141/345 (40,9)	1,39 (1,19; 1,63) p<0,0001	7 (5; 12)
	≥3	7/337 (2,1)	4/345 (1,2)	1,79 (0,53; 6,06) p=0,35	-
Zapalenie skóry	1	54/337 (15)	75/345 (22)	-	-
	2	15/337 (4)	32/345 (9)	-	-
	3	11/337 (3)	0/345 (0)	Peto OR=7,80 (2,37; 25,65) p=0,0007	31 (18; 55)
	4	0/337 (0)	0/345 (0)	-	-
Ból brzucha	1	61/337 (17)	64/345 (18)	-	-
	2	25/337 (7)	10/345 (2)	-	-

Program lekowy: Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST)

Punkt końcowy	Stopień nasilenia	IMA n/N (%)	PLC n/N (%)	RR/Peto OR (95% CI), p	NNH (95% CI)
	3	12/337 (3)	6/345 (1)	2,05 (0,78; 5,39) p=0,15	-
	4	0/337 (0)	0/345 (0)	-	-
	każdy	71/337 (21,1)	77/345 (22,3)	0,94 (0,71; 1,26) p=0,69	-
	≥3	10/337 (3)	5/345 (1,4)	2,05 (0,71; 5,93) p=0,19	-
Nudności	1	78/337 (22)	144/345 (42)	-	-
	2	14/337 (4)	27/345 (8)	-	-
	3	8/337 (2)	4/345 (1)	2,05 (0,62; 6,74) p=0,24	-
	4	0/337 (0)	0/345 (0)	-	-
	każdy	179/337 (53,1)	96/345 (27,8)	1,91 (1,57; 2,33) p<0,0001	4 (4; 6)
	≥3	8/337 (2,4)	4/345 (1,2)	2,05 (0,62; 6,74) p=0,24	-
Wymioty	1	37/337 (10)	60/345 (17)	-	-
	2	9/337 (2)	18/345 (5)	-	-
	3	8/337 (2)	2/345 (<1)	4,09 (0,88; 19,14) p=0,07	-
	4	0/337 (0)	0/345 (0)	-	-
	każdy	86/337 (25,5)	48/345 (13,9)	1,83 (1,33; 2,52) p=0,0002	9 (6; 18)
	≥3	8/337 (2,4)	2/345 (0,6)	4,09 (0,88; 19,14) p=0,07	-
Biegunka	1	79/337 (22)	147/345 (43)	-	-
	2	17/337 (4)	42/345 (12)	-	-
	3	10/337 (2)	5/345 (1)	2,05 (0,71; 5,93) p=0,19	-
	4	0/337 (0)	0/345 (0)	-	-
	każdy	200/337 (59,3)	10/345 (3)	20,47 (11,05; 37,95) p<0,0001	2 (2; 2)
	≥3	99/337 (29,3)	5/345 (1,4)	20,27 (8,36; 49,15) p<0,0001	4 (4; 5)
Podniesienie poziomu ALT	1	38/337 (11)	42/345 (12)	-	-
	2	9/337 (2)	6/345 (1)	-	-
	3	7/337 (2)	0/345 (0)	Peto OR=7,70 (1,74; 34,12) p=0,007	49 (24; 104)
	4	2/337 (<1)	0/345 (0)	Peto OR=7,59 (0,47; 121,60) p=0,15	-
	każdy	56/337 (16,6)	45/345 (13)	1,27 (0,89; 1,83) p=0,19	-
	≥3	9/337 (2,7)	0/345 (0)	Peto OR=7,75 (2,08; 28,85) p=0,002	38 (21; 71)
Podniesienie poziomu AST	1	31/337 (9)	27/345 (7)	-	-
	2	4/337 (1)	3/345 (<1)	-	-
	3	4/337 (1)	0/345 (0)	Peto OR=7,63 (1,07; 54,44) p=0,042	85 (34; 1290)
	4	3/337 (<1)	0/345 (0)	Peto OR=7,61 (0,79; 73,43) p=0,08	-
	każdy	41/337 (12,2)	26/345 (7,5)	1,61(1,01; 2,58) p=0,045	22 (11; 619)
	≥3	7/337 (2,1)	0/345 (0)	Peto OR=7,70 (1,74; 34,12) p=0,007	49 (24; 104)
Obrzęk	1	220/337 (65)	96/345 (28)	-	-
	2	32/337 (9)	5/345 (1)	-	-
	3	7/337 (2)	1/345 (<1)	7,17 (0,89; 57,93) p=0,065	-

Punkt końcowy	Stopień nasilenia	IMA n/N (%)	PLC n/N (%)	RR/Peto OR (95% CI), p	NNH (95% CI)
	4	0/337 (0)	0/345 (0)	-	-
	każdy	90/337 (26,7)	51/345 (14,8)	1,81 (1,33; 2,46) p=0,0002	9 (6; 17)
	≥3	1/337 (0,3)	0/345 (0)	Peto OR=7,57 (0,15; 381,43) p=0,31	-
Hiperglikemia	1	27/337 (8)	34/345 (9)	-	-
	2	9/337 (2)	6/345 (1)	-	-
	3	2/337 (<1)	7/345 (2)	0,29 (0,06; 1,40) p=0,12	-
	4	0/337 (0)	0/345 (0)	-	-
	każdy	33/337 (9,8)	38/345 (11,3)	0,89 (0,57; 1,38) p=0,60	-
	≥3	2/337 (0,6)	6/345 (1,7)	0,34 (0,07; 1,68) p=0,19	-
Hipokaliemia	1	28/337 (8)	9/345 (2)	-	-
	2	0/337 (0)	1/345 (<1)	-	-
	3	4/337 (1)	3/345 (<1)	1,36 (0,31; 6,05) p=0,68	-
	4	0/337 (0)	0/345 (0)	-	-
	każdy	24/337 (7,1)	7/345 (2,0)	3,51 (1,53; 8,04) p=0,003	20 (12; 49)
	≥3	3/337 (0,9)	2/345 (0,6)	1,54 (0,26; 9,13) p=0,64	-
Omdlenia	1	1/337 (<1)	1/345 (<1)	-	-
	2	0/337 (0)	0/345 (0)	-	-
	3	4/337 (1)	0/345 (0)	Peto OR=7,63 (1,07; 54,44) p=0,042	85 (34; 1290)
	4	0/337 (0)	0/345 (0)	-	-
Duszność	1	13/337 (3)	16/345 (4)	-	-
	2	1/337 (1)	5/345 (1)	-	-
	3	4/337 (1)	2/345 (<1)	2,05 (0,38; 11,10) p=0,41	-
	4	0/337 (0)	0/345 (0)	-	-
Obrzęk okołoczołowy	każdy	159/337 (47,2)	50/345 (14,5)	3,26 (2,46; 4,31) p<0,0001	4 (3; 4)
	≥3	4/337 (1,2)	0/345 (0)	Peto OR=7,63 (1,07; 54,44) p=0,042	85 (34; 1290)
Anemia	każdy	158/337 (46,9)	93/345 (27)	1,74 (1,41; 2,14) p<0,0001	6 (4; 8)
	≥3	2/337 (0,6)	0/345 (0)	Peto OR=7,59 (0,47; 121,60) p=0,15	-
Złuszczająca się wysypka	każdy	88/337 (26,1)	44/345 (12,8)	2,05 (1,47; 2,85) p<0,0001	8 (6; 14)
	≥3	9/337 (2,7)	0/345 (0)	Peto OR=7,75 (2,08; 28,85) p=0,002	38 (21; 71)
Ból głowy	każdy	65/337 (19,3)	70/345 (20,3)	0,95 (0,70; 1,29) p=0,74	-
	≥3	2/337 (0,6)	0/345 (0)	Peto OR=7,59 (0,47; 121,60) p=0,15	-
Dyspepsja	każdy	58/337 (17,2)	45/345 (13)	1,32 (0,92; 1,89) p=0,13	-
	≥3	3/337 (0,9)	0/345 (0)	Peto OR=7,61 (0,79; 73,43) p=0,08	-
Jadłowstręt	każdy	57/337 (16,9)	30/345 (8,7)	1,95 (1,28; 2,95) p=0,002	13 (8; 31)
	≥3	1/337 (0,3)	0/345 (0)	Peto OR=7,57 (0,15; 381,43) p=0,31	-
Zwiększenie masy ciała	każdy	57/337 (16,9)	40/345 (11,6)	1,46 (1,00; 2,12) p=0,045	19 (10; 1362)

Punkt końcowy	Stopień nasilenia	IMA n/N (%)	PLC n/N (%)	RR/Peto OR (95% CI), p	NNH (95% CI)
	≥3	1/337 (0,3)	0/345 (0)	Peto OR=7,57 (0,15; 381,43) p=0,31	-
Skurcze mięśni	każdy	55/337 (16,3)	11/345 (3,3)	5,12 (2,73; 9,61) p<0,0001	8 (6; 12)
	≥3	0/337 (0)	0/345 (0)	-	-
Ból stawów	każdy	51/337 (15,1)	50/345 (14,5)	1,04 (0,73; 1,50) p=0,81	-
	≥3	0/337 (0)	1/345 (0,3)	Peto OR=0,14 (0,003; 6,98) p=0,32	-
Leukopenia	każdy	49/337 (14,5)	15/345 (4,3)	3,34 (1,91; 5,85) p<0,0001	10 (7; 17)
	≥3	2/337 (0,6)	1/345 (0,3)	2,05 (0,19; 22,47) p=0,56	-
Zaparcia	każdy	43/337 (12,8)	61/345 (17,7)	0,72 (0,50; 1,03) p=0,08	-
	≥3	0/337 (0)	1/345 (0,3)	Peto OR=0,14 (0,003; 6,98) p=0,32	-
Zawroty głowy	każdy	42/337 (12,5)	37/345 (10,7)	1,16 (0,77; 1,76) p=0,48	-
	≥3	0/337 (0)	1/345 (0,3)	Peto OR=0,14 (0,003; 6,98) p=0,32	-
Ból mięśni	każdy	41/337 (12,2)	40/345 (11,6)	1,05 (0,70; 1,58) p=0,82	-
	≥3	0/337 (0)	1/345 (0,3)	Peto OR=0,14 (0,003; 6,98) p=0,32	-
Podniesienie poziomu kreatyniny we krwi	każdy	39/337 (11,6)	20/345 (5,8)	2,00 (1,19; 3,35) p=0,009	18 (10; 63)
	≥3	0/337 (0)	1/345 (0,3)	Peto OR=0,14 (0,003; 6,98) p=0,32	-
Kaszel	każdy	37/337 (11)	39/345 (11,3)	0,97 (0,64; 1,48) p=0,89	-
	≥3	0/337 (0)	0/345 (0)	-	-
Świąd	każdy	37/337 (11)	27/345 (7,8)	1,40 (0,87; 2,25) p=0,16	-
	≥3	3/337 (0,9)	0/345 (0)	Peto OR=7,61 (0,79; 73,43) p=0,08	-
Zmniejszenie masy ciała	każdy	34/337 (10,1)	18/345 (5,2)	1,93 (1,11; 3,36) p=0,019	21 (12; 110)
	≥3	0/337 (0)	0/345 (0)	-	-
Bezsenna	każdy	33/337 (9,8)	25/345 (7,2)	1,35 (0,82; 2,22) p=0,24	-
	≥3	3/337 (0,9)	0/345 (0)	Peto OR=7,61 (0,79; 73,43) p=0,08	-
Nasilone łzawienie	każdy	33/337 (9,8)	13/345 (3,8)	2,60 (1,39; 4,85) p=0,003	17 (10; 43)
	≥3	0/337 (0)	0/345 (0)	-	-
Łysienie	każdy	32/337 (9,5)	23/345 (6,7)	1,42 (0,85; 2,38) p=0,18	-
	≥3	0/337 (0)	0/345 (0)	-	-
Wzdęcia	każdy	30/337 (8,9)	33/345 (9,6)	0,93 (0,58; 1,49) p=0,77	-
	≥3	0/337 (0)	0/345 (0)	-	-
Wysypka	każdy	30/337 (8,9)	18/345 (5,2)	1,71 (0,97; 3,00) p=0,06	-
	≥3	3/337 (0,9)	0/345 (0)	Peto OR=7,61 (0,79; 73,43) p=0,08	-
Rozdęcie brzucha	każdy	25/337 (7,4)	22/345 (6,4)	1,16 (0,67; 2,02) p=0,59	-
	≥3	1/337 (0,3)	1/345 (0,3)	1,02 (0,06; 16,30) p=0,99	-
Ból pleców	każdy	25/337 (7,4)	28/345 (8,1)	0,91 (0,54; 1,53) p=0,73	-
	≥3	2/337 (0,6)	0/345 (0)	Peto OR=7,59 (0,47; 121,60) p=0,15	-
Ból w kończynach	każdy	25/337 (7,4)	25/345 (7,2)	1,02 (0,60; 1,75) p=0,93	-

Punkt końcowy	Stopień nasilenia	IMA n/N (%)	PLC n/N (%)	RR/Peto OR (95% CI), p	NNH (95% CI)
	≥3	1/337 (0,3)	0/345 (0)	Peto OR=7,57 (0,15; 381,43) p=0,31	-
Depresja	każdy	23/337 (6,8)	22/345 (6,4)	1,07 (0,61; 1,88) p=0,81	-
	≥3	3/337 (0,9)	2/345 (0,6)	1,54 (0,26; 9,13) p=0,64	-
Obrzęk twarzy	każdy	23/337 (6,8)	4/345 (1,2)	5,89 (2,06; 16,84) p=0,001	18 (12; 34)
	≥3	1/337 (0,3)	0/345 (0)	Peto OR=7,57 (0,15; 381,43) p=0,31	-
Podwyższenie poziomu a kalicznej fosfatazy	każdy	22/337 (6,5)	26/345 (7,5)	0,87 (0,50; 1,50) p=0,61	-
	≥3	0/337 (0)	0/345 (0)	-	-
Suchość skóry	każdy	22/337 (6,5)	18/345 (5,2)	1,25 (0,68; 2,29) p=0,47	-
	≥3	0/337 (0)	0/345 (0)	-	-
Zaburzenia percepcji smakowej	każdy	22/337 (6,5)	10/345 (2,9)	2,25 (1,08; 4,68) p=0,03	28 (15; 210)
	≥3	0/337 (0)	0/345 (0)	-	-
Ból górnej części brzucha	każdy	21/337 (6,2)	22/345 (6,4)	0,98 (0,55; 1,74) p=0,94	-
	≥3	1/337 (0,3)	0/345 (0)	Peto OR=7,57 (0,15; 381,43) p=0,31	-
Neuropatia obwodowa	każdy	20/337 (5,9)	22/345 (6,4)	0,93 (0,52; 1,67) p=0,81	-
	≥3	0/337 (0)	0/345 (0)	-	-
Hipokalcemia	każdy	19/337 (5,6)	6/345 (1,7)	3,24 (1,31; 8,02) p=0,011	26 (15; 87)
	≥3	1/337 (0,3)	0/345 (0)	Peto OR=7,57 (0,15; 381,43) p=0,31	-
Leukopenia	każdy	17/337 (5)	9/345 (2,6)	1,93 (0,87; 4,28) p=0,10	-
	≥3	1/337 (0,3)	0/345 (0)	Peto OR=7,57 (0,15; 381,43) p=0,31	-
Trombocytopenia	każdy	17/337 (5)	12/345 (3,5)	1,45 (0,70; 2,99) p=0,31	-
	≥3	0/337 (0)	0/345 (0)	-	-
Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej	każdy	17/337 (5)	6/345 (1,7)	2,90 (1,16; 7,27) p=0,023	31 (16; 157)
	≥3	2/337 (0,6)	0/345 (0)	Peto OR=7,59 (0,47; 121,60) p=0,15	-
Infekcja górnych dróg oddechowych	każdy	17/337 (5)	12/345 (3,5)	1,45 (0,70; 2,99) p=0,31	-
	≥3	0/337 (0)	0/345 (0)	-	-
Zaburzenia widzenia	każdy	17/337 (5)	8/345 (2,3)	2,18 (0,95; 4,97) p=0,07	-
	≥3	0/337 (0)	0/345 (0)	-	-
Działania niepożądane wymagające przerwania leczenia		52/337 (15)	10/345 (3)	5,32 (2,75; 10,30) p<0,0001	8 (6;12)

Na podstawie wyników randomizowanego badania SSG XVIII AIG stwierdzono, że w grupie chorych stosujących IMA przez 36 miesięcy względem terapii IMA przez 12 miesięcy istotnie statystycznie częściej występowały następujące zdarzenia niepożądane ogółem w medianie czasu obserwacji równej 54 miesiące: **zdarzenia niepożądane w stopniu 3 i 4, obrzęk okołoczodołowy, podniesiony poziom kreatyniny, podniesiony poziom dehydrogenazy mleczanowej, biegunka, leukopenia, skurcze mięśni.**

Wyniki szczegółowe tego porównania przeprowadzonego w analizie wnioskodawcy prezentuje tabela poniżej.

Tabela 27. Wyniki badania SSG XVIII AIG – zdarzenia niepożądane u chorych leczonych IMA przez 12 miesięcy vs chorych leczonych IMA przez 36 miesięcy w okresie obserwacji równym medianie 54 miesięcy

Punkt końcowy	Stopień nasilenia	IMA 36 msc n/N (%)	IMA 12 msc n/N (%)	RR/Peto OR (95% CI), p	NNH (95% CI)
Zdarzenia niepożądane	każdy	198/198 (100,0)	192/194 (99,0)	1,01 (0,99; 1,04) p=0,24 p>0,05**	-
	3/4	65/198 (32,8)	39/194 (20,1)	1,63 (1,16; 2,31) p=0,006 p<0,05**	8 (5; 25)
Zdarzenia sercowe		4/198 (2)	8/194 (4)	0,49 (0,16; 1,50) p=0,26 p>0,05**	-
Inny nowotwór		13/198 (7)	14/194 (7)	0,33 (0,00; 3,75) p=0,84 p>0,05**	-
Zgon prawdopodobnie związany z zastosowanym leczeniem		0/198 (0)	1*/194 (1)	Peto OR=0,13 (0,003; 6,68) p=0,49 p>0,05**	-
Przerwanie terapii imatynibem niespowodowane nawrotem choroby		51/198 (26)	25/194 (13)	2,00 (1,30; 3,09) p=0,001 p<0,05**	8 (5; 20)
Anemia	każdy	159/198 (80,3)	140/194 (72,2)	1,11 (1,00; 1,25) p=0,08 p>0,05**	-
	3/4	1/198 (0,5)	1/194 (0,5)	0,98 (0,11; 9,35) p>0,99 p>0,05**	-
Obrzęk okołoczołowy	każdy	147/198 (74,2)	115/194 (59,3)	1,25 (1,09; 1,45) p=0,002 p<0,05**	7 (5; 18)
	3/4	2/198 (1,0)	1/194 (0,5)	1,96 (0,26; 14,89) p>0,99 p>0,05**	-
Podniesiony poziom kreatyniny we krwi	każdy	88/198 (44,4)	59/194 (30,4)	1,46 (1,13; 1,91) p=0,005 p<0,05**	8 (5; 23)
	3/4	0/198 (0)	0/194 (0)	-	-
Podniesiony poziom dehydrogenazy mleczanowej	każdy	119/198 (60,1)	84/194 (43,3)	1,34 (1,14; 1,70) p=0,001 p<0,05**	6 (4; 9)
	3/4	0/198 (0)	0/194 (0)	-	-
Zmęczenie	każdy	96/198 (48,5)	94/194 (48,5)	1,00 (0,82; 1,23) p>0,99 p>0,05**	-
	3/4	1/198 (0,5)	2/194 (1,0)	0,49 (0,07; 3,71) p=0,62 p>0,05**	-
Nudności	każdy	101/198 (51,0)	87/194 (44,8)	1,14 (0,93; 1,40) p=0,23 p>0,05**	-
	3/4	1/198 (0,5)	3/194 (1,5)	0,33 (0,05; 2,26) p=0,37 p>0,05**	-
Biegunka	każdy	107/198 (54,0)	85/194 (43,8)	1,23 (1,01; 1,52) p=0,04 p<0,05**	10 (6; 317)
	3/4	4/198 (2,0)	1/194 (0,5)	3,92 (0,60; 25,96) p=0,37 p>0,05**	-
Leukopenia	każdy	93/198 (47,0)	67/194 (34,5)	1,36 (1,07; 1,74) p=0,014 p<0,05**	9 (5; 38)
	3/4	6/198 (3,0)	4/194 (2,1)	1,47 (0,45; 4,79) p=0,75 p>0,05**	-
Obrzęk nóg	każdy	81/198 (40,9)	64/194 (33,0)	1,24 (0,96; 1,61) p=0,12 p>0,05**	-
	3/4	2/198 (1,0)	1/194 (0,5)	1,96 (0,26; 14,89) p>0,99 p>0,05**	-

Punkt końcowy	Stopień nasilenia	IMA 36 msc n/N (%)	IMA 12 msc n/N (%)	RR/Peto OR (95% CI), p	NNH (95% CI)
Skurcze mięśni	każdy	97/198 (49,0)	60/194 (30,9)	1,58 (1,23; 2,05) p<0,001 p<0,05**	6 (4; 12)
	3/4	2/198 (1,0)	1/194 (0,5)	1,96 (0,26; 14,89) p=1,00 p>0,05**	-

*zgon z powodu uszkodzenia płuc

**obliczenia wnioskodawcy

W badaniach obserwacyjnych włączonych do analizy wnioskodawcy profil bezpieczeństwa raportowany był tylko dla grupy leczonej adjuwantowo IMA. Okres leczenia IMA był różny w poszczególnych badaniach i wynosił 12 miesięcy w badaniach *DeMatteo 2005*, *Zhan 2006*, *Zhan 2007*, *Nishida 2009*, 24 miesiące w badaniu *Kang 2009*, *Kang 2009a*, 36 miesięcy (mediana 20 miesięcy) w badaniu *Li 2011* oraz mediana 33,8 miesięcy *Jiang 2011*.

Wyniki badań obserwacyjnych dla raportowanych objawów niepożądanych w stopniu 3 i wyższym grupie chorych leczonych IMA przedstawia tabela poniżej.

Stwierdzono, że najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi (ok. 40% chorych) podczas leczenia IMA były zdarzenia w każdym stopniu nasilenia dotyczące: neutropenii, obrzeków (w tym obrzek powiek i okołoczołowy), zmęczenia, nudności, biegunki, wysypki oraz leukopenii.

Tabela 28. Wyniki badań obserwacyjnych – zdarzenia niepożądane u chorych leczonych IMA

Punkt końcowy	Stopień nasilenia	Badanie	Okres obserwacji	IMA n/N (%)
Zdarzenia niepożądane ogółem	każdy	<i>Nishida 2009</i>	109 tygodni (0; 150)	64/64 (100)
	4/5	<i>DeMatteo 2005</i>	nie podano	0/106 (0)
	4	<i>Kang 2009</i>	27,7 miesięcy	0/47 (0)
	3/4	<i>Nishida 2009</i>	109 tygodni (0-150)	19/64 (30)
	3	<i>DeMatteo 2005</i>	nie podano	19/106 (17)
	nie podano	<i>Zhan 2006</i>	nie podano	33/57 (57,9)
	nie podano	<i>Zhan 2007</i>	nie podano	23/51 (44,4)
Ciężkie zdarzenia niepożądane	każdy	<i>Nishida 2009</i>	109 tygodni (0-150)	14/64 (21,9)
	nie podano	<i>Zhan 2006</i>	nie podano	0/57 (0)
Działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem w ocenie badaczy	nie podano	<i>Zhan 2006</i>	nie podano	29/57 (50,9)
Neutropenia	każdy	<i>Nishida 2009</i>	109 tygodni (0; 150)	26/64 (40,6)
	każdy	<i>Nishida 2009</i>	109 tygodni (0; 150)	24/64 (38)
	3/4	<i>Nishida 2009</i>	109 tygodni (0; 150)	9/64 (14,1)
	3/4	<i>Nishida 2009</i>	109 tygodni (0; 150)	8/64 (13)
	3/4	<i>Kang 2009a</i>	26,9 miesięcy	13/47 (27,7)
	3	<i>DeMatteo 2005</i>	nie podano	2/106 (2)
	3	<i>Kang 2009</i>	27,7 miesięcy	11/47 (23)
Zapalenie skóry	3	<i>DeMatteo 2005</i>	nie podano	2/106 (2)
Podniesienie poziomu ALT	3	<i>DeMatteo 2005</i>	nie podano	2/106 (2)

Program lekowy: Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST)

Punkt końcowy	Stopień nasilenia	Badanie	Okres obserwacji	IMA n/N (%)
Obrzęk	każdy	<i>DeMatteo 2005</i>	nie podano	58/106 (55)
	3/4	<i>Jiang 2011</i>	44 miesiące (12; 101)	3/35 (8,6)
	3/4	<i>Li 2011</i>	45 miesięcy (43,1; 46,9)	0/56 (0)
	1/2	<i>Jiang 2011</i>	44 miesiące (12; 101)	25/35 (71,4)
	1/2	<i>Li 2011</i>	45 miesięcy (43,1; 46,9)	48/56 (86)
Obrzęk powieki	każdy	<i>Nishida 2009</i>	109 tygodni (0; 150)	31/64 (48,4)
	każdy	<i>Nishida 2009</i>	109 tygodni (0; 150)	28/64 (44)
	3/4	<i>Nishida 2009</i>	109 tygodni (0; 150)	0/64 (0)
Obrzęk okołoczołowy	każdy	<i>Nishida 2009</i>	109 tygodni (0; 150)	24/64 (37,5)
	3/4	<i>Nishida 2009</i>	109 tygodni (0; 150)	0/64 (0)
Obrzęk twarzy	każdy	<i>Nishida 2009</i>	109 tygodni (0; 150)	23/64 (35,9)
	3/4	<i>Nishida 2009</i>	109 tygodni (0; 150)	0/64 (0)
Zmęczenie	każdy	<i>DeMatteo 2005</i>	nie podano	46/106 (43)
	3/4	<i>Li 2011</i>	45 miesięcy (43,1; 46,9)	1/56 (2)
	3/4	<i>Jiang 2011</i>	44 miesiące (12; 101)	3/35 (8,6)
	1/2	<i>Li 2011</i>	45 miesięcy (43,1; 46,9)	12/56 (21)
	1/2	<i>Jiang 2011</i>	44 miesiące (12; 101)	12/35 (34,2)
Nudności	każdy	<i>DeMatteo 2005</i>	nie podano	45/106 (42)
	każdy	<i>Nishida 2009</i>	109 tygodni (0; 150)	25/64 (39,1)
	3/4	<i>Nishida 2009</i>	109 tygodni (0; 150)	1/64 (1,6)
	3/4	<i>Jiang 2011</i>	44 miesiące (12; 101)	1/35 (2,9)
	3/4	<i>Li 2011</i>	45 miesięcy (43,1; 46,9)	0/56 (0)
	1/2	<i>Jiang 2011</i>	44 miesiące (12; 101)	13/35 (37,1)
	1/2	<i>Li 2011</i>	45 miesięcy (43,1; 46,9)	8 (14)
Biegunka	każdy	<i>DeMatteo 2005</i>	nie podano	45/106 (42)
	każdy	<i>Nishida 2009</i>	109 tygodni (0; 150)	21/64 (32,8)
	3/4	<i>Nishida 2009</i>	109 tygodni (0; 150)	1/64 (1,6)
	3/4	<i>Li 2011</i>	45 miesięcy (43,1; 46,9)	0/56 (0)
	3/4	<i>Jiang 2011</i>	44 miesiące (12; 101)	1/35 (2,9)
	3	<i>Kang 2009</i>	27,7 miesięcy	1/47 (2,1)
	1/2	<i>Li 2011</i>	45 miesięcy (43,1; 46,9)	4/56 (7)

Program lekowy: Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST)

Punkt końcowy	Stopień nasilenia	Badanie	Okres obserwacji	IMA n/N (%)
	1/2	<i>Jiang 2011</i>	44 miesiące (12; 101)	9/35 (25,7)
Zapalenie skóry	każdy	<i>DeMatteo 2005</i>	nie podano	29/106 (27)
Wysypka	każdy	<i>Nishida 2009</i>	109 tygodni (0; 150)	24/64 (37,5)
	3/4	<i>Kang 2009a</i>	26,9 miesięcy	4/47 (8,5)
	3/4	<i>Li 2011</i>	45 miesięcy (43,1; 46,9)	2/56 (4)
	3/4	<i>Jiang 2011</i>	44 miesiące (12; 101)	1/35 (2,9)
	3/4	<i>Nishida 2009</i>	109 tygodni (0; 150)	2/64 (3,1)
	3	<i>Kang 2009</i>	27,7 miesięcy	4/47 (8,3)
	1/2	<i>Li 2011</i>	45 miesięcy (43,1; 46,9)	15/56 (27)
	1/2	<i>Jiang 2011</i>	44 miesiące (12; 101)	8/35 (22,9)
Świąd	3/4	<i>Kang 2009a</i>	26,9 miesięcy	1/47 (2,1)
	3	<i>Kang 2009</i>	27,7 miesięcy	1/47 (2,1)
Zaparcia	3/4	<i>Kang 2009a</i>	26,9 miesięcy	2/47 (4,3)
Jadłowstręt	3/4	<i>Kang 2009a</i>	26,9 miesięcy	1/47 (2,1)
	3/4	<i>Li 2011</i>	45 miesięcy (43,1; 46,9)	0/56 (0)
	1/2	<i>Li 2011</i>	45 miesięcy (43,1; 46,9)	4/56 (7)
Wymioty	3/4	<i>Kang 2009a</i>	26,9 miesięcy	1/47 (2,1)
	3/4	<i>Jiang 2011</i>	44 miesiące (12; 101)	1/35 (2,9)
	1/2	<i>Jiang 2011</i>	44 miesiące (12; 101)	5/35 (14,3)
Gorączka neutropeniczna	każdy	<i>Kang 2009a</i>	26,9 miesięcy	0/47 (0)
Granulocytopenia	3/4	<i>Li 2011</i>	45 miesięcy (43,1; 46,9)	3/56 (5)
	1/2	<i>Li 2011</i>	45 miesięcy (43,1; 46,9)	19/56 (34)
Anemia	3/4	<i>Li 2011</i>	45 miesięcy (43,1; 46,9)	0/56 (0)
	3/4	<i>Jiang 2011</i>	44 miesiące (12; 101)	2/35 (5,7)
	1/2	<i>Li 2011</i>	45 miesięcy (43,1; 46,9)	3/56 (5)
	1/2	<i>Jiang 2011</i>	44 miesiące (12; 101)	10/35 (28,6)
Trombocytopenia	3/4	<i>Li 2011</i>	45 miesięcy (43,1; 46,9)	0/56 (0)
	3/4	<i>Jiang 2011</i>	44 miesiące (12; 101)	1/35 (2,9)
	1/2	<i>Li 2011</i>	45 miesięcy (43,1; 46,9)	2/56 (4)
	1/2	<i>Jiang 2011</i>	44 miesiące (12; 101)	5/35 (14,3)
Podniesienie poziomu aminotransferazy alaninowej	3/4	<i>Li 2011</i>	45 miesięcy (43,1; 46,9)	1/56 (2)
	1/2	<i>Li 2011</i>	45 miesięcy (43,1; 46,9)	2/56 (4)

Punkt końcowy	Stopień nasilenia	Badanie	Okres obserwacji	IMA n/N (%)
Niedociśnienie	3/4	<i>Li 2011</i>	45 miesięcy (43,1; 46,9)	0/56 (0)
	1/2	<i>Li 2011</i>	45 miesięcy (43,1; 46,9)	2/56 (4)
Hipoglikemia	3/4	<i>Li 2011</i>	45 miesięcy (43,1; 46,9)	0/56 (0)
	1/2	<i>Li 2011</i>	45 miesięcy (43,1; 46,9)	1/56 (2)
Leukopenia	każdy	<i>Nishida 2009</i>	109 tygodni (0; 150)	25/64 (39,1)
	3/4	<i>Nishida 2009</i>	109 tygodni (0; 150)	3/64 (4,7)
	3/4	<i>Jiang 2011</i>	44 miesiące (12; 101)	3/35 (8,6)
	1/2	<i>Jiang 2011</i>	44 miesiące (12; 101)	11/35 (31,4)
Złe samopoczucie	każdy	<i>Nishida 2009</i>	109 tygodni (0; 150)	20/64 (31,3)
	3/4	<i>Nishida 2009</i>	109 tygodni (0; 150)	1/64 (1,6)
Skurcze mięśni	każdy	<i>Nishida 2009</i>	109 tygodni (0; 150)	16/64 (25)
	3/4	<i>Nishida 2009</i>	109 tygodni (0; 150)	0/64 (0)
Hipofosfatemia	3/4	<i>Nishida 2009</i>	109 tygodni (0; 150)	4/64 (6)

3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

W analizie wnioskodawcy przeprowadzono ocenę bezpieczeństwa stosowania imatynibu na podstawie informacji opublikowanych przez instytucje URPL, EMA, FDA oraz Health Canada (na podstawie informacji przedstawionych przez podmiot odpowiedzialny).

Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych (URPL)

Nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania imatynibu.

European Medicines Agency (EMA)

Informacje przedstawiane w raporcie oceniającym przez EMA, dotyczyły wyników badań klinicznych, w których wyniki przedstawione zostały w powyższym rozdziale (3.3.3 Wyniki analizy bezpieczeństwa).

Źródło: EMA 2009

Food and Drug Administration (FDA)

Zagrożenia oraz przeciwwskazania do stosowania imatynibu przedstawiane w dokumentach FDA 2008, 2011 (opracowane na podstawie danych producenta oraz badań klinicznych), obejmowały poniższe ostrzeżenia:

- może powodować **obrzęki** i ciężkie **zatrzymanie płynów** w organizmie – należy regularnie monitorować wagę pacjentów, a w przypadku nagłego przybrania na wadze należy przerwać leczenie i zastosować diuretyki;
- zastosowanie produktu leczniczego Glivec jest związane z ryzykiem wystąpienia **anemii, neutropenii, i trombocytopenii** – należy zmniejszyć dawkę leku lub przerwać leczenie; zaleca się przeprowadzanie badań morfologicznych co tydzień w czasie pierwszego miesiąca terapii, co 2 tygodnie w drugim miesiącu i cyklicznie w kolejnych miesiącach;
- w czasie leczenia IMA raportowano przypadki **ciężkiej, zastoinowej niewydolności serca oraz zaburzenia czynności lewej komory serca**, szczególnie wśród pacjentów z grupy ryzyka – zaleca się monitorowanie skutków leczenia;
- może powodować **dysfunkcje wątroby**, w sporadycznych przypadkach **ciężkie uszkodzenie** – zaleca się ocenę wskaźników czynności wątroby przed rozpoczęciem leczenia IMA oraz monitorowanie funkcji wątroby co miesiąc w trakcie terapii imatynibem;

- w badaniach klinicznych raportowano występowanie **krwawień w 3. i 4. stopniu nasilenia**;
- w trakcie leczenia IMA raportowano przypadki **perforacji przewodu pokarmowego, w tym przypadki śmiertelne**;
- w grupie pacjentów z zespołem hipereozynofilowym i zajęciem serca rozpoczęcie terapii produktem leczniczym Glivec może prowadzić do **wstrząsu kardiogenego/zaburzenia czynności lewej komory serca**;
- terapia imatynibem może prowadzić do wystąpienia **reakcji skórnych, m. in. rumienia wielopostaciowego oraz zespołu Stevensa-Johnsona**;
- w czasie leczenia IMA donoszono o przypadkach **niedoczynności tarczycy**, występujących u pacjentów po usunięciu gruczołu tarczowego, którym zastępczo podawano lewotyroksynę – należy monitorować poziom TSH u tych pacjentów;
- w czasie długotrwałego stosowania terapii imatynibem należy mieć na uwadze możliwość wystąpienia **toksyczności, szczególnie w obszarze wątroby, nerek, serca oraz wystąpienia immunosupresji**;
- stosowanie produktu leczniczego Glivec **w okresie ciąży może mieć potencjalnie szkodliwy wpływ na rozwój płodu**;
- donoszono o przypadkach **opóźnienia wzrostu u dzieci i młodzieży** leczonych IMA przed okresem dojrzewania - należy szczególnie monitorować proces wzrostu u dzieci otrzymujących imatynib;
- w czasie leczenia IMA występował **zespół rozpadu guza**, prowadzący w pojedynczych przypadkach do zgonu chorego – zaleca się szczególne monitorowanie pacjentów.

Źródło: FDA 2008

Health Canada

Na podstawie informacji od podmiotu odpowiedzialnego (*Novartis*) przedstawiono następujące rekomendacje oraz ostrzeżenia dotyczące stosowania leku Glivec:

- obserwowano przypadki ciężkiej **zastoinowej niewydolności serca oraz zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory serca** podczas leczenia IMA;
- podczas leczenia IMA może wystąpić **rabdomioliza, ciężkie krwotoki, retencja płynów, zaburzenia funkcji wątroby i perforacja przewodu pokarmowego (w niektórych przypadkach prowadzące do zgonu)**;
- pacjenci z chorobami serca lub czynnikami ryzyka leczenia IMA powinni podlegać szczegółowemu monitorowaniu terapii;
- chorzy z objawami odpowiadającymi niewydolności serca (takimi jak: obrzęki, duszność, wysięk opłucnowy lub osierdziowy) leczeni IMA powinni zostać poddani dokładnej i aktualnej ocenie lekarskiej oraz terapii;
- w grupie pacjentów z podwyższonym ryzykiem chorób serca i osób w podeszłym wieku zaleca się przeprowadzenie oceny frakcji wyrzutowej lewej komory przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Glivec.

Źródło: Health Canada 2006, 2009

3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

Wnioskodawca przedstawił analizę efektywności klinicznej będącą przeglądem systematycznym dowodów naukowych.

W ramach analizy efektywności klinicznej oceniono skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania imatynibu w terapii adjuwantowej po resekcji nowotworu GIST z wysokim ryzykiem nawrotu choroby. Skuteczność kliniczną oceniano w oparciu o 2 badania RCT: ACOSOG Z9001 porównujące terapię adjuwantową IMA przez 12 miesięcy z placebo oraz badanie SSG XVIII AIG porównujące leczenie adjuwantowe IMA przez 36 miesięcy z terapią IMA przez 12 miesięcy. Do analizy wnioskodawcy włączono również badania o niższej wiarygodności – 3 badania nierandomizowane z grupą kontrolną, 4 nierandomizowane badania bez grupy kontrolnej, 4 publikacje konferencyjne, będące opisami serii przypadków lub rejestrami chorych oraz 9 publikacji opisujących przypadki pacjentów, których wyniki potwierdziły wnioski uzyskane z badań RCT.

W badaniu ACOSOG Z9001 oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania terapii adjuwantowej IMA przez 12 miesięcy w porównaniu z placebo w medianie czasu obserwacji 19,7 miesiąca, u chorych z wysokim ryzykiem nawrotu w skali AJCC-NCCN-AFIP (skala zgodna z projektem programu lekowego). W

pozostałych badaniach, w tym w badaniu randomizowanym SSG XVIII AIG, do klasyfikacji ryzyka nawrotu używano skali NIH. Okres obserwacji pacjentów w tym badaniu równy był medianie 54 miesiące.

W analizie wnioskodawcy przeprowadzono analizę jakościową oraz ilościową wyszukanych informacji naukowych zgodnie z zasadami przeprowadzenia przeglądu systematycznego. W trakcie prac nad analizą weryfikacyjną nie zidentyfikowano poważnych czynników wpływających negatywnie na wiarygodność wyników, jednak interpretacja danych przedstawiona w analizie wnioskodawcy była niepełna, ze względu na brak odniesienia wyników badań do okresu obserwacji chorych.

W odniesieniu do zapisów proponowanego programu lekowego należy zwrócić uwagę, że wyniki głównego badania analizy klinicznej ACOSOG Z9001 dotyczyły oceny skuteczności terapii adjuwantowej IMA stosowanym przez 12 miesięcy względem placebo w grupie chorych z wysokim ryzykiem nawrotu choroby w skali AJCC-NCCN-AFIP. Zgodnie z zapisami projektu programu lekowego IMA w terapii adjuwantowej może być stosowany przez okres 36 miesięcy. Brak jest zatem randomizowanych badań klinicznych potwierdzających skuteczność tej terapii względem braku leczenia chorych w proponowanym okresie leczenia. Pozostałe badania kliniczne przedstawione w analizie wnioskodawcy dotyczyły porównania terapii IMA u chorych z wysokim ryzykiem nawrotu w skali NIH (inna subpopulacja chorych niż w programie lekowym) przez 36 miesięcy względem terapii IMA przez 12 miesięcy (badanie randomizowane SSG XVIII AIG) lub były niższej wiarygodności (badania nierandomizowane, bez grypy kontrolnej, opisy przypadków, przeprowadzone m.in. wśród populacji azjatyckiej).

Skuteczność leczenia

Na podstawie badania randomizowanego ACOSOG Z9001 wykazano, że imatynib stosowany przez 12 miesięcy w porównaniu z placebo istotnie statystycznie wydłuża przeżycie wolne od nawrotu choroby (RFS), zmniejsza ryzyko nawrotu choroby w czasie 5 lat obserwacji, przy czym nie wpływa na przeżycie całkowite chorych (OS) z wysokim ryzykiem nawrotu. Na podstawie badania SSG XVIII AIG wykazano, że IMA stosowany w terapii adjuwantowej przez 36 miesięcy względem IMA stosowanego przez 12 miesięcy istotnie statystycznie zwiększa prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji choroby w czasie 60 miesięcy oraz w czasie od 12 do 24 miesięcy i od 24-36 miesięcy u chorych z wysokim ryzykiem nawrotu w skali NIH. Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w RFS pomiędzy terapią IMA stosowanym przez 36 miesięcy i 12 miesięcy w okresie obserwacji równym 12 i 36 miesięcy. Na podstawie wyników badania SSG XVIII AIG stwierdzono również, że terapia IMA przez 36 miesięcy względem leczenia przez 12 miesięcy istotnie statystycznie zwiększa prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji choroby u chorych z mutacją KIT w eksonie 11, podczas gdy nie wpływa na wyniki RFS u chorych z innymi mutacjami. Stwierdzono również, że terapia IMA przez 36 miesięcy zwiększa prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego oraz przeżycia całkowitego bez GIST w czasie 60 miesięcy obserwacji względem chorych leczonych IMA przez 12 miesięcy. Wyniki badań obserwacyjnych z grupą kontrolną również wskazały na istotną statystycznie różnicę w OS dla porównania terapii adjuwantowej IMA przez 3 lata względem obserwacji chorych.

Ocena bezpieczeństwa

W analizie wnioskodawcy porównanie bezpieczeństwa stosowania IMA z placebo przeprowadzono na podstawie jednego badania randomizowanego ACOSOG Z9001. Wykazano, że IMA stosowany przez 12 miesięcy terapii był ogólnie dobrze tolerowany. U chorych z wysokim ryzykiem nawrotu w skali AJCC-NCCN-AFIP, leczonych IMA zaobserwowano istotnie większe w odniesieniu do grupy placebo ryzyko występowania ogółem: biegunki, nudności, obrzęku około-oczodołowego, wymiotów, obrzęku obwodowego, skurczu mięśni, neutropenii, hiperkaliemii, nasilonego łzawienia, obrzęku twarzy, utrudnionego przełykania i bólu gardłowo-krtaniowego w okresie obserwacji równym medianie 19,7 miesiąca. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic dla zdarzeń niepożądanych w stopniu powyżej 3. Z kolei porównanie terapii IMA i placebo u chorych z nieokreślonym ryzykiem nawrotu wskazało, że terapia ta powoduje częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych w stopniu 3 i 4, neutropenii, zmęczenia, zapalenia skóry, nudności, wymiotów, biegunki, podniesionego poziomu ALT i AST oraz kreatyniny, obrzęków, hipokaliemii, omdleń, obrzęków około-oczodołowych, anemii, złuszczonej się wysypki, jadłowstrętu, zwiększonej masy ciała, skurczu mięśni, leukopenii, nasilonego łzawienia, obrzęku twarzy, zaburzeń percepcji smaku, hipokalcemii, zapalenia błony śluzowej jamy ustnej, oraz działań niepożądanych wymagających przerwania terapii.

Na podstawie randomizowanego badania SSG XVIII AIG stwierdzono, że w grupie chorych stosujących IMA przez 36 miesięcy względem terapii IMA przez 12 miesięcy istotnie statystycznie częściej występowały zdarzenia niepożądane w stopniu 3. i 4., obrzęk około-oczodołowy, podniesiony poziom kreatyniny, podniesiony poziom dehydrogenazy mleczanowej, biegunka, leukopenia, skurcze mięśni.

Dodatkowe dane o bezpieczeństwie

FDA zwraca uwagę na możliwe przypadki obrzęków, ciężkiej retencji płynów, anemii, trombocytopenii, neutropenii, ciężkiej, zastoinowej niewydolności serca oraz zaburzenia czynności lewej komory serca, dysfunkcji i ciężkich uszkodzeń wątroby, krwawień w 3. i 4. stopniu nasilenia, perforacji przewodu pokarmowego (w tym przypadków śmiertelnych), wstrząsu kardiogenego, reakcji skórnych, m. in. rumienia wielopostaciowego oraz zespołu Stevensa-Johnsona, niedoczynności tarczycy, toksyczności szczególnie w obszarze wątroby, nerek i serca oraz wystąpienia immunosupresji, szkodliwego wpływu na rozwój płodu, opóźnienia wzrostu u dzieci i młodzieży oraz zespół rozpadu guza.

Dodatkowo, na podstawie informacji od podmiotu odpowiedzialnego (*Novartis*) w raporcie *Health Canada* przedstawiono następujące ostrzeżenia dotyczące możliwych objawów niepożądanych podczas stosowania leku Glivec: zastoinowa niewydolność serca oraz zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory serca, rabdomioliza, ciężkie krwotoki, retencja płynów, zaburzenia funkcji wątroby i perforacja przewodu pokarmowego (w niektórych przypadkach prowadzące do zgonu).

4. Ocena analizy ekonomicznej**4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne****Tabela 29. Opublikowane analizy ekonomiczne**

Badanie	Kraj/warunki	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski
ERG NICE 2010 <u>Źródła finansowania:</u> Nie podano	Wielka Brytania	Imatynib w terapii adjuwantowej przez 3 lata vs brak leczenia Chorzy z wysokim ryzykiem nawrotu w skali AJCC-NCCN-AFIP	Analiza użyteczności kosztów (model Markowa); Horyzont dożywni Perspektywa płatnika publicznego; Model wykonano głównie w oparciu o wyniki badania ACOSOG Z9001 Raport weryfikacyjny HTA z wyniki przeglądu systematycznego literatury dla imatynibu wykonany przez ERG; wyniki analizy ekonomicznej przedstawiono na podstawie oryginalnego modelu wnioskodawcy (brak możliwości modyfikacji parametrów modelu)	W podstawowym wariantcie analizy wnioskodawcy ICUR wyniósł 19 813 £. Oszacowana w analizie wnioskodawcy wartość ICUR jest wysoce niepewna, ze względu na brak wystarczających danych dotyczących skuteczności terapii IMA w okresie dłuższym niż 12 miesięcy oraz szereg założeń przyjętych w modelowaniu.
<i>Sanson 2012</i> <u>Źródła finansowania:</u> Nie podano	Stany Zjednoczone	Imatynib w terapii adjuwantowej przez 3 lata vs imatynib przez 1 rok terapii	Analiza użyteczności kosztów (model Markowa); Horyzont dożywni Perspektywa płatnika publicznego	Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności dla porównania terapii IMA przez 3 lata z IMA przez 1 rok wyniósł 62 600 \$ za QALY. Wyniki analizy wrażliwości wskazały, że terapia IMA przez 3 lata względem IMA przez 1 rok jest opłacalna kosztowo w 100%.

Zgodnie z wynikami raportu ERG 2010, wykonanym w celu wydania rekomendacji refundacyjnej NICE, inkrementalny koszt za uzyskany rok życia w pełnym zdrowiu w wyniku terapii adjuwantowej imatynibem przez 3 lata zamiast braku leczenia chorych wyniósł ok 20 tys. £. Koszt ten był niższy niż próg opłacalności przyjęty w warunkach brytyjskich na poziomie 20-30 tys. £ za QALY. Jednakże, w raporcie ERG 2010 podkreślono, że oszacowany współczynnik kosztów-użyteczności związany był z wysoką niepewnością z powodu braku wystarczających dowodów dotyczących skuteczności terapii IMA przez 3 lata (w modelu wykorzystano dane oparte na badaniu ACOSOG Z9001, w którym IMA stosowany był przez 1 rok) oraz niepewnościami związanymi z użytecznością modelowanych stanów choroby, a także metodyką modelowania wyników.

Wyniki badania *Sanson 2012* odnalezione zostały jedynie w formie abstraktu (brak dostępu do publikacji pełnotekstowej). Przeprowadzona analiza kosztów-użyteczności w dożywnim horyzoncie czasowym w perspektywie płatnika publicznego wykazała, że terapia adjuwantowa IMA przez 3 lata vs IMA 1 rok jest opłacalna kosztowo przy progu opłacalności w Stanach Zjednoczonych na poziomie 100 000 \$/QALY. Wyniki analizy wrażliwości potwierdziły to wnioskowanie (w 100% symulacji IMA stosowany przez 3 lata był efektywny kosztowo).

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy wnioskodawcy była ocena opłacalności ekonomicznej stosowania imatynibu (IMA) w leczeniu adjuwantowym dorosłych chorych z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu całkowitej resekcji nowotworu podścieliska przewodu pokarmowego (GIST). Analiza wykonana została w oparciu o wyniki przeglądu systematycznego medycznych baz danych.

Analiza ekonomiczna zawierała:

- przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dotyczących stosowania imatynibu w terapii adjuwantowej;
- przegląd systematyczny publikacji opisujących użyteczności stanów zdrowia u chorych na GIST;
- przegląd systematyczny badań klinicznych dotyczących leczenia chorych (sunitynibem i imatynibem) z rozsiałym lub nieoperacyjnym GIST;
- zestawienie kosztów i konsekwencji, z podziałem na kategorie kosztów oraz wyników zdrowotnych (IMA vs obserwacja);
- analizę kosztów-użyteczności (IMA vs obserwacja);
- analizę kosztów-efektywności (IMA vs obserwacja);
- analizę wrażliwości (deterministyczną oraz probabilistyczną);
- wyliczenie współczynnika inkrementalnej korzyści monetarnej netto (INMB, ang. *incremental net monetary benefit*);
- wyliczenia progowych cen przedmiotowych produktów leczniczych.

Technika analityczna

- analiza kosztów-użyteczności, w której wynikiem był koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (koszt uzyskania 1 QALY) w przeliczeniu na jednego pacjenta w horyzoncie analizy (inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności ICUR);
- analiza kosztów-efektywności koszt uzyskania dodatkowego roku życia (koszt uzyskania 1 LYG) w przeliczeniu na jednego pacjenta w horyzoncie analizy (inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności ICER);

Przeprowadzono również probabilistyczną analizę wrażliwości, uwzględniającą zakres niepewności parametrów, analizę wrażliwości testującą alternatywne scenariusze (w tym analiza wartości skrajnych) oraz wielokierunkową analizę wrażliwości testującą wpływ zmiany wartości parametrów niepewnych w zakresie 95% przedziału ufności.

Porównywane interwencje

- imatynib 400 mg/1xdziennie w terapii adjuwantowej przez 1 rok vs brak terapii – obserwacja chorego;
- imatynib 400 mg/1xdziennie w terapii adjuwantowej przez 3 lata vs brak terapii – obserwacja chorego.

Horyzont czasowy

Ustalono na poziomie czasu trwania życia pacjentów z analizowanej populacji. Na podstawie załączonego modelu stwierdzono, że modelowanie przeprowadzone zostało w horyzoncie równym 50 lat, zatem dożywoć.

Perspektywa

- perspektywa płatnika publicznego (NFZ);
- perspektywa wspólna: NFZ+pacjent.

Koszty

[Redacted content]

[Redacted text block]

Efektywność kliniczna

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Dyskontowanie

- analiza podstawowa: 5% dla kosztów i 3,5% wyników zdrowotnych;
- analiza wrażliwości: 5% dla kosztów i wyników zdrowotnych, 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych, 0% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów.

Model

[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]

[Large 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]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

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

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

Program lekowy: Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST)

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

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

[REDACTED]

W analizie wnioskodawcy przedstawiono następujące ograniczenia:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 31. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	Tak	Przedstawiono schemat PICO.
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	Tak	Przedstawiono dane dotyczące skuteczności i kosztów związanych z porównywanymi interwencjami.
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	Tak	W analizie wnioskodawcy przedstawiono losy włączonej do modelu kohorty pacjentów w formie opisowej oraz w formie wykresu. Przedstawiona struktura modelu jest jednak mało czytelna oraz bardzo skomplikowana, co utrudnia interpretację (patrz Rysunek 1).
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	Tak	W modelu wnioskodawcy rozważano losy pacjentów włączonych do proponowanego programu lekowego
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	Tak	Brak uwag.
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	Tak	
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	Tak	Analizę przeprowadzono techniką kosztów-użyteczności oraz dodatkowo kosztów-efektywności. Przedstawiono również wyniki analizy kosztów-konsekwencji.
Czy określono perspektywę analizy?	Tak	Uwzględniono <i>perspektywę płatnika za świadczenia medyczne</i> (NFZ i pacjent) oraz <i>perspektywę płatnika publicznego</i> (NFZ).
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	Tak	Brak uwag.
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	Tak	W analizie klinicznej wykazano wyższość IMA stosowanego przez 12 miesięcy względem placebo oraz wyższość IMA przez 36 miesięcy względem IMA przez 12 miesięcy w odniesieniu odpowiednio do RFS i OS. W wariancie podstawowym analizie ekonomicznej porównującej terapię adjuwantową IMA przez 3 lata z obserwacją chorych wykorzystane zostały dane dla IMA stosowanego przez 12 miesięcy, które przypisano interwencji – IMA przez 36 miesięcy. W wariancie alternatywnym wykorzystano dane z badania klinicznego oceniającego terapię adjuwantową IMA przez 36 miesięcy dotyczące RFS.
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	Tak	Modelowanie wyników analizy przeprowadzono dla 50 lat i był to horyzont dożywny. W analizie ekonomicznej wnioskodawcy nie opisano jednak powyższych danych, a informacje te zostały zaczerpnięte z załączonego arkusza kalkulacyjnego.

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	Tak	Brak uwag.
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	Tak	Nie pominięto. Uwzględniono wszystkie istotne z rozważanych perspektyw koszty różniące oceniane technologie medyczne.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	?	Przeprowadzony w analizie wnioskodawcy przegląd nie został opisany jako systematyczny, tj. nie podano predefiniowanych kryteriów selekcji badań oraz przyczyn wykluczenia publikacji na etapie selekcji pełnych tekstów.
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	?	W przeglądzie wnioskodawcy nie odnaleziono danych o użyteczności chorych we wszystkich stanach w modelu, w związku z czym przyjęto założenia, że jakość życia chorych po całkowitej resekcji guza GIST będzie na tym samym poziomie co jakość życia chorych po nawrocie choroby leczonych imatynibem w pierwszej linii leczenia. Nie określono czy uwzględnione w analizie wartości użyteczności stanów zdrowia były jedynymi dostępnymi danymi, czy też istniały alternatywne wartości opublikowane w innych badaniach niewłączonych do analizy.
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej**	Tak	Brak uwag.

* - parametry jakości określono na podst. kontrolnej listy pytań stosowanej w raportach ERG dla NICE (modyfikacja własna Agencji)

** - nie dotyczy struktury i danych wejściowych do modelu (wyniki oceny modelu zostały przedstawione w kolejnym rozdziale AW)

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację)

4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

Przeprowadzono walidację wewnętrzną otrzymanego skoroszytu kalkulacyjnego, polegającą na:

- sprawdzeniu zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu,
- sprawdzeniu zgodności wartości wejściowych w kalkulatorze z wartościami zawartymi w opisie analizy ekonomicznej wnioskodawcy,
- sprawdzeniu, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym,
- sprawdzeniu, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące efektów klinicznych i użyteczności są zgodne z deklarowanymi źródłami.

W trakcie przeprowadzonej walidacji nie zidentyfikowano błędów w skoroszytu kalkulacyjnym.

Poniżej przedstawiono ocenę analizy wnioskodawcy z zaznaczeniem mocnych (+) i słabych (-) stron modelowania oraz przyjętych założeń.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

4. (?) Skuteczność terapii adjuwantowej oraz wpływ na przeżycie całkowite

Modelowanie przeprowadzone w analizie ekonomicznej oparte zostało na wynikach badania ACOSOG Z9001, w którym porównywano skuteczność terapii adjuwantowej IMA przez 1 rok z placebo. Pomimo opublikowanych wyników badania SSG XVIII AIG, w którym wykazano wpływ ocenianej technologii medycznej na wydłużenie całkowitego przeżycia chorych leczonych IMA przez 3 lata, w analizie wnioskodawcy nie wykorzystano danych z tej publikacji, argumentując to brakiem zaślepienia badania oraz inną metodyką oceny ryzyka nawrotu u chorych (skala NIH). Należy jednak zauważyć, że w przypadku analiz ekonomicznych brak zaślepienia badania nie stanowi poważnego ograniczenia. W wariancie dodatkowym analizy wnioskodawcy przedstawiono oszacowanie oparte na wynikach badania SSG XVIII AIG, w którym uwzględnione zostały jedynie parametry opisujące ryzyko nawrotu choroby.

[REDACTED]

[REDACTED]

5. (-) Użyteczność chorych

W związku z tym, że w badaniu ACOSOG Z9001 nie oceniano jakości życia chorych, a w przeglądzie systematycznym analizy klinicznej nie odnaleziono badań pozwalających na porównanie jakości życia pacjentów pomiędzy analizowanymi technologiami medycznymi, w analizie ekonomicznej przedstawiono wyniki przeglądu systematycznego, dotyczącego użyteczności chorych w stanach klinicznych uwzględnionych w modelu. W opisie przeglądu nie przedstawiono jednak kryteriów selekcji badań oraz przyczyn wykluczenia publikacji w trakcie ich selekcji. W związku z powyższym trudno jest ocenić, czy w wyniku opisanego przeglądu uwzględnione zostały wszystkie istotne w analizowanym problemie zdrowotnym badania dotyczące jakości życia. Co więcej, niepewnością obarczone jest uwzględnienie w analizie wyników wyłącznie z wybranych badań, bez wskazania czy odnaleziono zostały alternatywne dane, które mogłyby zostać wykorzystane do modelowania (np. w analizie wrażliwości). Jednocześnie, uwzględnione badania nie zostały w analizie opisane ani scharakteryzowane.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu nie odnaleziono wiarygodnych informacji dotyczących użyteczności pacjentów z nowotworem podścieliska przewodu pokarmowego po zabiegu całkowitej resekcji guza. W związku z powyższym użyteczność w grupie chorych leczonych terapią adjuwantową została określona na tym samym poziomie co u chorych leczonych imatynibem w ramach pierwszej linii terapii.

Kolejnym ograniczeniem analizy jest nieuwzględnienie obniżenia użyteczności u chorych, u których wystąpiły działania niepożądane, szczególnie ze względu, że działania rozpatrywane w analizie ekonomicznej były [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]

4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

[Redacted text block]

[Redacted Header]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted Header]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted Header]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

[REDACTED]

[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 text block]

[Redacted text block]

4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

[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]

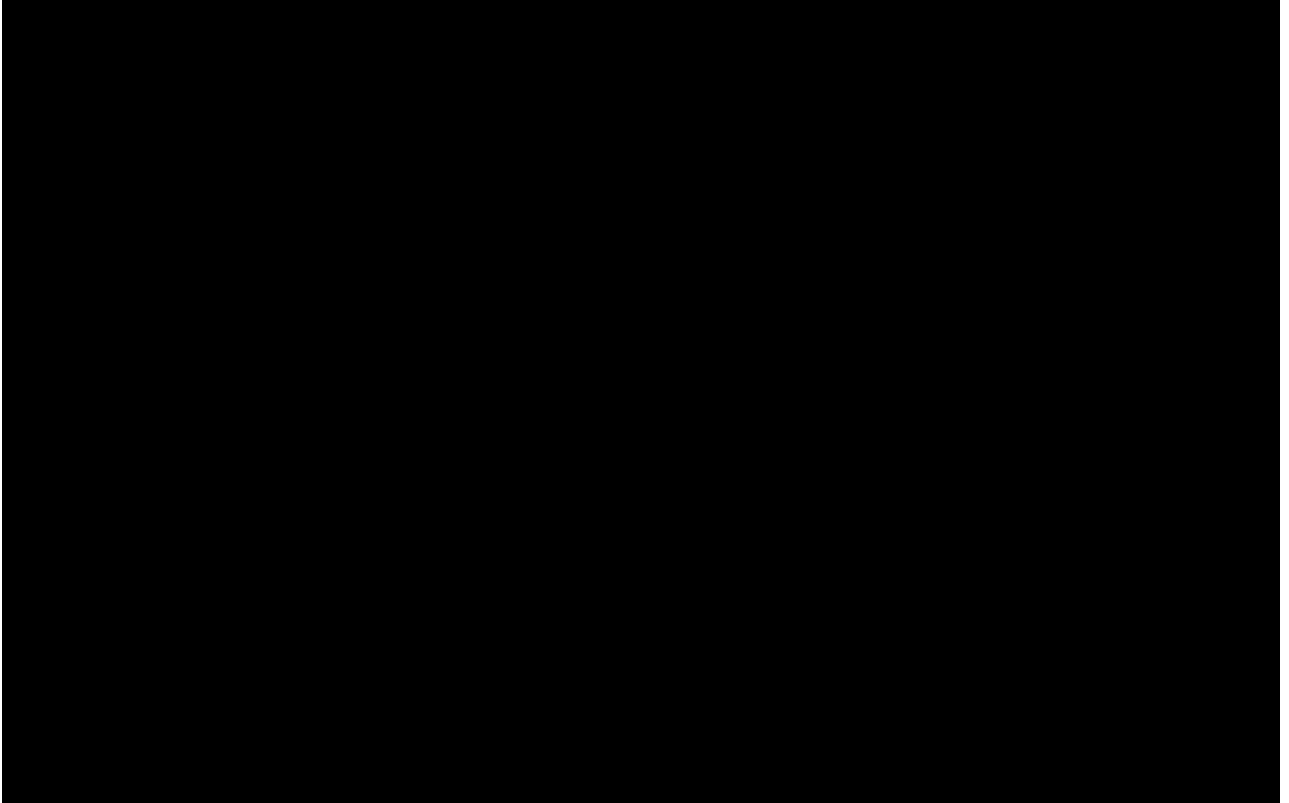
Program lekowy: Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST)

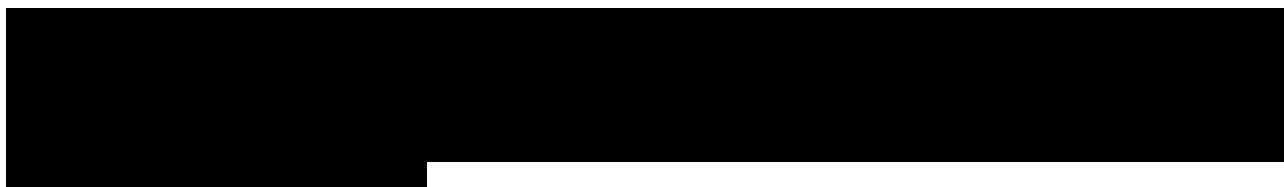
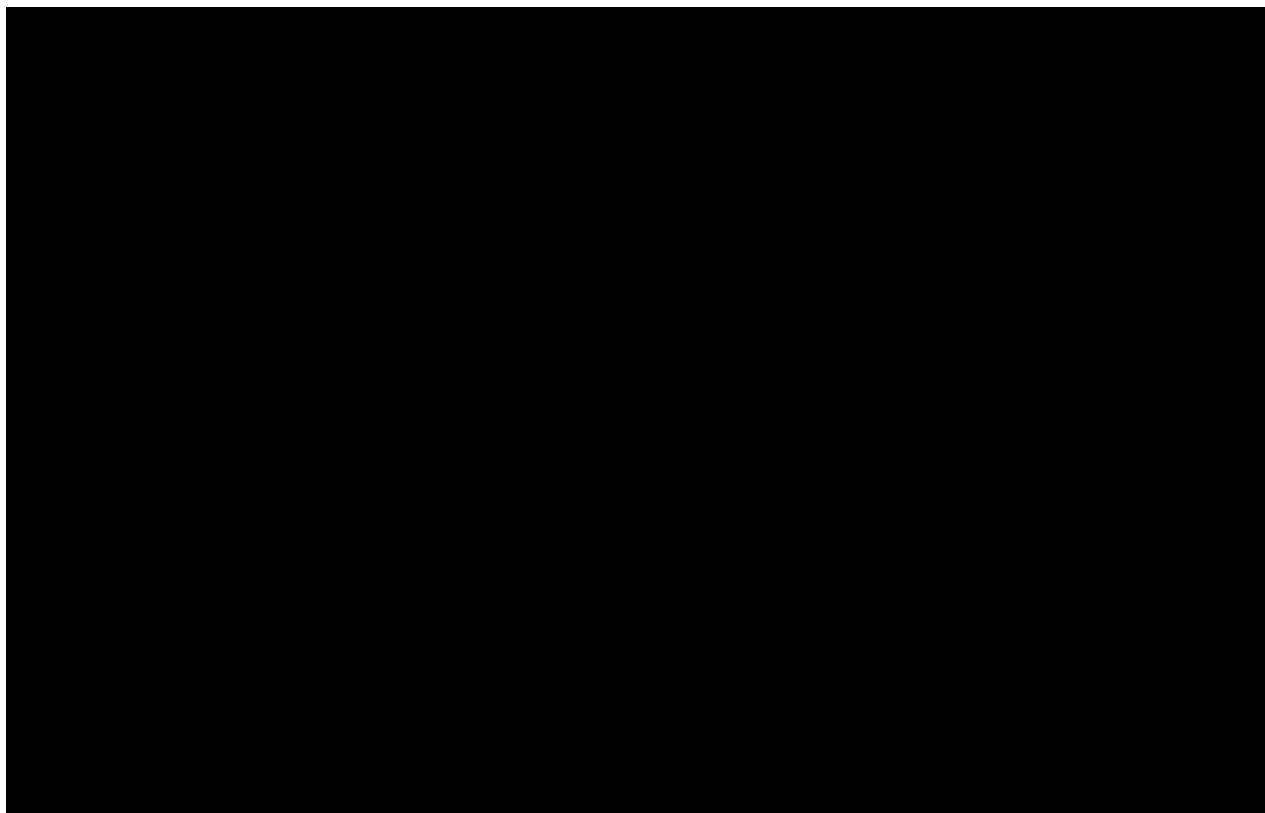
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]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

[REDACTED]

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

[REDACTED]





4.5.4. Obliczenia własne Agencji

W analizie wnioskodawcy, za wyjątkiem nieprawidłowych obliczeń cen progowych zbytu netto wnioskowanej technologii, nie zidentyfikowano poważnych błędów w modelowaniu ograniczających wiarygodność przedstawionych wyników. Poprawione wyniki przeprowadzonych przez Agencję obliczeń dotyczące cen progowych zbytu netto imatynibu przedstawiono w rozdziale 4.5.2 Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy str. 78. Pozostałych danych w modelu wnioskodawcy nie modyfikowano.

4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była ocena opłacalności stosowania imatynibu w leczeniu adjuwantowym dorosłych chorych z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu całkowitej resekcji nowotworu podścieliska przewodu pokarmowego (GIST). Analizę przeprowadzono dla porównania IMA stosowanego przez 3 lata terapii względem nieleczenia chorych jak też dla IMA stosowanego przez 1 rok względem nieleczenia. Zastosowano technikę analityczną kosztów-użyteczności (w której miarą efektów zdrowotnych jest QALY) oraz dodatkowo przedstawiono wyniki uzyskane techniką kosztów-efektywności (w której miarą efektów zdrowotnych jest LYG). Analizę ekonomiczną przeprowadzono w oparciu o model przedłożony przez wnioskodawcę. Wyniki analizy zaprezentowano w dożywotnim horyzoncie czasowym w perspektywie płatnika publicznego oraz wspólnej (NFZ+pacjent).



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

5. Ocena analizy wpływu na budżet

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia w Polsce podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Glivec[®], stosowanego w leczeniu adjuwantowym dorosłych chorych z wysokim ryzykiem nawrotu po całkowitej resekcji GIST.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 39. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	Tak	[REDACTED]
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	?	[REDACTED]
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	Tak/?	[REDACTED]
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	Tak	[REDACTED]
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	Tak	[REDACTED]
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	Tak	[REDACTED]
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	Tak	[REDACTED]

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	Tak	[REDACTED]
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	Tak	[REDACTED]
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	Nie	[REDACTED]
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	?	[REDACTED]
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	?	[REDACTED]

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” lub „NIE” równoważą się a bo brak danych umożliwiających weryfikację).

Ocena kalkulatora (skoroszytu kalkulacyjnego udostępnionego przez podmiot odpowiedzialny)

Przeprowadzono walidację wewnętrzną otrzymanego skoroszytu kalkulacyjnego, polegającą na:

- sprawdzeniu zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu,
- sprawdzeniu zgodności wartości wejściowych w kalkulatorze z wartościami zawartymi w opisie analizy wnioskodawcy,
- sprawdzeniu, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym,
- sprawdzeniu, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące efektów klinicznych są zgodne z deklarowanymi źródłami.

W trakcie przeprowadzonej walidacji nie zidentyfikowano błędów w skoroszycie kalkulacyjnym.

Poniżej przedstawiono uwagi Agencji dotyczące zidentyfikowanych niepewnych założeń z analizy wpływu na budżet.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

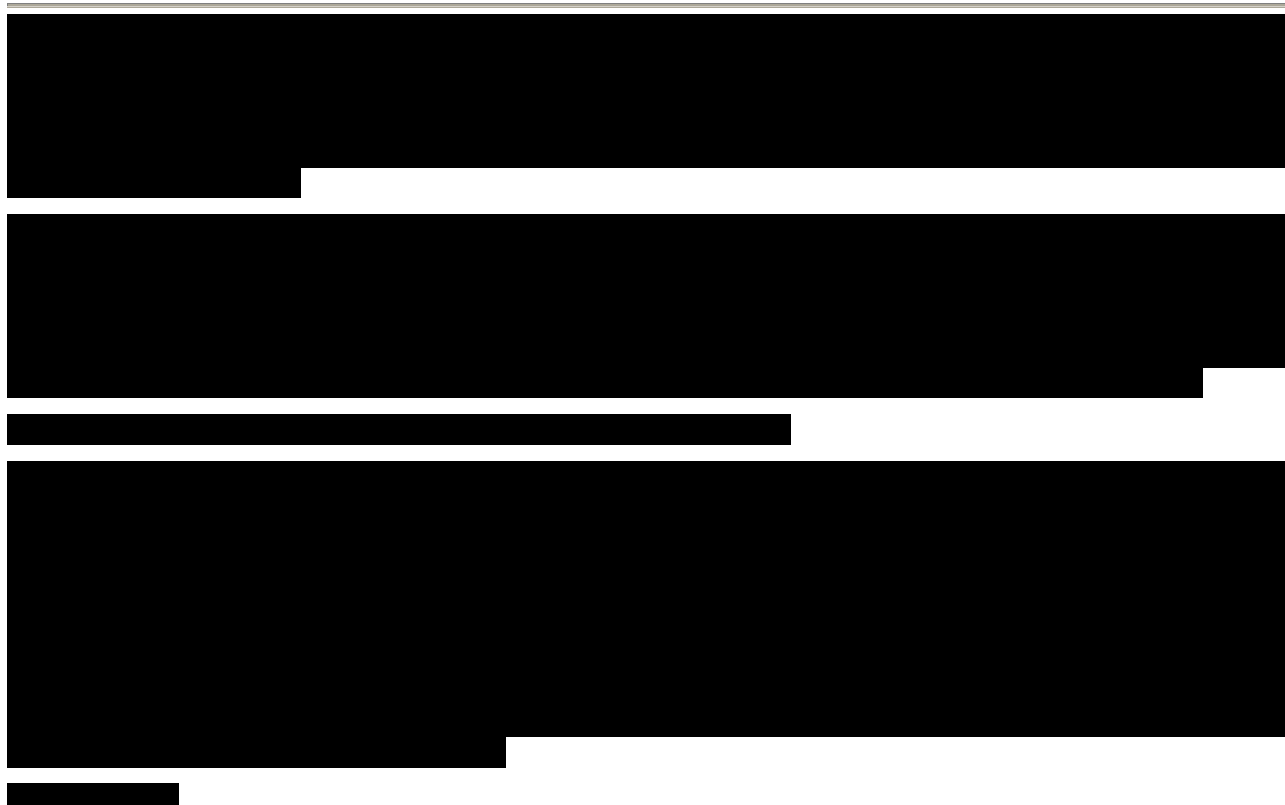
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

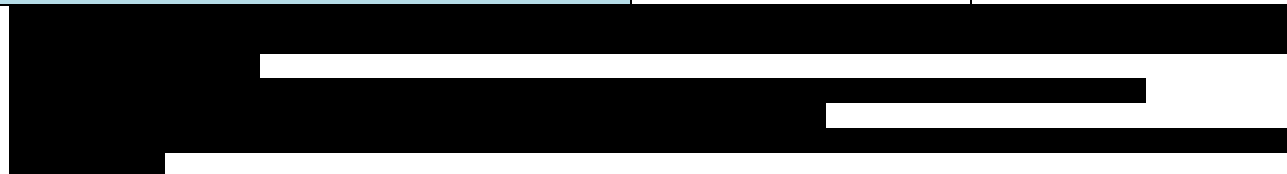


5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Poniższa tabela przedstawia oszacowane w analizie wnioskodawcy liczebności populacji docelowej oraz oszacowania populacji przeprowadzone przez Agencję.

Tabela 40. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

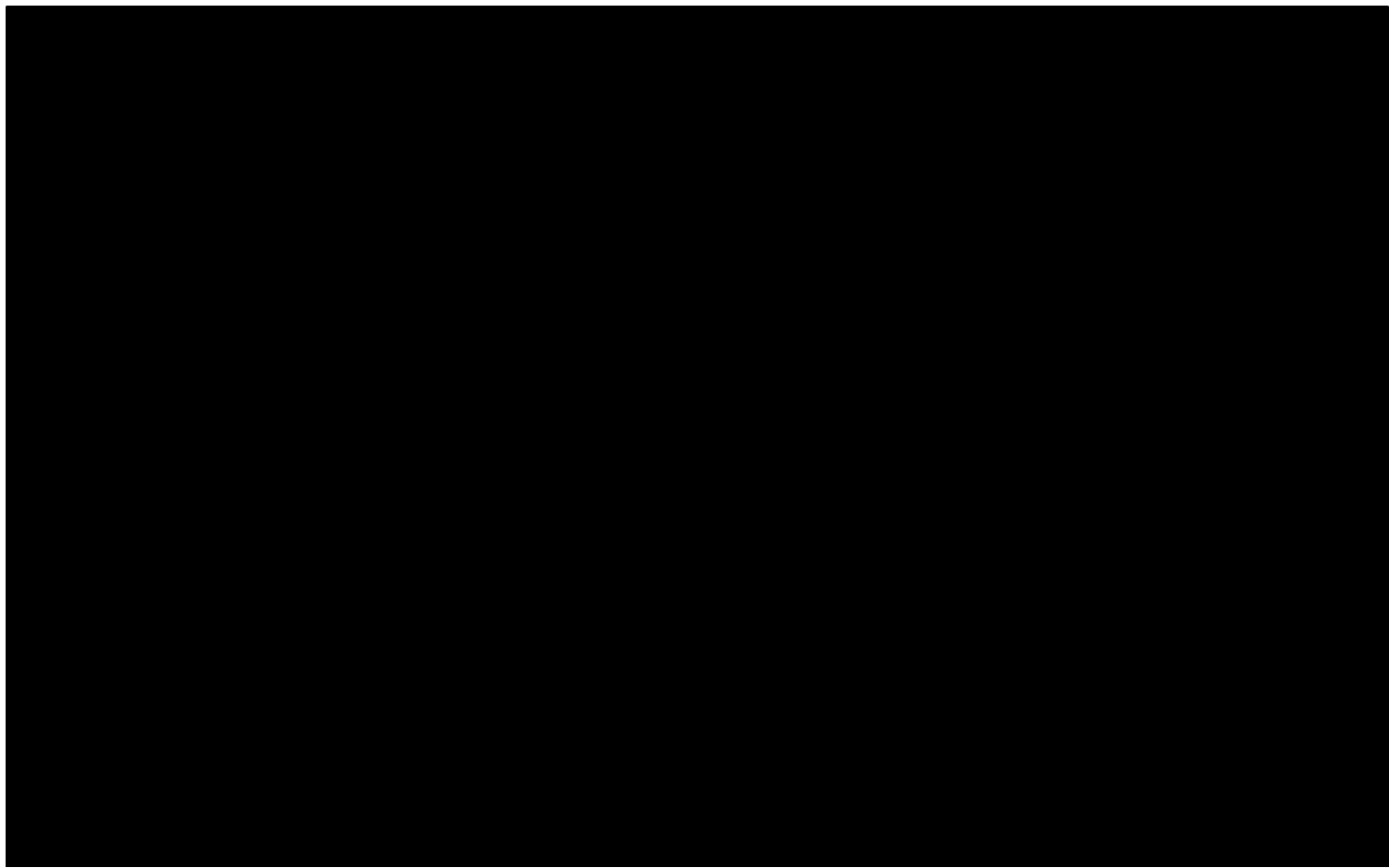


[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[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]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[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 line]

[Redacted text block]

[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]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[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 line]

[Redacted text block]

Program lekowy: Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST)

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

[REDACTED]

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



[Redacted Section Header]

[Redacted Row]				
[Redacted Row]				
[Redacted Row]				

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

[REDACTED]

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

Wnioskodawca przedstawił analizę wpływu na system ochrony zdrowia, w której przeanalizowano wpływ na budżet płatnika publicznego (NFZ) decyzji o objęciu refundacją imatynibu w terapii adjuwantowej, stosowanej u chorych na GIST [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy. Wnioskodawca nie przedstawił proponowanych instrumentów podziału ryzyka.

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

W opinii ekspertów klinicznych proponowany program lekowy jest dobrze skonstruowany i uzasadnione jest jego kontynuowanie z uzupełnieniem o część dotyczącą leczenia adjuwantowego. Jednocześnie eksperci

kliniczni, jak również stowarzyszenie zrzeszające pacjentów chorych na GIST, zwrócili uwagę na zasadność oznaczenia mutacji KIT/PDGFRA przed rozpoczęciem leczenia adjuwantowego imatynibem. Poniżej przedstawiono stanowisko [redacted] dotyczące projektu rozważanego programu lekowego.

„Proponowany program lekowy jest w sposób właściwy ograniczony w zakresie leczenia uzupełniającego do grupy o dużym ryzyku nawrotu choroby ($\geq 50\%$).

FDA zaleca obecnie stosowanie **leczenia uzupełniającego imatynibem przez minimum 3 lata** w grupie o znaczącym ryzyku nawrotu. Kwestią dyskusyjną jest stosowanie leczenia uzupełniającego imatynibem w GIST o genotypach o małej wrażliwości na imatinib (PDGFRA- α D842V czy wild-type) – **rozważałbym wprowadzenie do programu w odniesieniu do leczenia uzupełniającego wymogu oznaczenia mutacji KIT/PDGFRA tak, aby wyłączyć z leczenia uzupełniającego przypadki GIST o genotypie o niskiej wrażliwości na leczenie imatynibem (PDGFRA- α D842V i wild-type stanowiące około 15% GIST żołądka – mutacje te a priori wiążą się też z niższym ryzykiem nawrotu – analiza mutacji jest rekomendowana przez ESMO i polskie rekomendacje PTOK).**

W przypadku nawrotu GIST po zakończeniu leczenia uzupełniającego imatynibem należy ponownie zastosować leczenie imatynibem w dawce 400 mg dziennie, z kolei przy stwierdzeniu nawrotu GIST w trakcie leczenia uzupełniającego imatynibem należy zmienić terapię na leczenie II linii sunitynibem. W zmodyfikowanym programie terapii **proponuję w pkt. 1.1.4 (Świadczeniobiorcy) usunąć słowo „wyjściowo”, gdyż obecność przerzutów może wystąpić przy rozpoznaniu, w trakcie obserwacji lub po zakończeniu leczenia uzupełniającego – i we wszystkich tych przypadkach chorych kwalifikuje się do leczenia imatynibem choroby zaawansowanej.**

Proponuję również **uściślić** zgodnie z obowiązującym programem i powszechnie obowiązującymi kryteriami w onkologii do kwalifikacji do leczenia imatynibem **pojęcia: „prawidłowe wyniki badań czynności szpiku oraz prawidłowe wartości wskaźników czynności wątroby i nerek” – liczba płytek krwi $\geq 75000/\text{mm}^3$, liczba bezwzględna neutrofilii $\geq 1000/\text{mm}^3$ oraz stężenie hemoglobiny $\geq 8,0$ g/dl; wartości czynności wątroby i nerek nieprzekraczające 2,5 razy granicy normy lub 5 razy dla prób wątrobowych w przypadku przerzutów do wątroby. Nie ma wskazań do wykonywania badania ogólnego do monitorowania bezpieczeństwa terapii imatynibem (proponuję usunąć ten warunek z programu).”**

Agencja nie zgłasza innych niż wymienione powyżej uwag do zapisów programu lekowego.

8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

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



9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

9.1. Rekomendacje kliniczne

Wszystkie z odnalezionych rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia chorych po operacyjnym usunięciu guza GIST, poza francuską rekomendacją *Prescrire* z 2010 r., zalecają lub wskazują na możliwość stosowania terapii adjuwantowej imatynibem. Rozbieżności pomiędzy poszczególnymi rekomendacjami dotyczą czasu terapii oraz grupy chorych u których należy stosować leczenie (pośrednie lub wysokie ryzyko nawrotu). Najnowsze rekomendacje wydane w 2012 r zalecają terapię IMA w dawce 400 mg przez okres 3 lat, z kolei pozostałe, starsze rekomendacje zalecają leczenie przez co najmniej 12 miesięcy. Większość organizacji zaleca stosowanie IMA u chorych z wysokim ryzykiem nawrotu, podczas gdy niektóre z nich dopuszczają również możliwość terapii adjuwantowej wśród chorych o pośrednim ryzyku nawrotu. Rekomendacja *Prescrire 2010* nie zaleca stosowania terapii adjuwantowej ze względu na brak wystarczających dowodów naukowych potwierdzających skuteczność tego leczenia oraz częste działania niepożądane związane z terapią imatynibem.

Odnalezione rekomendacje kliniczne zawiera Tabela 9 w rozdziale 3.1.1 Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu.

9.2. Rekomendacje refundacyjne

Trzy spośród pięciu odnalezionych rekomendacji refundacyjnych zalecają finansowanie IMA w terapii adjuwantowej po całkowitej resekcji GIST. NICE 2010 oraz AWMSG 2011 nie rekomendują finansowania wnioskowanej terapii ze względu na brak wystarczających dowodów dotyczących skuteczności oraz niepewne oszacowanie kosztów efektywności.

Tabela 51. Rekomendacje refundacyjne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
PBAC 2011, (Australia)	Imatynib w terapii adjuwantowej u chorych na GIST	Zalecenia: finansowanie Uzasadnienie: Na podstawie dostępnych badań klinicznych oraz przeprowadzonej analizy efektywności kosztowej terapia adjuwantowa imatynibem rekomendowana jest po całkowitej resekcji pierwotnego guza GIST u chorych o wysokim ryzyku nawrotu w dawce 400 mg

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
		dziennie przez okres 12 miesięcy. Współczynnik kosztów-efektywności był akceptowalny. Źródło: rek_fin_IMA_PBAC_2011
AWMSG 2011 (Walia)	Imatynib w terapii adjuwantowej u chorych na GIST	<u>Zalecenia:</u> nie rekomenduje finansowania <u>Uzasadnienie:</u> terapia adjuwantowa IMA u chorych z wysokim ryzykiem nawrotu po całkowitej resekcji GIST nie jest rekomendowana przez NICE. Źródło: rek_fin_IMA_AWMSG_2011
SMC 2010 (Szkocja)	Imatynib w terapii adjuwantowej u chorych na GIST	<u>Zalecenia:</u> finansowanie <u>Uzasadnienie:</u> Na podstawie dostępnych badań klinicznych terapia adjuwantowa imatynibem rekomendowana jest po całkowitej resekcji pierwotnego guza GIST z KIT (CD117)-dodatnich u chorych o wysokim ryzyku nawrotu. Optymalny czas leczenia nie został określony. Źródło: rek_fin_IMA_SMC_2010
NICE 2010 (Wielka Brytania)	Imatynib w terapii adjuwantowej u chorych na GIST	<u>Zalecenia:</u> nie rekomenduje finansowania <u>Uzasadnienie:</u> Aktualne dowody naukowe nie pozwalają stwierdzić, jaki wpływ na przeżycie całkowite chorych, długotrwałe efekty zdrowotne oraz oporność na kolejne linie leczenia ma terapia adjuwantowa imatynibem. Przedstawiona przez wnioskodawcę analiza kosztów-efektywności obciążona była dużą niepewnością i w znacznym stopniu oparta na przyjętych założeniach. W związku z tym NICE nie rekomenduje terapii adjuwantowej IMA jako kosztowo-efektywnej. W przypadku publikacji kolejnych dowodów naukowych powinna zostać przeprowadzona kolejna ocena tej technologii medycznej. Źródło: rek_fin_IMA_NICE_2010
HAS 2009, (Francja)	Imatynib w terapii adjuwantowej u chorych na GIST	<u>Zalecenia:</u> finansowanie <u>Uzasadnienie:</u> Na podstawie dostępnych badań klinicznych terapia adjuwantowa imatynibem rekomendowana jest po całkowitej resekcji pierwotnego guza GIST z KIT (CD117)-dodatnich u chorych o wysokim ryzyku nawrotu. Źródło: rek_fin_IMA_HAS_2009

9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 52. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące imatynibu w leczeniu adjuwantowym po usunięciu nowotworu GIST- podsumowanie

Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi	
		Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna		
Rekomendacje kliniczne	Stany Zjednoczone Ameryki	NCCN 2012	+			U chorych z wysokim lub pośrednim ryzykiem nawrotu
	Europa	European Expert Panel 2012	+			U chorych z wysokim ryzykiem nawrotu przez 3 lata, z wykluczeniem mutacji PDGFRA- α D842V U chorych o pośrednim ryzyku brak jest wystarczających danych uzasadniających rekomendację dotyczącą terapii adjuwantowej W przypadku <i>wild-type</i> można rozważyć leczenie IMA
	Europa	ESMO 2012	+			U chorych z wysokim ryzykiem nawrotu, po makroskopowo radykalnej resekcji zalecane jest stosowanie IMA przez 3 lata, z wykluczeniem mutacji PDGFRA- α D842V (w przypadku KIT w eksonie 9 zaleca się dawkę 800 mg, a w <i>wild-type</i> nie ma wystarczających dowodów pozwalających stwierdzić czy należy stosować leczenie IMA) W przypadku pośredniego ryzyka nawrotu można rozważyć możliwość terapii adjuwantowej imatynibem
	Polska	PUO 2011		+		Wartość uzupełniającego leczenia nadal jest przedmiotem kontrowersji; Zaleca się stosowanie terapii u chorych o znacznym ryzyku przez minimum rok (szczególne korzyści uzyskano w przypadku: indeks mitotyczny 5/50 HPF i/lub wielkość guza >5 cm, lokalizacja guza w innych częściach niż żołądek, resekcja potwierdzona mikroskopowo

Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
		Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
					nacieczonych marginesach chirurgicznych – R1 lub pęknięcie guza w czasie operacji)
Polska	Panel ekspertów 2011		+		Wartość uzupełniającego leczenia nadal jest przedmiotem kontrowersji; Zaleca się stosowanie terapii u chorych o znacznym ryzyku przez minimum rok (szczególne korzyści uzyskano w przypadku: indeks mitotyczny 5/50 HPF i/lub wielkość guza >5 cm, lokalizacja guza w innych częściach niż żołądek, resekcja potwierdzona mikroskopowo nacieczonych marginesach chirurgicznych – R1 lub pęknięcie guza w czasie operacji)
Francja	Prescrire 2010			+	Brak wystarczających dowodów naukowych potwierdzających skuteczność terapii Leczenie IMA związane było z częstymi działaniami niepożądanymi
Korea	KGSG 2010	+			U chorych z wysokim ryzykiem nawrotu po resekcji R0 przez minimum 12 miesięcy oraz w przypadku pęknięcia guza, z wykluczeniem mutacji D842V w PDGFRa w eksonie 18
Kanada	CCO 2010	+			U chorych po całkowitej resekcji GIST
Szkocja	Scottish GIST group 2009		+		Można rozważyć u chorych z wysokim i pośrednim ryzykiem nawrotu; Optymalny czas terapii nie został określony
Japonia	JSCO 2008		+		W przypadku niepełnej resekcji W innych przypadkach można rozważyć stosowanie
Rekomendacje refundacyjne	Australia	PBAC 2011	+		Rekomendowane finansowanie przez 12 miesięcy terapii u chorych z wysokim ryzykiem nawrotu
	Walia	AWMSG 2011		+	-
	Szkocja	SMC 2010	+		U chorych z wysokim ryzykiem nawrotu
	Wielka Brytania	NICE 2010		+	Terapia nie została uznana za efektywną kosztowo Brak wystarczających dowodów naukowych w dłuższym okresie obserwacji chorych W przypadku publikacji kolejnych badań klinicznych należy ponownie ocenić zasadność finansowania
	Francja	HAS 2009	+		U chorych z wysokim ryzykiem nawrotu

10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

W przedstawionych przez podmiot odpowiedzialny wnioskach o objęcie refundacją produktów leczniczych zawierających imatynib nie uwzględniono czy finansowanie w poszczególnych krajach dotyczy ściśle przedmiotowego wskazania czy wszystkich zarejestrowanych wskazań.

Tabela 53. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Lp.	Nazwa leku	Forma dawkowania	Kraj	Warunki finansowania						Uwagi
				Wzrost		Ciężar ciała		Inne		
				Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	
1	Glivec	tablety	PL	1	1	1	1	1	1	1
2	Glivec	tablety	PL	1	1	1	1	1	1	1
3	Glivec	tablety	PL	1	1	1	1	1	1	1
4	Glivec	tablety	PL	1	1	1	1	1	1	1
5	Glivec	tablety	PL	1	1	1	1	1	1	1
6	Glivec	tablety	PL	1	1	1	1	1	1	1
7	Glivec	tablety	PL	1	1	1	1	1	1	1
8	Glivec	tablety	PL	1	1	1	1	1	1	1
9	Glivec	tablety	PL	1	1	1	1	1	1	1
10	Glivec	tablety	PL	1	1	1	1	1	1	1
11	Glivec	tablety	PL	1	1	1	1	1	1	1
12	Glivec	tablety	PL	1	1	1	1	1	1	1
13	Glivec	tablety	PL	1	1	1	1	1	1	1
14	Glivec	tablety	PL	1	1	1	1	1	1	1
15	Glivec	tablety	PL	1	1	1	1	1	1	1
16	Glivec	tablety	PL	1	1	1	1	1	1	1
17	Glivec	tablety	PL	1	1	1	1	1	1	1
18	Glivec	tablety	PL	1	1	1	1	1	1	1
19	Glivec	tablety	PL	1	1	1	1	1	1	1
20	Glivec	tablety	PL	1	1	1	1	1	1	1

Lp.	Nazwa	Działanie	Kategoria	Wskazania						Klasyfikacja
				Wskazania		Wskazania		Wskazania		
				Wskazania	Wskazania	Wskazania	Wskazania	Wskazania	Wskazania	
1										
2										
3										
4										
5										
6										
7										
8										
9										
10										
11										
12										
13										
14										
15										
16										
17										
18										
19										
20										





11. *Opinie ekspertów*

Opinie ekspertów klinicznych

Obaj eksperci podali argumenty za finansowaniem imatynibu ze środków publicznych w przedmiotowej populacji chorych odwołując się do skuteczności terapii adjuwantowej wykazanej w badaniach randomizowanych (ACOSOG Z9001 i SSG XVII AIG) oraz rekomendacji klinicznych.

¹ Na podstawie danych publikowanych przez Eurostat (<http://epp.eurostat.ec.europa.eu/portal/page/portal/eurostat/home/>), stan na marzec 2012 r.

Tabela 54. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania imatynibu w leczeniu adjuwantowym chorych na GIST

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
<p> (Zgłoszono konflikt interesów)</p>	<ul style="list-style-type: none"> lek jest zarejestrowany do w/w terapii, a brak innych standardowych, aktywnych leków w tej grupie rzadkich mięsaków tkanek miękkich do leczenia uzupełniającego; imatynib stanowi standardową terapię w leczeniu choroby zaawansowanej (zmiany nieresekcyjne i/lub przerzutowe) GIST o jednej z najlepiej udokumentowanych skuteczności w onkologii w oparciu o doświadczenia kliniczne (w tym w Polsce w oparciu o wyniki Polskiego Rejestru Klinicznego i długoletnie stosowanie w ramach programu terapeutycznego) oraz liczne badania kliniczne; w przypadkach zaawansowanych wprowadzenie imatynibu wydłużyło przeżycia chorych 4-5 razy z medianą sięgającą 5 lat; terapia jest rekomendowana w zaleceniach europejskich i USA (zarówno do leczenia przypadków zaawansowanych, jak i adjuwantowego); leczenie chirurgiczne nie kontroluje większości GIST o dużym ryzyku nawrotu – w ciągu 2-3 lat >50% nawrotów choroby głównie pod postacią przerzutów śródtrzewnowych lub do wątroby; imatynib jest lekiem bezpiecznym, o znanym profilu toksyczności, stosowanym w Polsce od 10 lat; w wyniku badań klinicznych z losowym doбором chorych wykazano, że leczenie uzupełniające imatynibem poprawia czas do progresji choroby oraz istotnie przeżycia całkowite chorych w GIST o dużym ryzyku nawrotu (ponad 10% po 5 latach terapii) i jest to obecnie leczenie zarejestrowane. Powinno być ono stosowane przez okres minimum 3 lat w grupie chorych o dużym ryzyku nawrotu. 	<p>Nie znajdują argumentów przeciwko finansowaniu tej terapii, gdyż zastosowanie leczenia u chorych o dużym ryzyku nawrotu jest dobrze udokumentowane w badaniach klinicznych z potwierdzonym wydłużeniem przeżyć całkowitych, poza tym w leczeniu przypadków zaawansowanych nieresekcyjnych i/lub przerzutowych leczenie imatynibem jest terapią standardową o jednej z najlepiej udokumentowanych skuteczności w onkologii od wielu lat stosowaną w Polsce w ramach programów terapeutycznych.</p>	<p>Proponuję finansowanie ze środków publicznych (w ramach programu terapeutycznego) dorosłych pacjentów przy wykorzystaniu imatynibu do leczenia uzupełniającego chorych po wycięciu GIST o dużym ryzyku nawrotu. Cel i przebieg leczenia chorych z rozsiazanymi/lub nieoperacyjnym GIST był już oceniany kilkakrotnie, program jest właściwie skonstruowany, poprawki redakcyjne nie zmieniają jego konstrukcji i uważam za istotne jego kontynuowanie z uzupełnieniem o część dotyczącą leczenia uzupełniającego.</p> <p>Ekspert w uzasadnieniu stanowiska powołał się na wyniki badań randomizowanych: ACOSOG Z9001 i SSG XVII AIG.</p>
<p> (Zgłoszono konflikt interesów)</p>	<ul style="list-style-type: none"> lek jest zarejestrowany w leczeniu GIST, terapia ta znajduje się w rekomendacjach towarzystw naukowych na całym świecie do leczenia przypadków zaawansowanych i w leczeniu adjuwantowym tego rzadkiego mięsaka; postępowanie chirurgiczne pozwala na radykalne zaopatrzenie ogniska pierwotnego jednak nie kontroluje większości GIST o dużym ryzyku nawrotu choroby, którego można spodziewać się u ponad >50% chorych w ciągu 3 lat od radykalnej operacji; przeprowadzone badania kliniczne wykazały, że leczenie adjuwantowe imatynibem poprawia czas do progresji choroby oraz i przeżycia całkowite chorych o dużym ryzyku nawrotu GIST; imatynib jest lekiem o znanym profilu toksyczności i dużym bezpieczeństwie, znanym w Polsce od wielu lat. 	<p>Nie ma udokumentowanych badań podważających stanowisko za finansowaniem leku.</p>	<p>Potwierdzam zasadności finansowania ze środków publicznych (w ramach programu terapeutycznego) leczenia uzupełniającego imatynibem dorosłych chorych po wycięciu GIST o dużym ryzyku nawrotu.</p> <p>Ekspert w uzasadnieniu stanowiska powołał się na wyniki badań randomizowanych: ACOSOG Z9001 i SSG XVII AIG.</p>

Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

W stanowisku organizacji reprezentującej pacjentów chorych na GIST przedstawiono **argumenty za finansowaniem imatynibu** w rozważanym wskazaniu, nie znajdując argumentów przeciw finansowaniu leku Glivec®. Stanowisko organizacji wraz z argumentami dotyczącymi zasadności finansowania imatynibu przedstawione zostało poniżej:

„Nasze Stowarzyszenie współpracuje z organizacjami pacjentów zrzeszających chorych na GIST w krajach Europy i w USA a także z kadrą profesorską w ośrodkach klinicznych leczących GIST. Wiemy, że terapia adjuwantowa jest coraz powszechniej stosowana w leczeniu chorych o dużym ryzyku nawrotu, przynosząc znaczne wydłużenie czasu pomiędzy leczeniem chirurgicznym a pojawieniem się ewentualnych wznów oraz poprawę całkowitego przeżycia chorych na GIST, szczególnie tych, którzy zaliczeni zostali do grupy o znacznym ryzyku powstania wznowy lub progresji.

GIST jest zaliczany do rzadko występujących rodzajów nowotworów (w przeliczeniu na liczbę mieszkańców 1,4 na 100.000) co nie jest bez znaczenia jeśli chodzi o stronę ekonomiczną dyskutowanej terapii. Spodziewana liczba chorych objętych leczeniem w naszym kraju w skali roku nie będzie duża. Warto w tym miejscu dodać, że literatura naukowa, a nawet podręczniki i broszury dla pacjentów GIST, informują o fakcie, że mutacje w PDGFRA, w eksonie 18 – Typ D842V oraz niektóre typy tzw. dzikiego GIST nie są wrażliwe na Glivec. Zatem tym pacjentom nie należy go podawać. Natomiast z całą pewnością, zgodnie z zaleceniami europejskimi, powinno się za każdym razem określać rodzaj mutacji KIT/PDGFRA każdego guza.

*W naszym Stowarzyszeniu członkowie, którzy zażywają Glivec od czasu sprzed powstania naszego Stowarzyszenia (2004 r.) „Weterani” egzystujący na Gliveku od ponad 10 lat to żywe światło nadziei - szczególnie dla nowo zdiagnozowanych. **To lek który działa, jest sprawdzony a pacjenci wraz ze specjalistami GIST potrafią sobie świetnie radzić z działaniami ubocznymi.** Uświadomienie choremu, iż kompleksowa możliwość terapii Glivekiem daje mu szanse na normalne życie jest nie do przecenienia.*

Rozszerzenie dzisiejszej terapii o możliwość leczenia adjuwantowego nie tylko zbliży nas do większości krajów Europy i USA ale przyczyni się ponadto do właściwego stanu systemu opieki zdrowotnej w naszym kraju.

Koszt terapii nie jest możliwy do pokrycia przez osoby fizyczne. Z informacji o analizach finansowych dokonywanych w wymienianych wyżej krajach wynika, że leczenie adjuwantowe powodować będzie per saldo spadek całkowitych nakładów koniecznych na terapię chorego o dużym ryzyku powstania wznowy.

Z posiadanej przez nas wiedzy wynika, że dawka adjuwantu zawsze wynosi 400mg. Ponadto chorym o średnim ryzyku nawrotu (np. w Niemczech) Imatynib również podawany jest w tej dawce, przez krótszy okres czasu – jeden rok.

Leczenie adjuwantowe sprawi, że więcej chorych otrzyma szanse na całkowite wyleczenie.

Pacjenci, którzy mogą być leczeni adjuwantowo imatynibem, są, jak wynika z naszej wiedzy, w ten sposób leczeni w zdecydowanej większości krajów Unii Europejskiej i USA. Myślę, że stosowanie opiniowanej metody w tych krajach nie jest podyktowane jedynie względami humanitarnymi, lecz oparte jest na "twardym" rachunku ekonomicznym. Jeśli zatem im się opłaca to i my powinniśmy spróbować.

Większość chorych przyjmujących Glivec nie jest kulą u nogi społeczeństwa - to osoby czynne zawodowo, płacące podatki, aktywne społecznie i, co ważne, starające się przezwyciężać stereotypy dotyczące leczenia onkologicznego. Powodują one, że we wczesnym wykrywaniu nowotworów nadal nie zaliczamy się do czołówki europejskiej, a z tym się wiąże konieczność ponoszenia niewspółmiernie wyższych kosztów społecznych i finansowych na leczenie onkologiczne w naszym kraju w porównaniu z innymi krajami w których świadomość zdrowotna jest wyższa od naszej, polskiej.”

Dodatkowo przedstawiono również objawy oraz konsekwencje choroby, które dotyczą osób chorych na GIST:

Konsekwencją nieleczzonego lub niewłaściwie leczonego GIST jest przedwczesna śmierć chorego z wszystkimi jej następstwami społecznymi i finansowymi. Nie szacowano ile osób zmarło w wyniku braku zastosowania leczenia adjuwantowego, nie oszacowano ile wydano pieniędzy na próby ratowania chorych, dla których wznowy mogły się nie pojawić.

Właściwie prowadzona terapia sprawia, że chory raczej walczy z dyskomfortem psychicznym, że jest pacjentem onkologicznym, niż boryka się z fizycznymi uciążliwościami choroby.

Niestety, trudności w dotarciu do informacji o chorobie, sposobach jej kontroli i ośrodkach specjalizujących się w leczeniu GIST, nietrafna diagnostyka w ośrodkach niespecjalistycznych

(histopatologia, immunohistochemia, indeks mitotyczny, mutacje), niewłaściwe leczenie chirurgiczne jak i źle dobrana terapia po resekcji pierwotnego guza powodują niepotrzebne cierpienie i koszty.

Świadomość, że byłem/tam źle leczona/y, że wznowy można było uniknąć, że jest lek, który jednak może być dla mnie niedostępny, jest paraliżująca.

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy przygotowania analizy weryfikacyjnej, stanowiska Rady Przejrzystości i rekomendacji Prezesa AOTM dotyczących wniosków o objęcie refundacją następujących produktów leczniczych:

- **Glivec[®] (imatynib), tabl. powl., 400 mg, 90 tabl., kod EAN 5909990010349,**
- **Glivec[®] (imatynib), tabl. powl., 100 mg, 60 tabl., kod EAN 5909990001057,**
- **Glivec[®] (imatynib), tabl. powl., 400 mg, 30 tabl., kod EAN 5909990001071**

w ramach programu lekowego: Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (pismo z dnia 17 sierpnia 2012 r. znak: MZ-PLA-460-12499-351/LP/12; data wpływu do AOTM 20 sierpnia 2012 r.).

Problem zdrowotny

Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (GIST) są najczęstszymi nowotworami mezenchymalnymi przewodu pokarmowego. Wywodzą się najprawdopodobniej z prekursorów komórek "rozsusznikowych" Cajala (odpowiedzialnych za ruchy perystaltyczne jelit).

Objawy kliniczne GIST są niecharakterystyczne: bóle brzucha, objawy podniedrożności lub przewlekłego krwawienia do przewodu pokarmowego, wyczuwalny guz w jamie brzusznej, czasami objawy "ostrego brzucha". Niewielkie zmiany długo pozostają bezobjawowe i mogą być wykryte przypadkowo.

Nawroty GIST po doszczętnym wycięciu guza pierwotnego dotyczą przede wszystkim jamy brzusznej. Przeważnie występują przerzuty w wątrobie (54%), izolowane (25%) lub współistniejące z rozsiewem śródtrzewnym (29%).

Leczenie chirurgiczne stanowi podstawę terapii pierwotnych, resekcyjnych GIST, ale właściwie wszystkie GIST wiążą się z ryzykiem nawrotu i u około 40% chorych po potencjalnie leczniczej operacji dochodzi do nawrotu choroby, głównie pod postacią przerzutów do wątroby lub śródtrzewnych.

W leczeniu uzupełniającym zarejestrowano imatynib.

Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z wytycznymi postępowania klinicznego oraz opiniami polskich ekspertów obecnie w Polsce w leczeniu pooperacyjnym chorych nie są stosowane ani refundowane żadne lekowe technologie medyczne. Pacjenci podlegają obserwacji w połączeniu z monitorowaniem przebiegu choroby.

Skuteczność kliniczna

Wnioskodawca przedstawił analizę efektywności klinicznej będącą przeglądem systematycznym dowodów naukowych. Oceniono skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania imatynibu w terapii adjuwantowej po resekcji nowotworu GIST u chorych z wysokim ryzykiem nawrotu choroby. Ocenę skuteczności klinicznej oparto o 2 badania RCT: ACOSOG Z9001 porównujące terapię adjuwantową IMA przez 12 miesięcy z placebo oraz badanie SSG XVIII AIG porównujące leczenie adjuwantowe IMA przez 36 miesięcy z terapią IMA przez 12 miesięcy. Do analizy wnioskodawcy włączono również badania o niższej wiarygodności, których wyniki potwierdziły wnioskowanie oparte na randomizowanych badaniach klinicznych.

Zgodnie z zapisami projektu programu lekowego IMA w terapii adjuwantowej może być stosowany przez okres 36 miesięcy. Nie odnaleziono jednak randomizowanych badań klinicznych potwierdzających skuteczność tej terapii w proponowanym okresie leczenia względem placebo lub obserwacji chorych (w badaniu ACOSOG Z9001 IMA stosowany był przez 12 miesięcy). Pozostałe badania kliniczne przedstawione w analizie wnioskodawcy dotyczyły porównania terapii IMA przez 36 miesięcy względem terapii IMA przez 12 miesięcy, u chorych z wysokim ryzykiem nawrotu w skali NIH (inna subpopulacja chorych niż w programie lekowym - badanie randomizowane SSG XVIII AIG) lub były niższej wiarygodności (badania nierandomizowane, bez grypy kontrolnej, opisy przypadków, przeprowadzone wśród populacji azjatyckiej).

W analizie klinicznej wykazano, że imatynib stosowany przez 12 miesięcy w porównaniu z placebo istotnie statystycznie wydłuża przeżycie wolne od nawrotu choroby (RFS), zmniejsza ryzyko nawrotu choroby w czasie 5 lat obserwacji, przy czym nie wpływa na przeżycie całkowite chorych (OS) z wysokim ryzykiem nawrotu. Na podstawie badania SSG XVIII AIG wykazano, że IMA stosowany w terapii adjuwantowej przez 36 miesięcy względem IMA stosowanego przez 12 miesięcy istotnie statystycznie zwiększa prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji choroby w czasie 60 miesięcy oraz w czasie od 12 do 24 miesięcy i od 24 do 36 miesięcy u chorych z wysokim ryzykiem nawrotu w skali NIH. Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w RFS pomiędzy terapią IMA stosowanym przez 36 miesięcy i 12 miesięcy w okresie obserwacji równym 12 i 36 miesięcy. Na podstawie wyników badania SSG XVIII AIG stwierdzono również, że terapia IMA przez 36 miesięcy względem leczenia przez 12 miesięcy istotnie statystycznie zwiększa prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji choroby u chorych z mutacją KIT w eksonie 11, podczas gdy nie wpływa na wyniki RFS u chorych z innymi mutacjami. Stwierdzono również, że terapia IMA przez 36 miesięcy zwiększa prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego oraz przeżycia całkowitego bez GIST w czasie 60 miesięcy obserwacji względem chorych leczonych IMA przez 12 miesięcy.

Ocena bezpieczeństwa

U chorych z wysokim ryzykiem nawrotu w skali AJCC-NCCN-AFIP, leczonych IMA przez 12 miesięcy zaobserwowano istotnie większe w odniesieniu do grupy placebo ryzyko występowania ogółem: biegunki, nudności, obrzęku około-oczodołowego, wymiotów, obrzęku obwodowego, skurczu mięśni, neutropenii, hiperkaliemii, nasilonego łzawienia, obrzęku twarzy, utrudnionego przełykania i bólu gardłowo-krtaniowego w okresie obserwacji równym medianie 19,7 miesiąca. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic dla zdarzeń niepożądanych w stopniu powyżej 3. Z kolei porównanie terapii IMA i placebo u chorych z nieokreślonym ryzykiem nawrotu wskazało, że terapia ta powoduje częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych w stopniu 3 i 4, neutropenii, zmęczenia, zapalenia skóry, nudności, wymiotów, biegunki, podniesionego poziomu ALT i AST oraz kreatyniny, obrzęków, hipokaliemii, omdleń, obrzęków około-oczodołowych, anemii, złuszczonej się wysypki, jadłowstrętu, zwiększonej masy ciała, skurczu mięśni, leukopenii, nasilonego łzawienia, obrzęku twarzy, zaburzeń percepcji smakowej, hipokalcemii, zapaleń błony śluzowej jamy ustnej, oraz działań niepożądanych wymagających przerwania terapii.

Na podstawie randomizowanego badania SSG XVIII AIG stwierdzono, że w grupie chorych stosujących IMA przez 36 miesięcy względem terapii IMA przez 12 miesięcy istotnie statystycznie częściej występowały zdarzenia niepożądane w stopniu 3 i 4, obrzęk około-oczodołowy, podniesiony poziom kreatyniny, podniesiony poziom dehydrogenazy mleczanowej, biegunka, leukopenia, skurcze mięśni.

Dodatkowe dane o bezpieczeństwie

FDA zwraca uwagę na możliwe przypadki obrzęków, ciężkiej retencji płynów, anemii, trombocytopenii, neutropenii, ciężkiej, zastoinowej niewydolności serca oraz zaburzenia czynności lewej komory serca, dysfunkcji i ciężkich uszkodzeń wątroby, krwawień w 3 i 4 stopniu nasilenia, perforacji przewodu pokarmowego (w tym przypadków śmiertelnych), wstrząsu kardiogennego, reakcji skórnych, m. in. rumienia wielopostaciowego oraz zespołu Stevensa-Johnsona, niedoczynności tarczycy, toksyczności szczególnie w obszarze wątroby, nerek i serca oraz wystąpienia immunosupresji, szkodliwego wpływu na rozwój płodu, opóźnienia wzrostu u dzieci i młodzieży oraz zespół rozpadu guza.

Dodatkowo, na podstawie informacji od podmiotu odpowiedzialnego (*Novartis*) w raporcie *Health Canada* przedstawiono następujące ostrzeżenia dotyczące możliwych objawów niepożądanych podczas stosowania leku Glivec: zastoinowa niewydolność serca oraz zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory serca, rhabdomyoliza, ciężkie krwotoki, retencja płynów, zaburzenia funkcji wątroby i perforacja przewodu pokarmowego (w niektórych przypadkach prowadzące do zgonu).

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Analizę ekonomiczną przeprowadzono dla porównania IMA stosowanego w terapii adjuwantowej przez 3 lata względem nieleczenia jak też dla IMA stosowanego przez 1 rok względem nieleczenia, w populacji chorych z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu całkowitej resekcji nowotworu podścieliska przewodu pokarmowego (GIST). Zastosowano technikę analityczną kosztów-użyteczności oraz dodatkowo przedstawiono wyniki uzyskane techniką kosztów-efektywności. Wyniki analizy zaprezentowano w dożywotnym horyzoncie czasowym w perspektywie płatnika publicznego oraz wspólnej (NFZ+pacjent).

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wnioskodawca przedstawił analizę wpływu na system ochrony zdrowia, w której przeanalizowano wpływ na budżet płatnika publicznego (NFZ) decyzji o objęciu refundacją imatynibu w terapii adjuwantowej, stosowanej u chorych na GIST [Redacted]

Oszacowanie wydatków płatnika publicznego w scenariuszu istniejącym oraz nowym przeprowadzono w

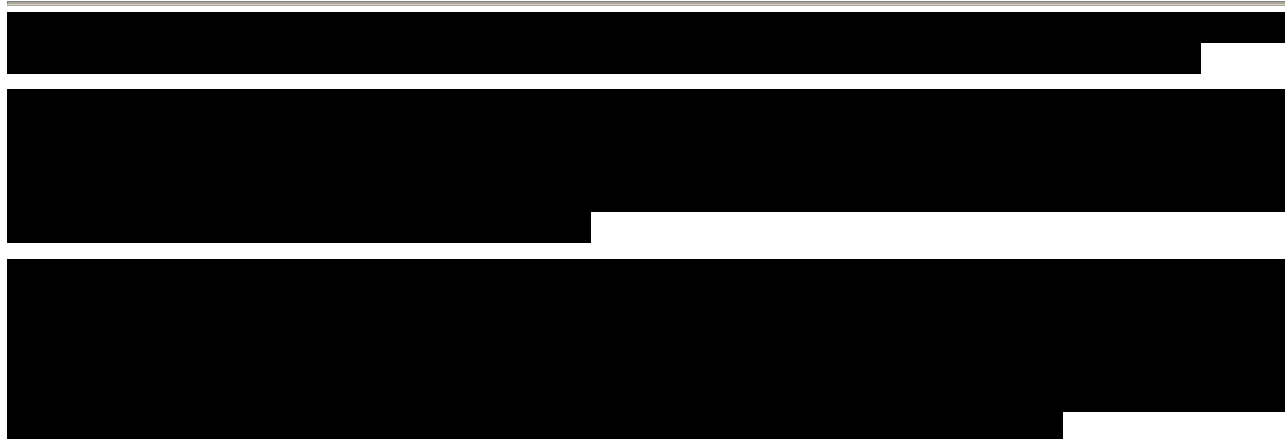
[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

**Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

Nie dotyczy. Wnioskodawca nie przedstawił proponowanych instrumentów podziału ryzyka.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Do wnioskowanego programu lekowego uwagi zgłosił [REDAKTED]. Uwagi te dotyczyły wymogu wprowadzenia oznaczeń mutacji KIT/PDGFR α , w celu wykluczenia z programu pacjentów o niewrażliwym genotypie na imatynib (PDGFR α D842V oraz wild type), doprecyzowania zapisów dotyczących prawidłowych parametrów laboratoryjnych oraz poprawek edytorskich tekstu programu.

Agencja nie zgłasza innych niż wymienione powyżej uwag do zapisów programu lekowego.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnalezione rekomendacje kliniczne oraz rekomendacje finansowe generalnie odnoszą się pozytywnie do stosowania oraz finansowania ze środków publicznych imatynibu w terapii adjuwantowej u chorych o wysokim ryzyku nawrotu. Rozbieżności pomiędzy poszczególnymi rekomendacjami dotyczą czasu terapii oraz grupy chorych, u których należy stosować leczenie adjuwantowe (dotyczy pośredniego oraz wysokiego ryzyka nawrotu).

13. Źródła

Piśmiennictwo

- ACOSOG Z9001 DeMatteo RP, Ballman KV, Antonescu CR i wsp.: Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2009; 373:1097-1104.
- DeMatteo RP, Owzar K, Maki R i wsp.: Adjuvant imatinib mesylate increases recurrence free survival (RFS) in patients with completely resected localized primary gastrointestinal stromal tumor (GIST): North American Intergroup Phase III trial ACOSOG Z9001. 2007 ASCO Annual Meeting, abstrakt nr 10079.
- Dematteo RP, Ballman KV, Antonescu CR i wsp.: Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. [Prezentacja, dane nieopublikowane].
- <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00041197?term=%28GIST+OR+Gastrointestinal+Stromal+Tumor+OR+Gastrointestinal+Stromal+Tumors+OR+Gastrointestinal+Stromal+Tumour+OR+Gastrointestinal+Stromal+Tumour%29+AND+%28imatinib%29&rank=23>, marzec 2012.
- Cohen MH, Cortazar P, Justice R i wsp.: Approval summary: imatinib mesylate in the adjuvant treatment of malignant gastrointestinal stromal tumors. *Oncologist*, 2010; 15(3):300-307.
- Imatinib (Glivec®), Novartis Pharmaceuticals UK Ltd. New product assessment form. Scottish Medicine Consortium (SMC), luty 2007.
- [No authors listed]. A randomised double-blind study of adjuvant STI571 (Glivec) versus placebo in patients following the resection of primary GIST. Reanalysis by AFIP risk classification: High Risk, December 2009. [dane nieopublikowane]
- Armbrust 2007 Armbrust T, Sobotta M, Ramadori G: Follow up of three cases after adjuvant treatment of high risk gastrointestinal stromal tumors with Imatinib. *Ann Oncol*, 2007; 18(6):1123-1125
- Bogoevski 2007 Bogoevski D, Mann O, Schurr P i wsp.: Laparoscopic Gastric Tailoring for Huge Subcardial Gastrointestinal Stromal Tumor. *JLS*, 2007; 11:394-397
- Bümbling 2003 Bümbling P, Andersson J, Meis-Kindblom JM i wsp.: Neoadjuvant, adjuvant and palliative treatment of gastrointestinal stromal tumours (GIST) with imatinib: a centre-based study of 17 patients. *Br J Cancer*, 2003; 89:460-464
- Cassier 2008 Cassier PA, Dufresne A, Arifi S i wsp.: Imatinib mesylate for the treatment of gastrointestinal stromal tumour. *Expert Opin Pharmacother*, 2008; 9(7):1211-1222
- Chabot 2008 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
- ChPL leku Glivec® http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000406/WC500022207.pdf
- Cruz 2008 Cruz Jr RJ, Vincenzi R, Ketzer BM i wsp.: Spontaneous intratumoral bleeding and rupture of giant gastric stromal tumor (> 30 cm) in a young patient. *World J Surg Oncol*, 2008; 6:76
- Cunningham 2003 Cunningham SC, Shabata D, Volpe C: Isolated Abdominal Wound Metastasis From a Gastrointestinal Stromal Tumor. *Int J Gastrointest Cancer*, 2003; 33(2-3):129-132
- DeMatteo 2005, DeMatteo 2008 DeMatteo RP, Antonescu CR, Chadaram V i wsp.: Adjuvant imatinib mesylate in patients with primary high risk gastrointestinal stromal tumor (GIST) following complete resection: safety results from the US Intergroup Phase II trial ACOSOG Z9000. *J Clin Oncol*, 2005; 23(Suppl.): abstrakt 16S
- DeMatteo RP, Owzar K, Antonescu CR i wsp.: Efficacy of adjuvant imatinib mesylate following complete resection of localized, primary gastrointestinal stromal tumor (GIST) at high risk of recurrence: the U.S. Intergroup phase II trial ACOSOG Z9000 [Abstract]. American Society of Clinical Oncology 2008 Gastrointestinal Cancers Symposium, 25-27 January 2008, Orlando, Abstrakt nr FL. A-8
- Dretzke 2010 Dretzke J, Round J, Connock M i wsp.: Imatinib as adjuvant treatment following resection of KIT-positive gastrointestinal stroma tumours. *Health Technology Assessment*, 2010; 14(Suppl.2):63-70
- Efremidou 2006 Efremidou EI, Liratzopoulos N, Papageorgiou MS i wsp.: Perforated GIST of the Small Intestine as a Rare Cause of Acute Abdomen: Surgical Treatment and Adjuvant Therapy. Case Report. *J Gastrointest Liver Dis*, 2006; 15(3):297-299
- Ei Dib 2011 Ei Dib RP, Spagnuolo RS, Llanos JC: Imatinib mesylate for gastrointestinal stromal tumours (GISTs) (Protocol). The Cochrane Collaboration, opublikowano w The Cochrane Library 2011, Issue 9.
- EMA 2009 Raport oceniający CHMP dotyczący produktu leczniczego Glivec® http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000406/WC500022212.pdf
- EMA 2012 http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2012/06/WC500128151.pdf
- EORTC-ISG-AGITG 62005 i SWOG S0033 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
- 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

Program lekowy: Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST)

	Verweij J, Casali PG, Zalcberg J, et al. Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised trial. <i>Lancet</i> . 2004 Sep 25-Oct 1;364(9440):1127-34
ERG NICE 2010	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
Essat 2011	Essat M i Cooper K: Imatinib as adjuvant therapy for gastrointestinal stromal tumors: a systematic review. <i>Int J Cancer</i> , 2011; 128:2202-2214
FDA 2008	http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2008/021588s024.bl.pdf
Ferraresi 2006	Ferraresi V, Catricala C, Ciccarese M i wsp.: Severe Skin Reaction in a Patient with Gastrointestinal Stromal Tumor Treated with Imatinib Mesylate. <i>Anticancer Res</i> , 2006; 26:4771-4774
Hatoum 2011	Hatoum TH, Trent JC, Guo A i wsp.: Outcome of adjuvant imatinib in patients with gastrointestinal stromal tumor: Results of a population-based, matched cohort study. <i>J Clin Oncol</i> , 2011; 29(Suppl.): abstrakt 10052
Health Canada 2006, 2009	http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/medeff/advisories-avis/prof/2006/gleevec_2_hpc-cps-eng.pdf http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/prodpharma/notice-avis/conditions/gleevec_dhcpp_lapds_127392-eng.pdf
Hislop 2011	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. <i>Health Technol Assess</i> . 2011 Jun;15(25):1-178
Jiang 2011	Jiang W-Z, Guan G-X, Lu H-S i wsp.: Adjuvant Imatinib Treatment after R0 Resection for Patients With High-Risk Gastrointestinal Stromal Tumors: A Median Follow-Up of 44 Months. <i>J Surg Oncol</i> , 2011; 104:760-764.
Kang 2009, Kang 2009a	Kang Y, Kang BW, Ryu M i wsp.: A phase II study of imatinib mesylate as adjuvant treatment for curatively resected high-risk localized gastrointestinal stromal tumors with C-Kit exon 11 mutation. <i>ASCO 2009 GI Cancer Symposium</i> , abstrakt nr 95. Kang B, Lee J, Ryu M i wsp.: A phase II study of imatinib mesylate as adjuvant treatment for curatively resected high-risk localized gastrointestinal stromal tumors. <i>J Clin Oncol</i> , 2009; 27(Suppl.):e21515
Lai 2005	Lai I-R, Hu R-H, Chang K-J: Is Imatinib Justified as an Adjuvant Chemotherapy for Patients with Recurrent Gastrointestinal Stromal Tumors. <i>Hepato-Gastroenterology</i> , 2005; 52:826-828
Li 2011, Li 2009, Shen 2008	Li J, Gong JF, Wu AW i wsp.: Post-operative imatinib in patients with intermediate or high risk gastrointestinal stromal tumor. <i>EJSO</i> , 2011; 37:319-324. Li J, Gong JF, Li J i wsp.: Adjuvant therapy with imatinib in gastrointestinal stromal tumor (GIST) patients with intermediate or high risk: Analysis from a single-center contrast study. 2009 ASCO Annual Meeting, abstrakt nr 10556. Shen L, Li J, Li J i wsp.: Adjuvant Post-Surgery Therapy with Imatinib in Intermediate or High-Risk Gastrointestinal Stromal Tumor (Gist) Patients: Interim Analysis From A Single Centre Comparison Study. <i>Ann Oncol</i> , 2008; 19(Suppl.8):viii267
Manouras 2009	Manouras A, Pappas A, Katergiannakis V i wsp.: Gastrointestinal Stromal Tumors of the rectum: report of five cases. <i>Acta Gastroenterol Belg</i> , 2009; 72:257-261.
NCT00075218	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. <i>Lancet</i> . 2006 Oct 14;368(9544):1329-38. 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]. <i>Annals of Oncology</i> 2009. Vol. 19, Issue Supplement 8, pp. 266
NHS 2008	Imatinib (Glivec) for adjuvant therapy in gastrointestinal stroma tumours. The National Institute for Health Research National Horizon Scanning Centre Research. Sierpień 2008
NICE 2010	Imatinib for the adjuvant treatment of gastrointestinal stromal tumours. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) technology appraisal guidance 196. Sierpień 2010.
Nilsson 2007	Nilsson B, Sjölund K, Meis-Kindblom JM i wsp.: Adjuvant imatinib treatment improves recurrence-free survival in patients with high-risk gastrointestinal stromal tumours (GIST). <i>Br J Cancer</i> , 2007; 96:1656-1658
Nishida 2009	Nishida T, Kanda T, Wada N i wsp.: Phase II trial of adjuvant imatinib mesylate after resection of localized, primary high risk gastrointestinal stromal tumour (GIST) in Japan. <i>Eu J Cancer</i> , 2009; Suppl.7(2):593
Osada 2007	Osada T, Nagahara A, Kodani T i wsp.: Gastrointestinal stromal tumor of the stomach with a giant abscess penetrating the gastric lumen. <i>World J Gastroenterol</i> , 2007; 13(16):2385-2387
rek_fin_IMA_AW MSG_2011	Medicines Not Meeting AWMSG Criteria For Appraisal, Welsh Medicine Partnership, 01 December 2011
rek_fin_IMA_HAS_2009	Haute Autorite De Sante, TRANSPARENCY COMMITTEE OPINION 9 September 2009, GLIVEC 100 mg, film-coated tablets Pack of 60 tablets (CIP: 362 247-5) GLIVEC 400 mg, film-coated tablets Pack of 30 tablets (CIP: 362 249-8)
rek_fin_IMA_NICE_2010	NICE technology appraisal guidance 196, Imatinib for the adjuvant treatment of gastrointestinal stromal tumours, Issue date: August 2010
rek_fin_IMA_PBA C_2011	PUBLIC SUMMARY DOCUMENT Product: Imatinib, tablet, 100 mg and 400 mg (as mesylate), Glivec®, Date of PBAC Consideration: March 2011

Program lekowy: Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST)

rek_fin_IMA_SMC_2010	Scottish Medicine Consortium, NHS Scotland, imatinib, 100mg and 400mg film-coated tablets (Glivec®) SMC No. (584/09) 06 August 2010
rek_klin_GIST_CO_2010	T. Asmis, A.E. Haynes, C. Swallow, i.in., Imatinib mesylate in the adjuvant treatment of gastrointestinal stromal tumours (GIST), CED-CCO Special Advice Report #17, Report Date: May 31, 2010
rek_klin_GIST_ESMO_2012	The ESMO / European Sarcoma Network Working Group, Gastrointestinal stromal tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, Annals of Oncology 23 (Supplement 7): vii49–vii55, 2012
rek_klin_GIST_European_Expert_Panel_2012	P. Reichardt1, J-Y. Blay, I. Boukovinas, i.in., Adjuvant therapy in primary GIST: state-of-the-art, Annals of Oncology Advance Access published July 25, 2012
rek_klin_GIST_JS_CO_2008	Toshirou Nishida, Seiichi Hirota, Akio Yanagisawa, Clinical practice guidelines for gastrointestinal stromal tumor (GIST) in Japan: English version, Int J Clin Oncol (2008) 13:416–430
rek_klin_GIST_KSGS_2010	Yoon-Koo Kang, Kyoung-Mee Kim, Taesung Sohn, i.in., Clinical Practice Guideline for Accurate Diagnosis and Effective Treatment of Gastrointestinal Stromal Tumor in Korea, J Korean Med Sci 2010; 25: 1543-1552
rek_klin_GIST_NCCN_2012	Soft Tissue Sarcoma, version 2.2012. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology
rek_klin_GIST_Panel_ekspertow_2011	Piotr Rutkowski, Jan Kulig, Maciej Krzakowski, i in., Zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u chorych na nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (GIST), NOWOTWORY Journal of Oncology • 2011 • volume 61 Number 1 • 70–80
rek_klin_GIST_Prescrite_2010	Imatinib adjuvant therapy after surgical excision of gastrointestinal stromal tumour, Rev Prescrire October 2010, 30 (325): 810
rek_klin_GIST_PUO_2011	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2011 r, Mięśaki tkanek miękkich u dorosłych
rek_klin_GIST_Scottish_Group_2009	Robin Reid, i.in. Guidelines for the Management of Gastrointestinal Stromal Tumours (GISTISTIST) In Scotland, Scottish GIST 2009
Rutkowski 2011	Rutkowski P. et al. Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (GIST). Aktualne (2010) zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. Opublikowano w Medycyna Praktyczna Chirurgia 2011/01, Medycyna Praktyczna Onkologia 2011/02. Artykuł dostępny on-line http://www.mp.pl/artykuly/?aid=58464
Rutkowski 2011a	Rutkowski P et al. Mięśaki tkanek miękkich u dorosłych. [w] Krzakowski M (red). Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2011 r. Via Medica. Gdańsk 2011.
Rutkowski 2012	Rutkowski P et al. Imatinib w leczeniu nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego i innych mięsaków tkanek miękkich. Via Medica Gdańsk. 2012.
Sanford 2010	Sanford M i Scott LJ: Imatinib. As Adjuvant Therapy for Gastrointestinal Stromal Tumour. Drugs, 2010; 70 (15):1963-1972.
Sanon 2012	Sanon M, Taylor DC, Parthan A, Cost-effectiveness of 3-years of adjuvant imatinib in gastrointestinal stromal tumors (GIST) in the United States, J Med Econ. 2012 Jul 4 http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22762291
Shi 2008	Shi Y, Du C, Zhou Y: Efficacy and safety of the imatinib in the treatment of 73 gastrointestinal stromal tumors. J Clin Oncol, 2008; 26(Suppl.): abstrakt nr 21512.
SSG XVIII AIO	Joensuu H, Eriksson M, Sundby Hall K i wsp. One vs three years of adjuvant imatinib for operable gastrointestinal stromal tumor. A randomized trial. JAMA, 2012; 307(12): 1265-1272. Joensuu H, Eriksson M, Hatmann J i wsp.: Twelve versus 36 months of adjuvant imatinib (IM) as treatment of operable GIST with a high risk of recurrence: Final results of a randomized trial (SSGXVIII/AIO). J Clin Oncol, 2011; 29(Suppl.): abstrakt nr LBA1. Joensuu H, Eriksson M, Sundby Hall K i wsp. One vs three years of adjuvant imatinib for operable gastrointestinal stromal tumor. A randomized trial. JAMA, 2010; 307(12): 1265-1272. [Prezentacja; dane nieopublikowane]. Joensuu H. 3 year adjuvant therapy: SSG XVIII trial result 2010. [Prezentacja; dane nieopublikowane]. [No authors listed]. Imatinib (Glivec) in GIST Key Presentations at ESMO 2011. European Multidisciplinary Cancer Congress Stockholm, Sweden; 23-27 września 2011. [Prezentacja; dane nieopublikowane]. [No authors listed]. Imatinib – Adjuvant Treatment of Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST). Scientific material. [dane nieopublikowane]. [No authors listed]. Imatinib – SSGXVIII/AIO Study. Scientific material. [dane nieopublikowane]. Joensuu H, Reichardt P. One versus three years of adjuvant imatinib for operable gastrointestinal stromal tumor: a randomized trial. GIST publication alert. [dane nieopublikowane]. SSGXVIII/AIO Trial – Short (12 months) vs long (36 months) duration of adjuvant treatment with the tyrosine kinase inhibitor imatinib mesylate for operable GIST with a high risk for recurrence. Internal Medical Q&A. [dane nieopublikowane]. Blanke C. Optimal duration of adjuvant therapy for patients with resected gastrointestinal stromal tumors. JAMA. 2012; 307(12): 1312-1314. http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00116935?term=%28GIST+OR+Gastrointestinal+Stromal+Tumor+OR+Gastrointestinal+Stromal+Tumors+OR+Gastrointestinal+Stromal+Tumour+OR+Gastrointestinal+Stromal+Tumour%29+AND+%28imatinib%29&rank=6 , marzec 2012

Trent 2010, Trent 2010a	Trent JC, von Mehren M, Pisters PWT i wsp.: Adjuvant Imatinib Therapy of 208 Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST) Patients: Dose, Duration, and Risk Assessment. 2010 ASCO Annual Meeting, prezentacja posterowa Trent JC, von Mehren M, Pisters PWT i wsp.: Adjuvant imatinib therapy of 208 gastrointestinal stromal tumor (GIST) patients: Dose, duration, and risk assessment. J Clin Oncol, 2010; 28(Suppl.): abstract nr 10061
Wilson 2005	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.
Zhan 2006, Zhan 2007	Zhan WH, Wang PZ, Shao YF i wsp.: Efficacy and safety of adjuvant post-surgical therapy with imatinib in gastrointestinal stromal tumor patients with high risk of recurrence: interim analysis from a multicenter prospective clinical trial. Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi, 2006; 9:383-387. Zhan WH: Efficacy and safety of adjuvant post-surgical therapy with imatinib in patients with high risk of relapsing gastrointestinal stromal tumor. J Clin Oncol, 2007; 25(Suppl.): abstrakt nr 10045

14. Załączniki

- Zal. 1. ██████████. Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Glivec® (imatynib) stosowanego w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia KIT (CD 117) - dodatnich nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST). Centrum HTA. Kraków, kwiecień 2012
- Zal. 2. ██████████. Analiza kliniczna produktu leczniczego Glivec® (imatynib) w porównaniu do placebo lub obserwacji (braku leczenia adjuwantowego) w terapii adjuwantowej dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia KIT (CD 117)-dodatnich nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST). Przegląd systematyczny badań klinicznych. Centrum HTA. Kraków, kwiecień 2012 (z uzupełnieniem - wrzesień 2012 roku)
- Zal. 3. ██████████ 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. Centrum HTA. Kraków, kwiecień 2012
- Zal. 4. ██████████ Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Glivec® (imatynib) w leczeniu adjuwantowym wśród dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu choroby po całkowitej resekcji nowotworu podścieliska przewodu pokarmowego w warunkach polskich. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Centrum HTA. Kraków, kwiecień 2012
- Zal. 5. ██████████ Finansowanie ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Glivec® (imatynib) w leczeniu adjuwantowym wśród dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu choroby po całkowitej resekcji nowotworu podścieliska przewodu pokarmowego w warunkach polskich. Analiza racjonalizacyjna. Centrum HTA. Kraków, kwiecień 2012
- Zal. 6. ██████████. 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. Aneks do analizy ekonomicznej przygotowany w związku z uwagami przekazanymi pismem Ministra Zdrowia z dnia 17 września 2012 roku o znaku MZ-PLR-460-16089-7/MS/12 (numer sprawy R12050751). Centrum HTA. Kraków, 20 września 2012
- Zal. 7. ██████████ Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Glivec® (imatynib) w leczeniu adjuwantowym wśród dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu choroby po całkowitej resekcji nowotworu podścieliska przewodu pokarmowego w warunkach polskich. Aneks do analizy wpływu na budżet przygotowany w związku z uwagami przekazanymi pismem Ministra Zdrowia z dnia 17 września 2012 roku o znaku MZ-PLR-460-16089-7/MS/12 (numer sprawy R12050751). Centrum HTA. Kraków, 20 września 2012.
- Zal. 8. Charakterystyka badań o niższej wiarygodności włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 55. Metodyka badań o niższej wiarygodności włączonych do przeglądu wnioskodawcy

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Populacja	Interwencje	Punkty końcowe
<p>Li 2011 (Li 2009, Shen 2008) <u>Źródło finansowania:</u> Beijing Cancer Hospital, Foundation (Grant number: 08e17) i Novartis Oncology</p>	<p>Prospektywna, nierandomizowana, otwarta, jednośrodkowa próba kliniczna II fazy z grupą kontrolną. <i>superiority</i></p>	<p>Populacja pacjentów po zabiegu całkowitego usunięcia pierwotnego, KIT-dodatniego GIST o pośrednim lub wysokim ryzyku nawrotu. Kryterium pośredniego lub wysokiego ryzyka nawrotu: guz o rozmiarach > 5 cm i/lub liczba figur podziału > 5/50 HPF</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> wiek ≥18 lat; immunohistochemicznie potwierdzony pierwotny, CD 117-dodatni nowotwór podścieliskowy przewodu pokarmowego, poddany całkowitej resekcji; negatywne marginesy cięcia chirurgicznego (R0); wysokie lub pośrednie ryzyko nawrotu na podstawie klasyfikacji NIH z 2001 roku; stan zdrowia pacjenta w skali ECOG 0-2; świadoma pisemna zgoda na udział w badaniu.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> poważne zaburzenia hematologiczne; poważne upośledzenie funkcji nerek, wątroby, płuc lub schorzenia sercowo-naczyniowe; trwająca infekcja wymagająca zastosowania antybiotyków podawanych systemowo; ciąża lub karmienie piersią.</p> <p><u>Ogólna charakterystyka pacjentów:</u> Grupa badana (imatynib): 62% mężczyzn, 36% kobiet; średni wiek: 56 lat; ryzyko nawrotu choroby: pośrednie: 38%, wysokie 63%; pierwotna lokalizacja nowotworu: żołądek: 48%, jelito cienkie: 41%, odbył: 7%, inna: 4%. Grupa kontrolna: 53% mężczyzn, 47% kobiet; średni wiek: 55 lat; ryzyko nawrotu choroby: pośrednie: 43%, wysokie 57%; pierwotna lokalizacja nowotworu: żołądek: 53%, jelito cienkie: 29%, odbył: 4%, inna: 14%.</p> <p>Liczba osób utraconych: 3 pacjentów z grupy kontrolnej.</p>	<p>Grupa badana: imatynib podawany doustnie w dawce 400 mg na dobę (leczenie adjuwantowe) przez okres 36 miesięcy; N=56. Grupa kontrolna: brak interwencji; N=49. Okres obserwacji: mediana 45 miesięcy, zakres (43,1; 46,9)</p>	<ul style="list-style-type: none"> •jednoroczne przeżycie wolne od nawrotu, •półtoraroczne przeżycie wolne od nawrotu, •dwuletnie przeżycie wolne od nawrotu, •trzyletnie przeżycie wolne od nawrotu, •przeżycie całkowite, •profil bezpieczeństwa.
<p>Jiang 200 <u>Źródło finansowania:</u> Nie podano</p>	<p>Prospektywna, nierandomizowana, jednośrodkowa próba kliniczna z grupą kontrolną. <i>superiority</i></p>	<p>Populacja pacjentów po zabiegu całkowitego usunięcia pierwotnego, KIT-dodatniego GIST o wysokim ryzyku nawrotu. Kryterium wysokiego stopnia nawrotu: liczba figur podziału >5/50 HPF lub wie kość guza > 5 cm a bo wielkość guza > 10 cm i dowolna liczba figur podziału/50 HPF albo dowolna wie kość guza i liczba figur podziału >10/50 HPF</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> CD 117-dodatni nowotwór podścieliskowy przewodu pokarmowego, poddany całkowitej resekcji; negatywne marginesy cięcia chirurgicznego (R0); wysokie ryzyko nawrotu na podstawie klasyfikacji NIH; świadoma pisemna zgoda na udział w badaniu.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> nie podano.</p> <p><u>Ogólna charakterystyka pacjentów:</u> Grupa badana (imatynib): 45,7% mężczyzn; średni wiek: 53,1 lat; pierwotna lokalizacja nowotworu: żołądek: 37,1%, jelito cienkie: 48,6%, odbył/okrężnica: 8,6%, inna: 5,7%; ocena stanu zdrowia 0-1: 100%. Grupa kontrolna: 69,1% mężczyzn; średni wiek: 54,4 lat; pierwotna lokalizacja</p>	<p>Grupa badana: imatynib podawany doustnie w dawce 400 mg na dobę (leczenie adjuwantowe) przez okres, dla którego mediana wynosiła 33,8 miesiąca; N=35. Grupa kontrolna: brak interwencji; N=55. Okres obserwacji: mediana 44 miesiące, zakres (12; 101)</p>	<ul style="list-style-type: none"> •jednoroczne przeżycie wolne od nawrotu, •dwuletnie przeżycie wolne od nawrotu, •trzyletnie przeżycie wolne od nawrotu, •ryzyko nawrotu ogółem, •ryzyko nawrotu lokalnego, •ryzyko przerzutów do wątroby, •ryzyko przerzutów do otrzewnej, •profil bezpieczeństwa.

Program lekowy: Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST)

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Populacja	Interwencje	Punkty końcowe
		<p>nowotworu: żołądek: 40,0%, jelito cienkie: 47,3%, odbytokręznica: 3,6%, inna: 9,1%; ocena stanu zdrowia 0-1: 100%.</p> <p>Liczba osób utraconych: brak.</p>		
<p><i>Nillson 2007</i> <u>Źródło finansowania:</u> <i>Swedish Medical Research Council, Swedish Cancer Society, Sahlgrenska Academy, Inga-Britt and Arne Lundberg Research Foundation, Nordic Cancer Union, Johan Jansson Foundation for Cancer Research, Assar Gabrielsson Research Foundation, Göteborg Medical Society</i></p>	<p>Pilotażowa, nierandomizowana, jednośrodkowa próba kliniczna z historyczną grupą kontrolną.</p>	<p>Populacja pacjentów po zabiegu całkowitego usunięcia GIST o wysokim ryzyku nawrotu. Kryterium wysokiego ryzyka: nie zdefiniowano.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> nowotwór podścieliskowy przewodu pokarmowego; wysokie ryzyko nawrotu choroby;</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> nie podano.</p> <p><u>Ogólna charakterystyka pacjentów:</u> Grupa badana (imatynib): 52% mężczyzn; 48% kobiet; średni rozmiar guza: 9,4 cm (zakres: 2-35); indeks mitotyczny: 6,2/50 HPF (zakres: 2-10). Grupa kontrolna (historyczna): 48% mężczyzn, 52% kobiet; średni rozmiar guza: 12,3 cm (zakres: 3,5-33); indeks mitotyczny: 6,8/50 HPF (zakres: 2-10).</p> <p>Liczba osób utraconych: nie podano.</p>	<p>Grupa badana: imatynib podawany doustnie w dawce 400 mg na dobę (leczenie adjuwantowe) przez okres 12 miesięcy; N=23. Grupa kontrolna: brak interwencji; N=48. Okres obserwacji: mediana - 40 miesięcy.</p>	<ul style="list-style-type: none"> •ryzyko nawrotu.
<p><i>DeMatteo 2005 (DeMatteo 2008)</i> <u>Źródło finansowania:</u> Nie podano</p>	<p>Nierandomizowana, otwarta, wielośrodkowa próba kliniczna II fazy bez grupy kontrolnej.</p>	<p>Populacja pacjentów po zabiegu całkowitego usunięcia pierwotnego, KIT-dodatniego GIST o wysokim ryzyku nawrotu. Kryterium wysokiego ryzyka nawrotu: rozmiar guza ≥ 10 cm, pęknięcie guza lub przerzuty do otrzewnej < 5 cm.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> wiek > 16 lat; pierwotny, KIT-dodatni nowotwór podścieliskowy przewodu pokarmowego, potwierdzony patologicznie w centralnym ośrodku, poddany całkowitej resekcji w ciągu ostatnich 70 dni; wysokie ryzyko nawrotu definiowane jako wielkość guza ≥ 10 cm, pęknięcie guza lub wielkość przerzutów dootrzewnowych < 5 cm); brak występowania choroby resztkowej w tomografii komputerowej lub w badaniu rezonansu magnetycznego jamy brzusznej lub miednicy; ocena stanu zdrowia w skali ECOG/ Zubrod 0-1; prawidłowe wartości testów laboratoryjnych; stosowanie skutecznych metod antykoncepcji przed i w czasie badania oraz w okresie 3 miesięcy po badaniu; świadoma zgoda na udział w badaniu.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> niewydolność serca odpowiadająca III lub IV klasie NYHA; aktywna infekcja wymagająca antybiotykoterapii w ciągu ostatnich 14 dni; wystąpienie nowotworu w ciągu ostatnich 5 lat; kobiety w ciąży lub karmiące piersią; wcześniejsza radio- lub chemioterapia pooperacyjna; przyjmowanie wcześniej imatynibu lub innego leku, bądź pełnych dawek warfaryny.</p> <p><u>Ogólna charakterystyka pacjentów:</u> 57% mężczyzn; mediana wieku: 58 lat (zakres: 19-79); pierwotna lokalizacja nowotworu: żołądek: 50%, jelito cienkie: 42%; mediana wiekości guza: 13 cm</p>	<p>Imatynib podawany doustnie w dawce 400 mg na dobę (leczenie adjuwantowe) przez okres 12 miesięcy; N=106, (w publikacji DeMatteo 2008 N=107). Okres obserwacji: 48 miesięcy.</p>	<ul style="list-style-type: none"> •jednoroczne przeżycie wolne od nawrotu, •dwuletnie przeżycie wolne od nawrotu, •trzyletnie przeżycie wolne od nawrotu, •jednoroczne przeżycie całkowite, •dwuletnie przeżycie całkowite, •trzyletnie przeżycie całkowite, •profil bezpieczeństwa.

Program lekowy: Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST)

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Populacja	Interwencje	Punkty końcowe
		<p>(zakres: 3-42); wielkość guza ≥ 10 cm: 84%; pęknięcie guza lub choroba rozsiana: 26%.</p> <p>Liczba osób utraconych: nie podano (wiadomo jednak, że badania nie ukończyło 18 osób).</p>		
<p><i>Kang 2009 (Kang 2009a)</i> <u>Źródło finansowania:</u> Nie podano</p>	<p>Nierandomizowana, wieloośrodkowa próba kliniczna II fazy bez grupy kontrolnej.</p>	<p>Populacja pacjentów po zabiegu całkowitego usunięcia pierwotnego, KIT-dodatniego GIST o wysokim ryzyku nawrotu. Kryterium wysokiego stopnia nawrotu: liczba figur podziału $\geq 10/50$ HPF lub wielkość guza ≥ 10 cm a bo liczba figur podziału $\geq 5/50$ HPF i wielkość guza ≥ 5 cm.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> wiek > 18 lat; pierwotny, KIT-dodatni nowotwór podścieliskowy przewodu pokarmowego (z mutacją w eksonie 11.), poddany całkowitej resekcji (operacja przeprowadzona w okresie 3-8 tygodni przed przyjmowaniem badanego leku); wysokie ryzyko nawrotu definiowane jako wielkość guza ≥ 10 cm lub indeks mitotyczny $\geq 10/50$ HPF albo wielkość guza ≥ 5 cm lub indeks mitotyczny $\geq 5/50$ HPF; brak oznak choroby resztkowej oraz przerzutów odległych; stan zdrowia w skali EGOG 0-2; prawidłowe wyniki badań laboratoryjnych; brak jakichkolwiek psychologicznych, rodzinnych, społecznych czy geograficznych warunków, które utrudniałyby przestrzeganie protokołu badania i udziału w badaniu.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> wcześniejsza radio- lub chemioterapia; wcześniejsze leczenie imatynbem lub inną terapią celowaną/ biologiczną; niewydolność serca odpowiadająca III lub IV klasie NYHA; kobiety w ciąży lub karmiące piersią; wystąpienie nowotworu w ciągu ostatnich 5 lat; współistnienie ciężkich i/lub niekontrolowanych problemów medycznych; stosowanie pochodnych kumaryny.</p> <p><u>Ogólna charakterystyka pacjentów:</u> mediana wieku: 57 lat; pierwotna lokalizacja nowotworu: żołądek: 66%; mediana wielkości guza: 7,5 cm; mediana indeksu mitotycznego: 11/50 HPF.</p> <p>Liczba osób utraconych: nie podano.</p>	<p>Imatynib podawany doustnie w dawce 400 mg na dobę (leczenie adjuwantowe) przez okres 24 miesięcy; N=47. Okres obserwacji: mediana 27,7 miesięcy.</p>	<ul style="list-style-type: none"> •jednoroczne przeżycie wolne od nawrotu, •dwuletnie przeżycie wolne od nawrotu, •profil bezpieczeństwa.
<p><i>Zhan 2006 (Zhan 2007)</i> <u>Źródło finansowania:</u> Nie podano</p>	<p>Prospektywna, nierandomizowana, otwarta, wieloośrodkowa próba kliniczna II fazy bez grupy kontrolnej.</p>	<p>Populacja pacjentów po zabiegu całkowitego usunięcia pierwotnego, KIT-dodatniego GIST o wysokim ryzyku nawrotu. Kryterium wysokiego ryzyka nawrotu: guz o rozmiarach ≥ 5 cm i/lub liczba figur podziału $\geq 5/50$ HPF.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> wiek ≥ 18 lat; CD 117-dodatni nowotwór podścieliskowy przewodu pokarmowego; wysokie ryzyko nawrotu definiowane jako wielkość guza ≥ 5 cm lub indeks mitotyczny $\geq 5/50$ HPF; leczenie adjuwantowe rozpoczęte w okresie 4 tygodni po przeprowadzeniu całkowitej resekcji guza i trwające co najmniej 12 miesięcy (imatynib w dawce 400 mg).</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> nie podano.</p>	<p>Imatynib podawany doustnie w dawce 400 mg na dobę (leczenie adjuwantowe) przez okres 12 miesięcy; N=57. Okres obserwacji: nie podano.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • ryzyko nawrotu, • ryzyko zgonu, • ocena jakości życia, • profil bezpieczeństwa.

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Populacja	Interwencje	Punkty końcowe
		<p><u>Ogólna charakterystyka pacjentów:</u> 60% mężczyzn, 40% kobiet; średni wiek: 50,6 lat; pierwotna lokalizacja nowotworu: żołądek: 50,9%, jelito cienkie: 38,6%, odbyt/okrężnica: 10,5%; wielkość guza >5 cm: 92,9%; indeks mitotyczny >5/50 HPF: 73,7%; immunopozytywność wobec CD34: 82,5%.</p> <p>Liczba osób utraconych: nie podano (wiadomo jednak, że 51 z 57 osób uwzględniono w analizie ITT, a 43 z 57 ukończyło 12 miesięczne leczenie).</p>		
<p><i>Nishida 2009</i> <u>Źródło finansowania:</u> <i>Novartis</i></p>	<p>Nierandomizowana, otwarta, wielośrodkowa próba kliniczna IV fazy bez grupy kontrolnej.</p>	<p>Populacja pacjentów po zabiegu całkowitego usunięcia pierwotnego, KIT-dodatniego GIST o wysokim ryzyku nawrotu. Kryterium wysokiego ryzyka nawrotu: wielkość guza > 5 cm i liczba figur podziału > 5/50 HPF albo rozmiar guza > 10 cm i/lub liczba figur podziału > 10/50 HPF.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> wiek >20 oraz <74 lat; pierwotny nowotwór podścieliskowy przewodu pokarmowego, potwierdzony histologicznie; całkowita resekcja guza; wysokie ryzyko nawrotu definiowane jako wielkość guza >10 cm lub indeks mitotyczny >10/50 HPF albo wielkość guza >5 cm lub indeks mitotyczny >5/50 HPF; pacjenci, którzy są w stanie rozpocząć terapię w okresie od 14 do 84 dni po przeprowadzeniu zabiegu chirurgicznego; prawidłowe wyniki badań laboratoryjnych; stan zdrowia w skali EGO 2; świadoma, pisemna zgoda na udział w badaniu.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> występowanie nowotworu w okresie ostatnich 5 lat; wcześniejsza radio- lub chemioterapia lub stosowanie innych biologicznych lub eksperymentalnych leków otrzymywanych po zabiegu; wcześniejsze stosowanie produktu Glivec®; niewydolność serca</p> <p><u>Ogólna charakterystyka pacjentów:</u> 64% mężczyzn; mediana wieku: 60 lat; pierwotna lokalizacja nowotworu: żołądek: 63%, jelito cienkie: 25%, odbyt/okrężnica: 12,5%; mediana wielkości guza: 9,0 cm; mediana indeksu mitotycznego 14,5/50 HPF.</p> <p>Liczba osób utraconych: nie podano (wiadomo jednak, że 29 ukończyło badanie).</p>	<p>Imatynib podawany doustnie w dawce 400 mg na dobę (leczenie adjuwantowe) przez okres 12 miesięcy; N=64. Okres obserwacji: 109 tygodni (zakres: 0; 150)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • ryzyko nawrotu, • trzyletnie przeżycie wolne od nawrotu, • trzyletnie przeżycie całkowite, • profil bezpieczeństwa
<p><i>Bümming 2003</i> <u>Źródło finansowania:</u> Nie podano</p>	<p>Opis serii przypadków klinicznych bez grupy kontrolnej. Podtyp badania: IVA 1 ośrodek kliniczny w Szwecji; maj 2001-wrzesień 2002.</p>	<p>Pacjenci, u których przeprowadzono zabieg całkowitego usunięcia nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> nowotwór podścieliskowy przewodu pokarmowego o wysokim ryzyku nawrotu.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> nie podano.</p> <p><u>Ogólna charakterystyka pacjentów:</u> 80% mężczyzn, 20% kobiet, zakres wieku: 10-62 lat, liczba wcześniejszych zabiegów chirurgicznych: zakres: 1-5. Liczba osób utraconych: nie dotyczy.</p>	<p>Imatynib podawany doustnie w dawce 400 mg na dobę; N=5. Okres obserwacji: 7-13 miesięcy.</p>	<p><u>Skuteczność kliniczna:</u> <u>Imatynib</u> Ryzyko nawrotu: 0 przypadków. <u>Profil bezpieczeństwa:</u> U 1 osoby wystąpił obrzęk w 2 stopniu nasilenia; w przypadku pozostałych 4 osób nie odnotowano żadnych działań niepożądanych.</p>

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Populacja	Interwencje	Punkty końcowe
<i>Shi 2008</i> <u>Źródło finansowania:</u> Nie podano	Opis serii przypadków klinicznych bez grupy kontrolnej. Podtyp badania: IVA Chiny-nie podano liczby ośrodków i roku badania.	Pacjenci, u których przeprowadzono zabieg całkowitego usunięcia nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego. <u>Kryteria włączenia, wykluczenia i ogólna charakterystyka pacjentów:</u> nie podano. Liczba osób utraconych: nie dotyczy.	Imatynib podawany doustnie w dawce 400 mg na dobę; N=18. Okres leczenia: 4-13 miesięcy (mediana 7 miesięcy). Okres obserwacji: mediana 8 miesięcy.	<u>Skuteczność kliniczna:</u> <u>Imatyn b</u> Ryzyko nawrotu: 0 przypadków; wszyscy chorzy byli woli od choroby. <u>Profil bezpieczeństwa:</u> Brak podania wyników dla populacji przyjmującej imatynib w leczeniu adjuwantowym (podano zbiorcze wyniki dla pacjentów przyjmujących lek w terapii adjuwantowej i paliatywnej).
<i>Hatoum 2011</i> <u>Źródło finansowania:</u> Nie podano	Podtyp badania: IVB (rejestr) Dane pochodzące z bazy <i>PharMetrics</i> ; 2000-2010	Pacjenci, u których przeprowadzono zabieg całkowitego pierwotnego usunięcia nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego. <u>Kryteria włączenia:</u> nowotwór podścieliskowy przewodu pokarmowego, rozpoczęcie terapii adjuwantowej imatynbem w okresie 84 dni od usunięcia guza. <u>Kryteria wykluczenia:</u> chemioradioterapia, wiek poniżej 18 lat, wcześniejszy nowotwór. <u>Ogólna charakterystyka pacjentów:</u> średni wiek: 64 lata, 52% mężczyzn, pierwotna lokalizacja guza w żołądku: 37%. Liczba osób utraconych: nie dotyczy.	Grupa badana: imatynib podawany doustnie w dawce 400 mg na dobę, 84 dni po zabiegu chirurgicznym; N=118. Grupa kontrolna: brak zastosowania imatynibu; N=4088. Okres obserwacji: 499 dni (w grupie badanej) oraz 318 dni (w grupie kontrolnej).	<u>Skuteczność kliniczna:</u> Imatynib vs brak zastosowania imatynibu Mediana czasu, po jakim u pacjentów wystąpiła konieczność przeprowadzenia kolejnej (drugiej) resekcji GIST (dni): 489 vs 290; ryzyko nawrotu: 2% vs 5% (p=0,18); mediana czasu do wystąpienia złożonego punktu końcowego (ryzyko nawrotu lub ryzyko utraty z okresu obserwacji, dni): 433 vs 320, p=0,002; ryzyko wystąpienia złożonego punktu końcowego na podstawie analizy regresji: HR=0,501, p=0,0005). <u>Profil bezpieczeństwa:</u> Nie oceniano
<i>Trent 2010</i> <u>Źródło finansowania:</u> Nie podano	Podtyp badania: IVB (rejestr) 105 ośrodków w Stanach Zjednoczonych i Kanadzie; listopad 2004-wrzesień 2009.	Pacjenci, u których przeprowadzono zabieg usunięcia nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego. <u>Kryteria włączenia:</u> nowotwór podścieliskowy przewodu pokarmowego, terapia adjuwantowa imatynibem. <u>Kryteria wykluczenia:</u> nie podano. <u>Ogólna charakterystyka pacjentów:</u> mediana wieku: 63 lata (zakres: 15-92), 50% mężczyzn, 50% kobiet. Liczba osób utraconych: nie dotyczy.	Imatynib podawany doustnie w dawce 400 mg na dobę; N=208. Okres obserwacji: listopad 2004-wrzesień 2009.	<u>Skuteczność kliniczna:</u> Imatynib Leczenie adjuwantowe imatynibem przez okres ponad roku: 56%; pacjenci leczeni w ramach praktyki klinicznej otrzymywali dłużej trwające leczenie adjuwantowe niż pacjenci leczeni w ośrodkach akademickich (dni): 424 [2;1970] vs 348 [16; 1762], p=0,21; mediana okresu leczenia w populacji pacjentów z niewielkimi, pierwotnymi nowotworami jelita cienkiego oraz żołądka była podobna do tej uzyskanej w grupie pacjentów otrzymujących leczenie adjuwantowe(dni): 366 dni; średni czas leczenia w populacji otrzymującej leczenie adjuwantowe (dni): 495; brak korelacji pomiędzy długością trwania terapii a wielkością guza lub indeksem mitotycznym. <u>Profil bezpieczeństwa:</u> Nie oceniano.
<i>Manouras 2009</i> <u>Źródło finansowania:</u>	Opis serii przypadków. Podtyp badania: IVB	Pacjenci z rozpoznaniem nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego. W niniejszej analizie rozpatrywano tylko jeden (z 5) przypadek	Imatynib (leczenie adjuwantowe) - nie podano	Brak nawrotu choroby w okresie obserwacji trwającym 24 miesiące. Nie podano

Program lekowy: Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST)

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Populacja	Interwencje	Punkty końcowe
Nie podano		68-letniej pacjentki, u której przeprowadzono zabieg całkowitego usunięcia pierwotnego, KIT-dodatniego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego.	sposobu dawkowania ani czasu trwania leczenia. N=1	informacji dotyczących profilu bezpieczeństwa zastosowanej terapii.
<i>Cruz 2008</i> <u>Źródło finansowania:</u> Nie podano	Opis przypadku. Podtyp badania: IVD	Pacjent z wysokim ryzykiem nawrotu w wieku 37 lat, u którego przeprowadzono zabieg całkowitego usunięcia pierwotnego, KIT-dodatniego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego.	Imatynib podawany doustnie w dawce 400 mg na dobę (leczenie adjuwantowe) przez okres 12 miesięcy. N=1	Brak nawrotu choroby w okresie obserwacji trwającym 12 miesięcy. Nie podano informacji dotyczących profilu bezpieczeństwa zastosowanej terapii.
<i>Ambrust 2007</i> <u>Źródło finansowania:</u> Nie podano	Opis serii przypadków. Podtyp badania: IVB	Pacjenci z wysokim ryzykiem nawrotu, u których przeprowadzono zabieg całkowitego usunięcia pierwotnego, KIT-dodatniego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego.	Imatynib podawany doustnie w dawce 400 mg na dobę (leczenie adjuwantowe) przez okres co najmniej 6 miesięcy. N=3	Przypadek pierwszy (67-letni mężczyzna): (okres leczenia 26 miesięcy), nawrót choroby po 12 miesiącach od zakończenia terapii imatynibem. Przypadek drugi (68-letni mężczyzna): (okres leczenia 20 miesięcy), brak nawrotu choroby w okresie obserwacji trwającym 28 miesięcy od zakończenia terapii imatynibem. Przypadek trzeci (63-letni mężczyzna): (okres leczenia 6 miesięcy), nawrót choroby po 20 miesiącach od zakończenia terapii imatynibem. Nie podano informacji dotyczących profilu bezpieczeństwa zastosowanej terapii.
<i>Bogoevski 2007</i> <u>Źródło finansowania:</u> Nie podano	Opis przypadku. Podtyp badania: IVD	Pacjentka (67 lat), u której przeprowadzono zabieg całkowitego usunięcia pierwotnego, KIT-dodatniego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego.	Imatynib (leczenie adjuwantowe) - nie podano sposobu dawkowania ani czasu trwania leczenia. N=1.	Brak nawrotu choroby (brak lokalnych oraz odległych nawrotów) w okresie obserwacji trwającym 21 miesięcy. Nie podano informacji dotyczących profilu bezpieczeństwa zastosowanej terapii.
<i>Osada 2007</i> <u>Źródło finansowania:</u> Nie podano	Opis przypadku. Podtyp badania: IVD	Pacjent (74 lata) z wysokim ryzykiem nawrotu, u którego przeprowadzono zabieg usunięcia pierwotnego, KIT-dodatniego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego.	Imatynib (leczenie adjuwantowe) - nie podano sposobu dawkowania ani czasu trwania leczenia. N=1.	Brak przerzutów oraz nawrotu choroby w okresie obserwacji trwającym 24 miesiące. Nie podano informacji dotyczących profilu bezpieczeństwa zastosowanej terapii.
<i>Efremidou 2006</i> <u>Źródło finansowania:</u> Nie podano	Opis przypadku. Podtyp badania: IVD	Pacjent (66 lat), u którego przeprowadzono zabieg usunięcia pierwotnego, KIT-dodatniego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego.	Imatynib podawany doustnie w dawce 300 mg dwa razy na dobę, po miesiącu dawkę zmniejszono do 200 mg dwa razy na dobę (leczenie adjuwantowe) przez okres 21 miesięcy. N=1	Brak nawrotu choroby w okresie obserwacji trwającym 44 miesiące od momentu przeprowadzenia operacji. Profil bezpieczeństwa - omówiony w rozdziale 5.2.4. niniejszego opracowania.
<i>Ferraresi 2006</i> <u>Źródło finansowania:</u> Nie podano	Opis przypadku. Podtyp badania: IVD	Pacjentka (58 lat), u której przeprowadzono zabieg całkowitego usunięcia pierwotnego, KIT-dodatniego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego.	Imatynib podawany doustnie w dawce 400 mg na dobę, po dwóch miesiącach od rozpoczęcia leczenia dawka została zmniejszona do 300 mg na dobę. N=1	W publikacji nie odniesiono się do wyników z zakresu skuteczności klinicznej. Profil bezpieczeństwa - omówiony w rozdziale 5.2.4. niniejszego opracowania.

Program lekowy: Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST)

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Populacja	Interwencje	Punkty końcowe
<p><i>Lai 2005</i> <u>Źródło finansowania:</u> Nie podano</p>	<p>Opis serii przypadków. Podtyp badania: IVB</p>	<p>Pacjenci (52 oraz 39 lat), u których przeprowadzono zabieg usunięcia KIT-dodatniego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego.</p>	<p>Imatynib podawany doustnie w dawce 300-400 mg na dobę (leczenie adjuwantowe) przez okres co najmniej 6 miesięcy. N=2</p>	<p>Przypadek pierwszy (52 lata): (okres leczenia imatynibem w dawce 400 mg 6 miesięcy, w dawce 300 mg kolejne 6 miesięcy), brak nawrotu choroby w okresie obserwacji trwającym 1 miesiąc od zakończenia terapii imatynibem. Profil bezpieczeństwa - omówiony w rozdziale 5.2.4. niniejszego opracowania. Przypadek drugi (39 lat): (okres leczenia imatynibem w dawce 400 mg 6 miesięcy), nawrót choroby w dwa miesiące od zakończenia terapii imatynibem. Profil bezpieczeństwa - omówiony w rozdziale 5.2.4. niniejszego opracowania.</p>
<p><i>Cunningham 2003</i> <u>Źródło finansowania:</u> Nie podano</p>	<p>Opis przypadku. Podtyp badania: IVD</p>	<p>Pacjent (86 lat), u którego przeprowadzono zabieg usunięcia pierwotnego, KIT-dodatniego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego.</p>	<p>Imatynib podawany doustnie w dawce 400 mg na dobę (leczenie adjuwantowe) przez okres 12 miesięcy. N=1</p>	<p>Nawrót choroby w 5 miesięcy od zakończenia terapii imatynibem. Nie podano informacji dotyczących profilu bezpieczeństwa zastosowanej terapii.</p>

Zal. 9. Skale klasyfikacji ryzyka nawrotu

Tabela 56. Skala NIH

Grupa ryzyka	Wielkość guza (cm)	Liczba mitotyczna (na 50 HPF)
Bardzo niskie	<2	<5
Niskie	2-5	<5
Pośrednie	<5	6-10
	5-10	<5
Wysokie	>5	>5
	>10	-
	-	>10

Tabela 57. Skala AJCC-NCCN-AFIP

Wielkość guza (cm)	Liczba mitotyczna (na 50 HPF)	Lokalizacja guza GIST (odsetek nawrotów po leczeniu chirurgicznym, %)			
		żołądek	jelito cienkie/grube	dwunastnica	odbytnica
≤2	≤5	Bardzo niskie (0)	Bardzo niskie (0)	Bardzo niskie (0)	Bardzo niskie (0)
>2 ≤5		Niskie (1,9)	Niskie (4,3)	Niskie (8,3)	Niskie (4,3)
>5 ≤10		Niskie (3,6)	Pośrednie (24)	-*	-*
>10		Pośrednie (12)	Wysokie (52)	Wysokie (34)	Wysokie (57)
≤2	>5	Niskie (0)	Wysokie (50)	-*	Wysokie (54)
>2 ≤5		Pośrednie (16)	Wysokie (73)	Wysokie (50)	Wysokie (52)
>5 ≤10		Wysokie (55)	Wysokie (85)	-*	-*
>10		Wysokie (86)	Wysokie (90)	Wysokie (86)	Wysokie (71)

*brak danych dla tej kategorii