

Terapia skojarzona dabrafenibem
(Tafinlar[®]) i trametynibem (Mekinist[®])
w leczeniu adjuwantowym czerniaka
z mutacją *BRAF* V600 w stopniu III
po całkowitej resekcji

Analiza kliniczna

Autorzy

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

Wkład pracy

[REDACTED] wyszukiwanie, selekcja i krytyczna ocena badań, ekstrakcja danych, synteza jakościowa i ilościowa, formułowanie wniosków;

[REDACTED] aktualizacja wyszukiwania, selekcja i krytyczna ocena badań, ekstrakcja danych, synteza jakościowa i ilościowa, formułowanie wniosków;

[REDACTED] wyszukiwanie, selekcja i krytyczna ocena badań, kontrola ekstrakcji danych, kontrola syntezy jakościowej i ilościowej, formułowanie wniosków;

[REDACTED] kontrola wszystkich etapów, formułowanie wniosków.

Konflikt interesów

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez firmę Novartis Poland Sp. z o.o. Autorzy nie zgłaszają innego rodzaju konfliktu interesów.

Dane kontaktowe

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

Zamawiający

Novartis Poland Sp. z o.o.
ul. Marynarska 15
02-674 Warszawa
Polska
www.novartis.com

[REDACTED]

Spis treści

Spis treści.....	2
Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	5
1 Analiza problemu decyzyjnego	9
2 Cel analizy.....	10
3 Metodyka	11
3.1 Strategia wyszukiwania badań	11
3.2 Kryteria kwalifikacji badań	12
3.3 Strategia ekstrakcji danych.....	13
3.4 Metody oceny wiarygodności i użyteczności badań.....	14
3.5 Metody syntezy danych	15
4 Wyniki.....	17
4.1 Wyniki przeglądu badań wtórnych.....	17
4.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych	17
4.2.1 Charakterystyka badań włączonych do analizy	19
4.2.1.1 Metodologia badań włączonych do analizy.....	19
4.2.1.2 Wiarygodność zakwalifikowanych badań	21
4.2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach.....	23
4.2.1.4 Opis punktów końcowych	25
4.3 Analiza skuteczności	25
4.3.1 Skuteczność dabrafenibu i trametynibu w porównaniu z placebo	25
4.3.1.1 Przeżycie wolne od nawrotu	26
4.3.1.2 Przeżycie ogólne	29
4.3.1.3 Przeżycie wolne od przerzutów odległych.....	30
4.3.1.4 Czas wolny od nawrotu choroby	31
4.4 Analiza bezpieczeństwa	33
4.4.1 Bezpieczeństwo terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z placebo (porównanie bezpośrednie)	33
4.4.1.1 Ciężkie zdarzenia niepożądane	33
4.4.1.2 Zdarzenia niepożądane bez względu na stopień nasilenia	33
4.4.1.3 Zdarzenia niepożądane o 3 lub 4 stopniu nasilenia	35
4.4.1.4 Zdarzenia niepożądane nowotworowe	36
4.4.1.5 Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania udziału w badaniu lub zmiany dawki	37
4.5 Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	38
4.5.1 Informacje pochodzące ze stron internetowych EMA, FDA, URPL	38
5 Ograniczenia.....	41
6 Dyskusja	43

6.1	Dostępne dane i zastosowane metody	43
6.2	Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych	43
6.2.1	Skuteczność	43
6.2.2	Bezpieczeństwo	45
6.3	Analiza efektywności praktycznej	46
6.4	Wyniki innych analiz	46
7	Wnioski	48
8	Aneks	49
8.1	Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa dabrafenibu i trametynibu w leczeniu adjuwantowym czerniaka w stopniu III z mutacją <i>BRAF</i> V600E lub V600K po całkowitej resekcji w bazie MEDLINE (PubMed) na dzień 18.02.2019 r.	49
8.2	Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa dabrafenibu i trametynibu w leczeniu adjuwantowym czerniaka w stopniu III z mutacją <i>BRAF</i> V600E lub V600K po całkowitej resekcji w bazie EMBASE na dzień 18.02.2019 r.	50
8.3	Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa dabrafenibu i trametynibu w leczeniu adjuwantowym czerniaka w stopniu III z mutacją <i>BRAF</i> V600E lub V600K po całkowitej resekcji w bazie Cochrane na dzień 18.02.2019 r.	51
8.4	Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań wtórnych włączonych do opracowania (PRISMA).	52
8.5	Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane	53
8.6	Zestawienie odrzuconych badań wtórnych	55
8.7	Zestawienie zakwalifikowanych badań pierwotnych	55
8.8	Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych	56
8.9	System klasyfikacji zaawansowania klinicznego i patologicznego czerniaka skóry wg TNM opracowany przez <i>American Joint Committee on Cancer (AJCC)</i> - wersja 7.	57
8.10	Ocena stopnia sprawności w skali ECOG	59
8.11	Skrótowa charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy	60
8.12	Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami dla analizy klinicznej	61
	Spis rycin	62
	Spis tabel	63
	Bibliografia	64

Wykaz skrótów i akronimów

AJCC	ang. <i>American Joint Committee on Cancer</i>
ALAT	aminotransferaza alaninowa
AspAT	aminotransferaza asparaginianowa
BD	stosowanie dwa razy dziennie
BRAF V600	kodon V600 genu <i>BRAF</i>
CTLA-4	antygen 4 cytotoksycznych limfocytów T (ang. <i>cytotoxic T cell antigen 4</i>)
DMFS	przeżycie wolne od przerzutów odległych (ang. <i>distant metastasis-free survival</i>)
ECOG	skala sprawności wg <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicine Agency</i>)
EQ-5D	kwestionariusz oceny jakości życia EuroQol (ang. <i>Euro - Quality of Life Questionnaire</i>)
ERK	kinazy aktywowane mitogenami (ang. <i>extracellular signal-regulated kinases</i>)
FDA	Agencja Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
FFR	czas wolny od nawrotu choroby (ang. <i>freedom from relapse</i>)
HR	iloraz ryzyka (ang. <i>hazard ratio</i>)
ITT	typ analizy zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention-to-treat</i>)
MEK1, MEK2	kinazy białkowe aktywowane mitogenami
NICE	ang. <i>The National Institute for Health and Care Excellence</i>
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
PD-1	receptor programowanej śmierci 1 (ang. <i>programmed cell death protein 1</i>)
PD-L1	ligand receptora programowanej śmierci 1 (ang. <i>programmed cell death-ligand 1</i>)
RD	różnicę ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
RFS	przeżycie wolne od nawrotu choroby (ang. <i>relapse-free survival</i>)
RR	ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i>)
SAE	ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. <i>Serious Adverse Events</i>)
TNM	klasyfikacja oceny zaawansowania czerniaka wg AJCC
T-VEC	Talimogen laherparepwek, immunoterapia wirusem onkolitycznym (ang. <i>talimogene laherparepvec</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VAS	wizualna skala analogowa (ang. <i>Vas Analogue Scale</i>)

Streszczenie

Tło kliniczne

Czerniak to nowotwór złośliwy wywodzący się z komórek melanocytarnych pochodzenia neuroektodermalnego. Najczęściej punktem wyjścia czerniaka jest skóra (90%), jednak może powstawać także w innych narządach, w tym w obrębie błon śluzowych jamy ustnej i narządów płciowych oraz w gałce ocznej.

Czynniki prowadzące do transformacji nowotworowej melanocytów nie są w pełni poznane. Uważa się, że rozwój czerniaka jest wynikiem działania czynników egzogennych (środowiskowych) oraz endogennych (zmian w genomie melanocytów). Czerniak jest nowotworem heterogennym, jego patogenezę po części zależy od mutacji DNA, które prowadzą do aktywacji onkogenów, albo inaktywacji genów supresorowych nowotworu, ale także do utraty lub amplifikacji części lub całości chromosomu. W wyniku tych nieprawidłowości powstają zmutowane profile kariotypowe, które różnią się w poszczególnych podtypach czerniaka.

W przypadku czerniaka skóry najczęściej identyfikowane są mutacje w szlaku kinaz MAP (ok. 75% przypadków). Są to głównie wzajemnie wykluczające się mutacje *NRAS* (15-30%) i *BRAF* (60-80%). Najczęściej występującą mutacją *BRAF* jest substytucja kwasu glutaminowego w miejsce waliny w pozycji 600 (V600E), która stanowi ok. 90% wszystkich przypadków mutacji *BRAF* w czerniaku. Drugą w kolejności mutacją tego typu (5-12%) jest substytucja lizyny w miejsce waliny w pozycji 600 (V600K).

Dabrafenib jest inhibitorem kinazy *BRAF* z aktywującymi mutacjami kodonu 600. Hamuje on dalszy biomarker farmakodynamiczny (fosforylowany ERK) i wzrost linii komórek czerniaka z mutacją *BRAF* V600. Trametynib natomiast jest odwracalnym, wysoce selektywnym, allosterycznym inhibitorem aktywacji i aktywności kinaz białkowych aktywowanych mitogenami (MEK1 i MEK2) regulowanych sygnałami zewnątrzkomórkowymi. Białka MEK są komponentami szlaku sygnałowego kinaz regulowanych sygnałami zewnątrzkomórkowymi (ERK). W czerniaku i w innych nowotworach szlak ten jest często aktywowany przez białka powstałe w wyniku mutacji genu *BRAF*, które aktywują kinazy MEK. Trametynib hamuje aktywację kinaz MEK przez białka *BRAF* i aktywność kinaz MEK, dzięki czemu hamuje wzrost linii komórek czerniaka z mutacją *BRAF* V600.

Cel opracowania

Celem niniejszej analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w leczeniu adjuwantowym czerniaka w stopniu III z mutacją *BRAF* V600E lub V600K po całkowitej resekcji.

Metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa dabrafenibu i trametynibu w leczeniu adjuwantowym czerniaka w stopniu III z mutacją *BRAF* V600E lub V600K po całkowitej resekcji w bazach danych MEDLINE (PubMed), EMBASE oraz Cochrane. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień oraz rejestrów badań klinicznych. Poszukiwano badań z randomizacją spełniających predefiniowane kryteria. Jakość badań pierwotnych włączonych do przeglądu oceniano przeprowadzając analizę ryzyka popełnienia błędu systematycznego wg kryteriów opisanych w Podręczniku Cochrane.

Przegląd systematyczny przeprowadzono zgodnie z zaleceniami *Wytycznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji* oraz wymaganiami do analiz zawartymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku. Wyszukiwanie, selekcja oraz ocena jakości badań były prowadzone niezależnie przez dwie osoby. Wyekstrahowane dane zostały poddane syntezie jakościowej, a następnie ilościowej.

Wyniki przeglądu badań wtórnych

W wyniku przeglądu systematycznego przeprowadzonego 18.02.2019 r. w bazach danych: MEDLINE (PubMed), EMBASE, Cochrane, bazie Center for Reviews and Dissemination oraz stronach agencji oceny technologii medycznych i organizacji zrzeszonych w INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*) nie zidentyfikowano badania wtórnego dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa dabrafenibu i trametynibu w leczeniu adjuwantowym czerniaka w stopniu III z mutacją *BRAF* V600E lub V600K po całkowitej resekcji, spełniającego kryteria włączenia do przeglądu.

Wyniki przeglądu badań pierwotnych

W wyniku przeglądu systematycznego przeprowadzonego 18.02.2019 r. w trzech bazach danych: MEDLINE (PubMed), EMBASE i Cochrane, zidentyfikowano jedno badanie spełniające kryteria włączenia do analizy. W randomizowanym badaniu COMBI-AD porównywano skuteczność i bezpieczeństwo terapii skojarzonej dabrafenibem 150 mg/BID i trametynibem 2 mg/d z placebo. Ośmiuset siedemdziesięciu dorosłych pacjentów po resekcji czerniaka w stopniu III z mutacją *BRAF* V600E lub V600K stosowało terapię skojarzoną (N=438) lub placebo (N=432) przez 12 miesięcy, rozpoczynając nie później niż 12 tygodni po całkowitej resekcji czerniaka.

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania było przeżycie wolne od nawrotu (RFS). Drugorzędowymi punktami końcowymi były: przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od przerzutów odległych (DMFS), czas wolny od nawrotu choroby (FFR) oraz bezpieczeństwo. Dla wszystkich wyżej wymienionych punktów końcowych przeprowadzono podstawową analizę skuteczności, dla której mediana okresu obserwacji pacjentów wyniosła 2,8 lat. Ponadto przeprowadzono analizę uzupełniającą dla punktów końcowych RFS oraz DMFS po dodatkowych 10 mies. obserwacji (mediana obserwacji 3,6 roku).

Skuteczność terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z placebo

U pacjentów z czerniakiem terapia skojarzona dabrafenibem i trametynibem stosowana przez 12 miesięcy pozwoliła na obniżenie ryzyka nawrotu choroby o 53% w porównaniu do pacjentów stosujących placebo (RFS, HR=0,47; 95%CI: 0,39; 0,58; p<0,001). Uzupełniająca analiza danych po 3,6 latach obserwacji wykazała dalszą przewagę terapii dabrafenibem i trametynibem w porównaniu do placebo (HR=0,49; 95% CI: 0,40; 0,59). Mediana RFS nie została osiągnięta w grupie pacjentów stosujących terapię skojarzoną i wyniosła 16,6 mies. w grupie placebo.

Mediana przeżycia całkowitego (OS) nie została osiągnięta w żadnym z ramion badania. Wartość ryzyka względnego w porównaniu terapii skojarzonej z placebo dla zgonu z jakiegokolwiek przyczyny oszacowano na 0,57 (95%CI: 0,42; 0,79 p=0,00006). Różnica pomiędzy grupami była nieistotna statystycznie ze względu na wartość p powyżej założonej granicy p=0,000019.

Mediana przeżycia wolnego od przerzutów odległych (DMFR) nie została osiągnięta w żadnej z grup. Ryzyko wystąpienia przerzutów odległych u pacjentów w grupie stosującej terapię skojarzoną było o 49% i o 47% niższe niż u pacjentów z grupy placebo po odpowiednio 2,8 i 3,6 roku obserwacji (odpowiednio HR=0,51; 95%CI: 0,40; 0,65; p<0,001 i HR=0,53; 95% CI: 0,42; 0,67; p=bd).

Mediana czasu wolnego od nawrotu choroby (FFR) nie została osiągnięta w grupie leczonych terapią skojarzoną trametynibem i dabrafenibem. Ryzyko nawrotu lub zgonu z powodu czerniaka było niższe w grupie leczonych terapią skojarzoną dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z grupą placebo (HR=0,47; 95%: 0,39; 0,58; p<0,001).

Bezpieczeństwo terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z placebo

U 97% pacjentów z grupy terapii skojarzonej oraz u 88% pacjentów z grupy placebo wystąpiło przynajmniej jedno zdarzenie niepożądane. Leczenie terapią skojarzoną dabrafenibem i trametynibem w porównaniu do braku aktywnego leczenia w grupie pacjentów z czerniakiem stopnia III z mutacją BRAF V600E lub V600K po całkowitej resekcji wiązało się z istotnie większym ryzykiem wystąpienia:

- ciężkich zdarzeń niepożądanych (RR=3,50; 95% CI: 2,57; 4,76; p<0,001)
- jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego, bez względu na stopień nasilenia (RR=1,10; 95% CI: 1,06; 1,15; p<0,001),
- zdarzeń niepożądanych o 3 i 4 stopniu nasilenia (RR= 2,93; 95% CI: 2,26; 3,79; p<0,001).

Większość zdarzeń niepożądanych bez względu na ich stopień nasilenia, raportowanych podczas badania COMBI-AD, występowała istotnie częściej w grupie stosujących terapię skojarzoną w porównaniu z grupą placebo, przy czym największe ryzyko względne (RR>3,0) dotyczyło wystąpienia:

- podwyższonego poziomu aminotransferazy alaninowej (ALAT) i aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) (odpowiednio RR=11,09; 95% CI:4,86; 25,29, p<0,001; i RR=8,94; 95% CI: 4,14; 19,29; p<0,001)
- dreszczy (RR= 8,42; 95% CI: 5,33; 13,28; p<0,001);
- gorączki (RR=5,77; 95% CI: 4,36; 7,63; p<0,001);
- trądziku (RR=5,36; 95% CI: 2,77; 10,39; p<0,001).

Ponadto stosowanie dabrafenibu i trametynibu w porównaniu z placebo wiązało się z istotnie większym ryzykiem wystąpienia następujących zdarzeń niepożądanych o 3 i 4 stopniu nasilenia:

- zmęczenia (RR=18,87; 95% CI:2,54; 140,33; p=0,004);
- gorączki (RR=11,42; 95% CI: 2,71; 48,14; p=0,001);
- podwyższonego poziomu ALAT oraz AspAT (odpowiednio RR=15,89; 95% CI: 2,12; 119,29; p=0,007 oraz RR=15,89; 95% CI: 2,12; 119,29; p=0,007);
- nadciśnienia (RR=3,10; 95% CI: 1,42; 6,80; p=0,005).

Ryzyko wystąpienia nowych ognisk nowotworowych czerniaka, raka płaskonabłonkowego skóry lub rogowiaka kolczystokórkowego, raka podstawnokomórkowego oraz nowotworu nie związanego ze skórą nie różniło się istotnie pomiędzy grupą stosującą dabrafenib i trametynib a grupą stosującą placebo.

Terapia skojarzona dabrafenibem i trametynibem w porównaniu placebo wiązała się z istotnie większym ryzykiem przerwania udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych (RR=9,43; 95% CI: 5,28; 16,85; p<0,001), redukcji dawki z powodu zdarzeń niepożądanych (RR=15,08; 95% CI: 8,31; 27,35; p<0,001) oraz opóźnienia przyjęcia dawki z powodu zdarzeń niepożądanych (RR=4,42; 95% CI: 3,49; 5,58; p<0,001).

Wnioski

Wyniki analizy klinicznej wskazują na przewagę terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem nad placebo pod względem obniżania ryzyka nawrotu choroby u pacjentów z czerniakiem w stopniu III z mutacją BRAF V600E lub V600K po całkowitej resekcji.

Jak wskazano w rekomendacji NICE (2018) dla terapii adjuwantowej dabrafenibem i trametynibem w leczeniu czerniaka III stopnia, istnieje potrzeba aktywnego leczenia po resekcji by zapobiec zarówno nawrotom w pierwotnym miejscu jak i progresji do dużo gorzej rokującej choroby przerzutowej.

Adjuwantowe leczenie dabrafenibem i trametynibem jest więc odpowiedzią na niezaspokojone potrzeby pacjentów, dla których aktualnie nie jest dostępna żadna refundowana technologia medyczna o udowodnionej skuteczności, a poddani są oni wyłącznie obserwacji. Zwiększenie dostępności opcji terapeutycznych w leczeniu czerniaka przez wprowadzenie do praktyki klinicznej terapii adjuwantowej dabrafenibem i trametynibem po resekcji w stadium III umożliwi lepsze dostosowanie terapii do indywidualnych potrzeb takich pacjentów.

1 Analiza problemu decyzyjnego

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego wraz z przeglądem dostępnych wskaźników epidemiologicznych, docelowej populacji, analizowanej interwencji oraz technologii opcjonalnych z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania zawiera oddzielny dokument Analiza problemu decyzyjnego (APD).

2 Cel analizy

Celem niniejszej analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w leczeniu adjuwantowym czerniaka w stopniu III z mutacją *BRAF* V600E lub V600K po całkowitej resekcji. Interwencją porównawczą dla terapii skojarzonej (dabrafenib + trametynib) jest terapia standardowa. Poniższa tabela zawiera szczegółowy opis celu analizy przedstawiony wg schematu PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) (Tab. 1).

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli pacjenci z czerniakiem w III stopniu zaawansowania z mutacją <i>BRAF</i> V600E lub V600K po całkowitej resekcji
Interwencja (I)	Adjuwantowe stosowanie dabrafenibu (150 mg 2 razy dziennie) i trametynibu (2 mg 1 raz dziennie) przez 12 miesięcy
Komparator (C)	Terapia standardowa
Efekty zdrowotne (O)	Skuteczność: <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od nawrotu choroby, • przeżycie całkowite, • przeżycie wolne od przerzutów odległych, • czas wolny od nawrotu, Bezpieczeństwo
Typ badań (S)	<ul style="list-style-type: none"> • prospektywne badania kliniczne z randomizacją

3 Metodyka

Poniżej przedstawiono metodykę przeglądu systematycznego dotyczącego badań pierwotnych oraz wtórnych dabrafenibu i trametynibu w leczeniu adjuwantowym czerniaka w stopniu III z mutacją *BRAF* V600E lub V600K po całkowitej resekcji.

3.1 Strategia wyszukiwania badań

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem badań pierwotnych oraz wtórnych (przeглядów systematycznych i metaanaliz) dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa dabrafenibu i trametynibu w leczeniu adjuwantowym czerniaka w stopniu III z mutacją *BRAF* V600E lub V600K po całkowitej resekcji:

- MEDLINE (PubMed): do 18.02.2019 r.,
- EMBASE (Embase.com): do 18.02.2019 r.,
- Cochrane Library: do 18.02.2019 r.

Następujące bazy danych przeszukiwano pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA), przeглядów systematycznych i metaanaliz:

- *Center for Reviews and Dissemination*,
- strony agencji oceny technologii medycznych i organizacji zrzeszonych w INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*), w tym
 - NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*),
 - IQWiG (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*),
 - CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*),
 - HAS (*Haute Autorité de Santé*),
 - PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*).

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień,
- rejestrów badań klinicznych (clinicaltrials.gov, clinicaltrialsregister.eu), w celu odnalezienia badań zakończonych, ale nieopublikowanych,
- wyszukiwarek internetowych.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana przez jednego badacza [REDAKTOR], a następnie sprawdzona przez drugiego [REDAKTOR]. W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano opracowane uprzednio, zaprojektowane iteracyjnie strategie. Opracowania wtóme poszukiwano na podstawie tych samych strategii co dla badań klinicznych bez uwzględnienia filtrów specyficznych dla wyszukiwania badań klinicznych (aneks 8.1, 8.2, 8.3). Strategie zostały zaprojektowane przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości. Wyszukiwanie dotyczyło publikacji w języku polskim i angielskim.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby [REDAKTOR]. W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi

etap kwalifikacji prac. Pełne teksty artykułów były oceniane pod kątem spełnienia kryteriów kwalifikacji do analizy klinicznej przez dwóch autorów ██████████

3.2 Kryteria kwalifikacji badań

Badania włączano do analizy końcowej systematycznego przeglądu piśmiennictwa, jeśli spełniały kryteria włączenia, wymienione w poniższej tabeli (Tab. 2).

Do przeglądu badań wtórych włączano przeglądy systematyczne (pod warunkiem, iż miały sprecyzowane pytanie kliniczne, zdefiniowane źródła danych, strategie wyszukiwania w co najmniej 2 bazach danych, podane kryteria włączenia i wykluczenia publikacji, krytyczną ocenę wyników i ich syntezę) oraz raporty HTA, w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo dabrafenibu i trametynibu w leczeniu adjuwantowym czerniaka w stopniu III z mutacją *BRAF* V600E lub V600K po całkowitej resekcji.

Tab. 2. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja	Dorośli pacjenci z czerniakiem w III stopniu zaawansowania z mutacją <i>BRAF</i> V600E lub V600K po całkowitej resekcji	Niespełnienie kryteriów włączenia
Interwencja	Adjuwantowe stosowanie terapii skojarzonej dabrafenibem (150 mg, dwa razy dziennie) i trametynibem (2 mg, raz dziennie) przez 12 miesięcy	Terapia neo-adjuwantowa
Komparator	Placebo (standardowe postępowanie bez leczenia adjuwantowego)	Niespełnienie kryteriów włączenia
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od nawrotu, • przeżycie całkowite, • przeżycie wolne od przerzutów odległych, • czas wolny od nawrotu, • bezpieczeństwo 	<ul style="list-style-type: none"> • doniesienia dotyczące mechanizmów choroby i mechanizmów leczenia,
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • prospektywne, kontrolowane badania kliniczne z randomizacją, 	<ul style="list-style-type: none"> • prace przeglądowe i pogładowe, • opisy przypadków, • badania kliniczne bez randomizacji
Stan publikacji	<ul style="list-style-type: none"> • badania opublikowane w formie pełnotekstowej 	<ul style="list-style-type: none"> • raporty badań klinicznych, • listy do redakcji, • doniesienia konferencyjne, • badania wtórne (wytyczne praktyki klinicznej, przeglądy systematyczne, metaanalizy) opublikowane do 2013 roku włącznie (wysokie ryzyko oparcia wniosków na nieaktualnych danych klinicznych)
Inne kryteria	Publikacje w języku angielskim i polskim	Publikacje w innych językach niż angielski i polski

3.3 Strategia ekstrakcji danych

Dane były ekstrahowane z doniesień klinicznych przy użyciu przygotowanego uprzednio formularza przez jednego z autorów opracowania [REDAKTOWANE] a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego badacza [REDAKTOWANE] pod kątem dokładności. Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

- metodologia badania,
- charakterystyka badanej populacji,
- wyniki zdrowotne,
- działania niepożądane.

3.4 Metody oceny wiarygodności i użyteczności badań

Przeprowadzono ocenę jakości badań włączonych do analizy w celu określenia ich wiarygodności wewnętrznej i zewnętrznej. W ramach oceny rozważano kwestie takie jak:

- metodyka poszczególnych badań,
- ryzyko błędu systematycznego,
- spójność między wynikami poszczególnych badań włączonych do przeglądu,
- stopnia w jakim wyniki z badań można uogólnić na populację objętą wnioskiem (AOTMiT 2016).

Wiarygodność randomizowanych badań klinicznych oceniono przy użyciu procedury oceny ryzyka błędu systematycznego (aneks 8.4) opisanej w podręczniku *Cochrane Handbook*.

Prace oceniano także pod kątem:

- wielkości badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- czasu obserwacji,
- odsetka pacjentów, którzy nie ukończyli badania,
- populacji, w której analizowane były wyniki badania (ITT, ACA, PP),
- udziału sponsora,
- hipotezy zerowej (*superiority, non-inferiority, equivalent*).

Badania kwalifikowano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii według Wytucznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych AOTMiT z 2016 roku (Tab. 3., AOTMiT 2016).

Tab. 3. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii wg Wytycznych Przeprowadzenia Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT 2016).

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT.
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy.
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>randomised controlled trial</i> , RCT), w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>pragmatic randomized controlled trial</i> , pRCT).
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. <i>clinical controlled trial</i> , CCT).
	IID	Badanie jednoramienne.
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych.
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne).
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim).
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania).
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów.
	IVD	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów.

3.5 Metody syntezy danych

Wyniki badań (dane liczbowe: liczby pacjentów, odsetki pacjentów, przedziały ufności, wartości średnie, odchylenie standardowe, mediany, współczynniki istotności statystycznej) prezentowano za pierwotnymi publikacjami. Tam, gdzie to było możliwe, brakujące wartości współczynników istotności statystycznej doliczano za pomocą dokładnego testu Fishera dla zmiennych dychotomicznych. Brak ww. danych liczbowych w raporcie świadczy o braku takich danych w publikacji źródłowej i braku możliwości ich wyliczenia przez autorów przeglądu systematycznego. Wyniki poszczególnych badań klinicznych prezentowano przy pomocy wartości względnych i bezwzględnych. Przyjęto poziom istotności statystycznej $p=0,05$.

W odniesieniu do zmiennych dychotomicznych, obliczano ryzyko względne (RR, ang. *relative risk*) wraz z 95% przedziałem ufności i poziomem istotności statystycznej. W przypadku stwierdzenia istotności statystycznej wyniku, obliczano dodatkowe parametry bezwzględne: różnicę ryzyka (RD, ang. *risk difference*). W odniesieniu do zmiennych typu czas do wystąpienia (ang. *time-to-event*) w analizie skuteczności przedstawiono wyniki

opublikowane w postaci ilorazu ryzyka (HR, ang. *hazard ratio*), wraz z 95% przedziałem ufności i wartością p, jeżeli była dostępna.

W sytuacji, gdy dany punkt końcowy był oceniany w więcej niż jednym badaniu klinicznym, przeprowadzano metaanalizę skuteczności lub bezpieczeństwa zgodnie z zaleceniami QUOROM. Z założenia stosowano model z efektami stałymi (*fixed effect*). W sytuacji, gdy porównywane badania charakteryzowałyby się dużą heterogenicznością ($I^2 > 50\%$), stosowano model z efektami losowymi (*random effect*). Niejednorodność $I^2 > 75\%$ świadczy o bardzo dużej heterogeniczności, wynik takiej analizy należy interpretować z zachowaniem szczególnej ostrożności. Do analizy wykorzystywano program RevMan wersja 5.3 oraz Microsoft Excel 2013.

4 Wyniki

4.1 Wyniki przeglądu badań wtórnych

W wyniku systematycznego wyszukiwania opracowań wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa dabrafenibu i trametynibu w leczeniu adjuwantowym czerniaka w stopniu III z mutacją *BRAF* V600E lub V600K po całkowitej resekcji w porównaniu z placebo, nie zidentyfikowano żadnego przeglądu systematycznego, kwalifikującego się do przeglądu.

W wyniku systematycznego wyszukiwania odnaleziono 3 opracowania wtórne, które nie kwalifikowały się do przeglądu systematycznego. Listę odrzuconych opracowań wtórnych wraz z przyczyną odrzucenia zestawiono w aneksie 8.6. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania badań wtórnych przedstawiono w aneksie 8.4.

4.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych

Badania zidentyfikowane w procesie systematycznego wyszukiwania badań dabrafenibu i trametynibu w leczeniu adjuwantowym czerniaka w stopniu III z mutacją *BRAF* V600E lub V600K po całkowitej resekcji oceniono pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Wykluczano publikacje napisane w językach innych niż polski i angielski.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby [REDAKTOWANE]. W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac. Pełne teksty artykułów były oceniane pod kątem spełnienia kryteriów kwalifikacji do analizy klinicznej przez dwie osoby [REDAKTOWANE].

Schemat kolejnych etapów wyszukiwania badań pierwotnych przedstawiono na Ryc. 1 (PRISMA).

Do dnia 18.02.2019 r. zidentyfikowano i włączono do analizy klinicznej jedno badanie kliniczne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w leczeniu adjuwantowym czerniaka w stopniu III z mutacją *BRAF* V600E lub V600K po całkowitej resekcji opisane w 3 pracach:

- 1 artykule z czasopisma recenzowanego (COMBI-AD), który dotyczył podstawowej analizy wyników skuteczności bezpieczeństwa z badania COMBI-AD z 2,8-letniej obserwacji;
- 1 artykule z czasopisma recenzowanego (Hauschild 2018), który dotyczył aktualizacji wyników skuteczności z badania COMBI-AD po dodatkowych 10 mies. obserwacji;
- 1 raporcie *European Medicines Agency* (EMA 2018), zawierającym podstawową analizę i zaktualizowane wyniki skuteczności z badania COMBI-AD.

Przedstawione w analizie wyniki pochodzą z publikacji pierwotnych, pełnotekstowych, a jeżeli istniała taka konieczność to dodatkowo uzupełniono wyniki pochodzące z dokumentu EMA 2018.

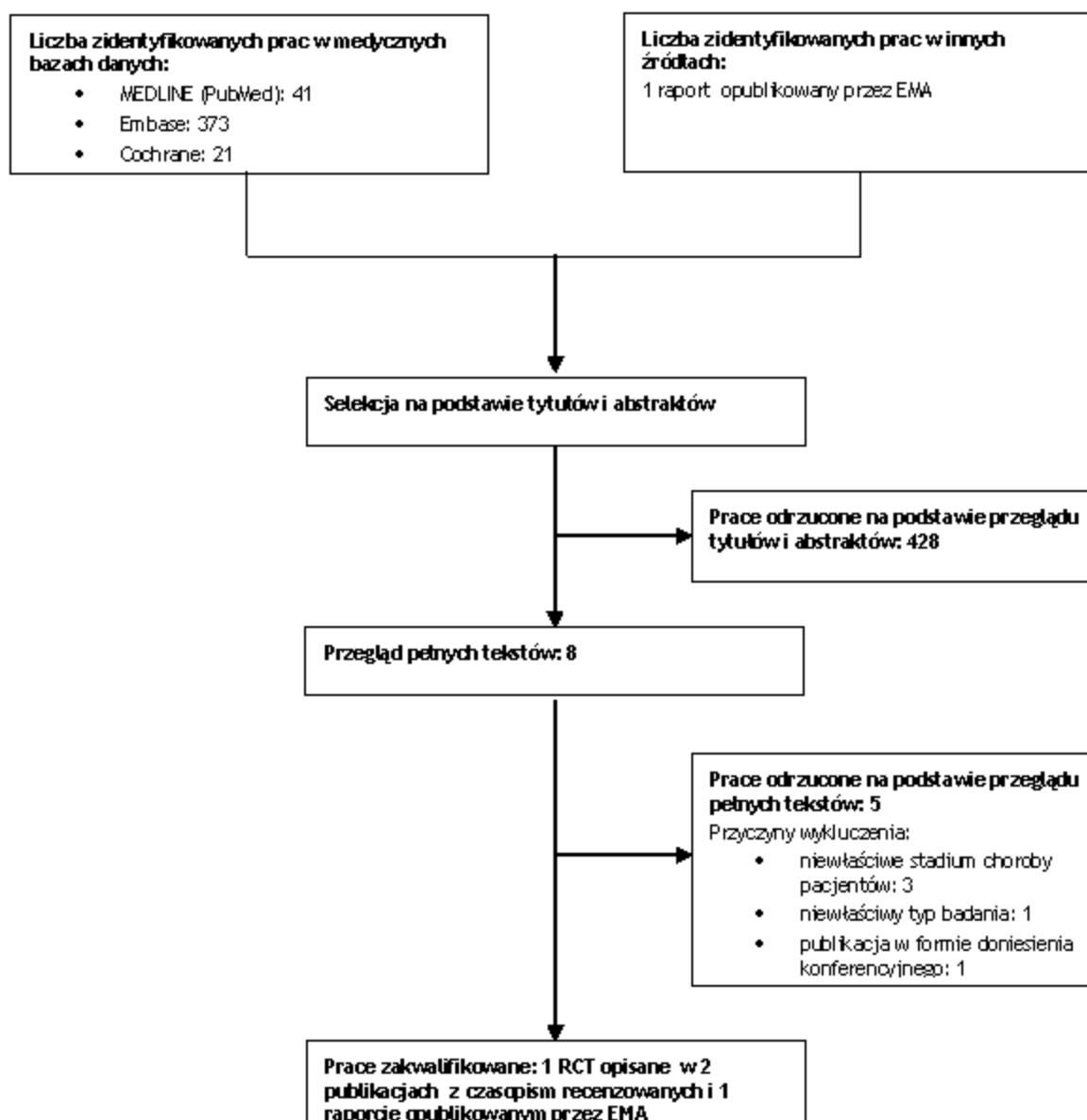
W toku systematycznego wyszukiwania odnaleziono doniesienie konferencyjne Schadendorf 2018, dotyczącą oceny jakości życia terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w leczeniu adjuwantowym czerniaka w stopniu III z mutacją *BRAF* w porównaniu z placebo. Ze

względu na niewłaściwy stan publikacji, wyniki doniesienia konferencyjnego nie zostały włączone do niniejszego przeglądu systematycznego natomiast omówiono je w rozdziale 6.4.

Nie odnaleziono żadnych badań efektywności praktycznej dabrafenibu i trametynibu w leczeniu adjuwantowym czerniaka w stopniu III z mutacją *BRAF* V600E lub V600K po całkowitej resekcji.

Badanie pierwotne zakwalifikowane do analizy zestawiono w aneksie 8.6, natomiast badania wykluczone wraz z powodem odrzucenia w aneksie 8.8.

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych włączonych do opracowania (PRISMA).



4.2.1 Charakterystyka badań włączonych do analizy

Do analizy włączono 1 randomizowane badanie kliniczne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w leczeniu adjuwantowym czerniaka w stopniu III z mutacją *BRAF* V600E lub V600K po całkowitej resekcji (COMBI-AD, Hauschild 2018).

4.2.1.1 Metodologia badań włączonych do analizy

W badaniu COMBI-AD, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, porównywano skuteczność i bezpieczeństwo terapii skojarzonej dabrafenibem 150 mg/BID i trametynibem 2 mg/d z placebo. Pacjenci otrzymywali leczenie przez 12 miesięcy lub do momentu wystąpienia nawrotu, zgonu, nieakceptowalnej toksyczności terapii lub wycofania zgody na uczestnictwo w badaniu. Po zaprzestaniu leczenia następowała faza obserwacji pacjentów (ang. *follow-up*), której medianę oszacowano prospektywnie na 3,3 roku dla wszystkich pacjentów i 2,5 roku dla pacjenta, który rozpoczął leczenie jako ostatni. Podstawowa analiza skuteczności i bezpieczeństwa została prospektywnie zaplanowana dla danych zebranych do dnia 30 czerwca 2017 roku (data zamknięcia bazy danych). Ponadto dla punktów końcowych dotyczących przeżycia wolnego od nawrotu choroby (RFS, ang. *relapse-free survival*) oraz przeżycia wolnego od wystąpienia odległych przerzutów (DMFS, ang. *distant metastasis-free survival*) przeprowadzono uzupełniającą analizę z datą odcięcia 30 kwietnia 2018 r., dla której minimalny okres obserwacji wyniósł 40 miesięcy (Hauschild 2018, EMA 2018). Ostatecznie mediana okresu obserwacji wyniosła około 2,8 lat w analizie podstawowej (34 mies. w grupie terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem oraz 33 mies. w grupie placebo) i 3,6 roku w analizie uzupełniającej (44 mies. w grupie terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem oraz 42 mies. w grupie placebo). (Hauschild 2018, EMA 2018).

Do badania zakwalifikowano 870 dorosłych pacjentów po całkowitej resekcji czerniaka w stopniu III z mutacją *BRAF* V600E lub V600K, których losowo przydzielono do jednej z dwóch grup - 438 pacjentów do grupy przyjmującej terapię skojarzoną oraz 432 do grupy otrzymującej placebo. Pierwszorzędowym punktem końcowym było przeżycie wolne od nawrotu choroby. Drugorzędowe punkty końcowe stanowiły przeżycie całkowite, przeżycie wolne od przerzutów odległych, czas wolny od nawrotu choroby oraz bezpieczeństwo. Charakterystykę badania umieszczono w poniższej tabeli (Tab. 4).

Tab. 4. Charakterystyka badania COMBI-AD włączonego do analizy skuteczności i bezpieczeństwa dabrafenibu i trametynibu w leczeniu adjuwantowym czerniaka w stopniu III z mutacją *BRAF* V600E lub V600K po całkowitej resekcji.

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas leczenia/obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Po równanie (N)	Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n (%)	Metoda badania
COMBI-AD	169 ośrodków, 26 krajów (USA, Kanada, Europa, Azja, Australia)	870	12 miesięcy terapii, Mediana czasu obserwacji: 2,8 roku w analizie podstawowej, 3,6 roku w analizie uzupełniającej	Dorośli (≥ 18 lat) pacjenci po całkowitej resekcji czerniaka w stadium IIIA*, IIIB lub IIIC, z mutacją <i>BRAF</i> V600E lub V600K; Status 0 lub 1 w skali ECOG	Doustnie dabrafenib 150 mg/BID + doustnie trametynib 2 mg/d (438)	Placebo odpowiadające obu lekom (432)	109 (13)	Randomizowane, kontrolowane, podwójnie zaślepienie; Stratyfikacja ze względu na rodzaj mutacji (V600E/V600K) i stadium (IIIA/IIIB/IIIC)

* ograniczone do pacjentów, u których wystąpiły przerzuty do węzłów chłonnych o wielkości > 1 mm

Tab. 5. Charakterystyka badania COMBI-AD włączonego do analizy skuteczności i bezpieczeństwa dabrafenibu i trametynibu w leczeniu adjuwantowym czerniaka w stopniu III z mutacją *BRAF* V600E lub V600K po całkowitej resekcji – cd.

Badanie	Podtyp badania*	Metody statystyczne	Uzasadnienie liczebności próby	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora
COMBI-AD	IIA	Opisane w tekście	Tak	<i>Superiority</i>	Skuteczność: ITT, Bezpieczeństwo: pacjenci, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku	GlaxoSmithKline, Novartis (od 2.03.2015 r.)

* wg Klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii, Wytyczne Oceny Technologii Medycznych z 2016 r. (Tab. 3)

4.2.1.2 Wiarygodność zakwalifikowanych badań

Wiarygodność zakwalifikowanych badań oceniono przeprowadzając analizę ryzyka popełnienia błędu systematycznego wg kryteriów opisanych w Podręczniku Cochrane (Cochrane Handbook).

Analizowano ryzyko popełnienia następujących błędów:

- selekcji (ang. *selection bias*) - błąd doboru chorych do porównywanych grup, który powoduje różnicę w ich charakterystyce,
- przeprowadzenia (ang. *performance bias*) - błąd wynikający z różnic w postępowaniu, opiece nad chorymi w porównywanych grupach lub z odmiennej ekspozycji na czynniki związane z opieką medyczną, które mogą wpływać na wynik terapeutyczny,
- pomiaru, detekcji lub nazywany także błędem związanym z oceną punktów końcowych (ang. *detection bias*) - błąd wynikający z różnic w sposobie pomiaru i oceny punktów końcowych,
- utraty (ang. *attrition bias*) - związany z wycofywaniem się lub wykluczeniem chorych z badania, powodujący powstanie istotnych różnic w zakresie liczby i charakterystyki chorych, którzy ukończyli całe badanie,
- raportowania (ang. *reporting bias*) - związany z wybiórczym prezentowaniem wyników publikacji.

Dodatkowo analizowano inne aspekty badania mogące być źródłem błędów systematycznych. Wyniki oceny ryzyka błędu systematycznego przedstawiono w Tab. 6 i Tab. 7. Badanie COMBI-AD charakteryzowało się niskim ryzykiem błędu systematycznego dla wszystkich ocenianych, kluczowych domen. Skrócone kryteria oceny ryzyka błędu w poszczególnych domenach narzędzia służącego do oceny ryzyka błędu systematycznego opisanego w Podręczniku Cochrane przedstawiono w aneksie 8.4.

Tab. 6. Opisowa ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla badania COMBI-AD włączonego do opracowania.

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie
COMBI-AD	Randomizacja centralna, telefoniczny system IVR, stratyfikacja na podstawie rodzaju mutacji (V600E/V600K) oraz stadium choroby (IIIA/IIIB/IIIC)		Podwójne zaślepienie (pacjenci, personel), zastosowanie placebo odpowiedniego dla każdego z leków, metoda zaślepienia opisana w protokole	Zaślepieni badacze otrzymali kod randomizacyjny dopiero po zakończeniu wszystkich analiz statystycznych	Kompletne dane zaadresowane; 3 pacjentów wycofało się z udziału (nie otrzymali leku, grupa terapii skojarzonej), Analiza wyników pełnej populacji N=438, analiza bezpieczeństwa N=435	Punkty końcowe zgodne z zapisanymi w protokole badania

Tab. 7. Podsumowanie wyników oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla badania COMBI-AD włączonego do opracowania.

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Ogólna jakość
COMBI-AD	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie

4.2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach

Tab. 8. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia w badaniu COMBI-AD włączonym do opracowania.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
COMBI-AD	<ul style="list-style-type: none"> czerniak w III stopniu po całkowitej resekcji, mutacja <i>BRAF</i> V600E lub V600K, pacjenci maksymalnie 12 tygodni po resekcji czerniaka, status ECOG 0 lub 1, pacjenci w dobrym stanie po operacji 	<ul style="list-style-type: none"> czerniak błon śluzowych lub gałki ocznej lub obecność nieresekcyjnych przerzutów <i>in-transit</i>, obecność przerzutów odległych, wcześniejsze systemowe leczenie przeciwnowotworowe i radioterapia czerniaka (oprócz resekcji czerniaka), inne nowotwory w przeszłości (za wyjątkiem pacjentów wolnych od innego nowotworu minimum 5 lat), ryzyko sercowo-naczyniowe, ryzyko zakrzepu żył siatkówki lub centralnej retinopatii surowiczej

W Tab. 8 zestawiono kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniu COMBI-AD, włączonego do opracowania. Do badania kwalifikowano dorosłych pacjentów do 12 tygodni po całkowitej resekcji czerniaka w stopniu IIIA (ograniczony do pacjentów z przerzutami do węzłów chłonnych o wielkości 1 mm), IIIB lub IIIC (zgodnie z siódmą edycją kryteriów *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), aneks 8.9) z mutacją *BRAF* V600E lub V600K, którzy posiadali status równy 0 lub 1 w 5-stopniowej skali sprawności wg *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG, aneks 8.10), w której wyższy stopień oznacza wyższy poziom niepełnosprawności. Żaden z zakwalifikowanych do badania pacjentów nie stosował wcześniej systemowej terapii przeciwnowotworowej lub radioterapii w związku z czerniakiem. Wszyscy pacjenci zostali poddani limfadenektomii regionalnych węzłów chłonnych. Klinicznie i radiograficznie potwierdzono brak zmienionych chorobowo regionalnych węzłów chłonnych pacjentów w ciągu 12 tygodni przed przydzieleniem pacjentów do grup. Mutacja *BRAF* V600 została potwierdzona korzystając z tkanki guza pierwotnego lub węzłów chłonnych po resekcji.

W Tab. 9 i Tab. 10 zestawiono odpowiednio charakterystykę pacjentów włączonych do badania COMBI-AD oraz odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli leczenia w badaniu COMBI-AD.

Tab. 9. Charakterystyka pacjentów z badania COMBI-AD włączonego do opracowania.

COMBI-AD		Dabrafenib + trametynib	Placebo
Wiek, mediana (min-max)		50 (18-89)	51 (20-85)
Płeć, n (%)	Mężczyźni	195 (45)	193 (45)
	Kobiety	243 (55)	239 (55)
Mutacja <i>BRAF</i> , n (%)	V600E	397 (91)	395 (91)
	V600K	41 (9)	37 (9)
Status ECOG, n (%)	0	402 (92)	390 (90)
	1	33 (8)	41 (9)
	Nieznany	3 (1)	1 (<1)
Stadium, n (%)	IIIA	83 (19)	71 (16)
	IIIB	169 (39)	187 (43)
	IIIC	181 (41)	166 (38)
	III nieznany	5 (1)	8 (2)
Liczba zajętych węzłów chłonnych, n (%)	1	177 (40)	183 (42)
	2-3	158 (36)	150 (35)
	≥4	73 (17)	72 (17)
	Nieznana	30 (7)	27 (6)
Typ zajęcia węzłów chłonnych, n (%)	Mikroprzerzuty	152 (35)	157 (36)
	Makroprzerzuty	158 (36)	161 (37)
	Nieznany	128 (29)	114 (26)
Owrzodzenie ogniska pierwotnego, n (%)	Tak	179 (41)	177 (41)
	Nie	253 (58)	249 (58)
	Nieznane	6 (1)	6 (1)
Przerzuty <i>in-transit</i> , n (%)	Tak	51 (12)	36 (8)
	Nie	387 (88)	395 (91)
	Nieznane	0	1 (<1)

Tab. 10. Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli leczenia w badaniu COMBI-AD włączonym do opracowania w podstawowym okresie obserwacji (na podstawie Long 2018 i Hauschild 2018).

Parametr	COMBI-AD	
	Dabrafenib + trametynib N=438	Placebo N=432
Okres obserwacji 2,8 roku (analiza podstawowa)		
Utrata z obserwacji, n (%)	11 (3)	18 (4)
Wycofanie zgody, n (%)	31 (7)	40 (9)
Zgon, n (%)	60 (14)	93 (22)
Decyzja badacza, n (%)	5 (1)	4 (1)
Okres obserwacji 3,6 roku (analiza uzupełniająca)		
Utrata z obserwacji, n (%)	11 (3)	19 (4)
Wycofanie zgody, n (%)	34 (8)	42 (10)
Zgon, n (%)	75 (17)	103 (24)
Decyzja badacza, n (%)	5 (1)	4 (1)

4.2.1.4 Opis punktów końcowych

Zestawienie punktów końcowych z badania COMBI-AD zawarto w Tab. 11.

Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu było przeżycie wolne od nawrotu choroby (RFS, ang. *relapse-free survival*), które zdefiniowano jako nawrót choroby lub zgon pacjenta niezależnie od jego przyczyny. Nowotwory powstające w wyniku stosowanego leczenia inne niż czerniak, nie były uważane za wystąpienie punktu końcowego.

Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały:

- przeżycie całkowite (OS, ang. *overall survival*), zdefiniowane jako okres od randomizacji do zgonu, niezależnie od jego przyczyny;
- przeżycie wolne od przerzutów odległych (DMFS, ang. *distant metastasis-free survival*), definiowane jako obecność przerzutów odległych lub zgon pacjenta;
- czas wolny od nawrotu choroby (FFR, ang. *freedom from relapse*), definiowany jako czas od randomizacji do nawrotu choroby (lokalny lub odległy) lub zgonu z powodu czerniaka. Zgon z przyczyny innej niż czerniak lub zgon z powodu toksyczności terapii nie były uważane za wystąpienie punktu końcowego.
- bezpieczeństwo terapii.

Tab. 11. Zestawienie punktów końcowych badania COMBI-AD włączonego, do opracowania.

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
COMBI-AD	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od nawrotu choroby. 	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite, • przeżycie wolne od przerzutów odległych, • czas wolny od nawrotu choroby, • bezpieczeństwo

4.3 Analiza skuteczności

Dane dotyczące skuteczności terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w leczeniu adjuwantowym czerniaka w stopniu III z mutacją *BRAF* V600E lub V600K po całkowitej resekcji pochodzą z badania COMBI-AD.

4.3.1 Skuteczność dabrafenibu i trametynibu w porównaniu z placebo

Skuteczność terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w leczeniu adjuwantowym czerniaka w stopniu III z mutacją *BRAF* V600E lub V600K po całkowitej resekcji w badaniu COMBI-AD porównano z placebo. Pacjentów losowo przydzielono do jednej z dwóch grup - 438 pacjentów do grupy stosującej terapię skojarzoną oraz 432 pacjentów do grupy stosującej placebo. Skuteczność terapii oceniano pod względem przeżycia wolnego od nawrotu choroby, przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od przerzutów odległych i czasu wolnego od nawrotu choroby. Populację wziętą pod uwagę w obliczeniach

statystycznych stanowili wszyscy pacjenci włączeni do badania po przydzieleniu do jednej z dwóch grup (populacja ITT). Wyniki skuteczności terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z placebo z badania COMBI-AD zestawiono w Tab. 13.

4.3.1.1 Przeżycie wolne od nawrotu

W podstawowej analizie danych (data odcięcia 30.06.2017) mediana czasu obserwacji wyniosła 34 mies. w grupie terapii skojarzonej i 33 mies. w grupie placebo (Hauschild 2018). Nawrót choroby odnotowano u 163 z 438 pacjentów (37%) w grupie stosującej terapię skojarzoną dabrafenibem i trametynibem oraz u 247 z 432 pacjentów (57%) w grupie placebo. Szacowana wartość przeżycia wolnego od nawrotu choroby (RFS) była istotnie wyższa w grupie pacjentów stosujących terapię skojarzoną i wskazywała, że ryzyko nawrotu lub zgonu było o 53% niższe w tej grupie w porównaniu do grupy placebo (dla nawrotu lub zgonu: HR=0,47; 95%CI: 0,39; 0,58; p<0,001; Ryc. 2). Wyższa wartość przeżycia wolnego od nawrotu choroby w grupie pacjentów stosujących terapię skojarzoną utrzymywała się niezależnie od podgrupy pacjentów (Ryc. 4). Szacowana wartość przeżycia wolnego od nawrotu choroby w grupie pacjentów stosujących terapię skojarzoną wyniosła 88% po 1. roku, 67% po 2 latach oraz 58% po 3 latach, natomiast w grupie placebo odpowiednio 56%, 44% i 39% (COMBI-AD).

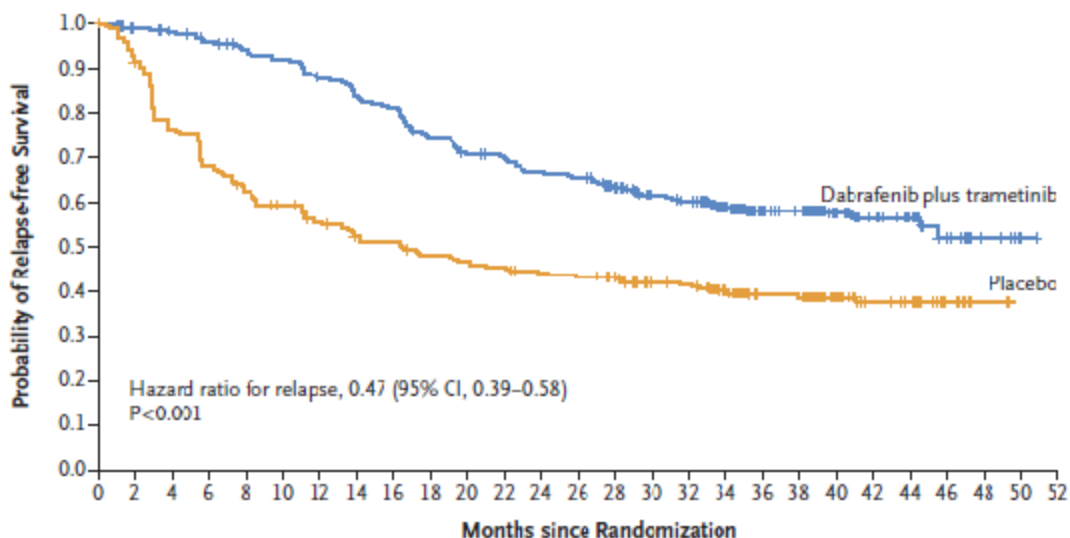
Po dodatkowej 10 miesięcznej obserwacji (data odcięcia 30.04.2018 r.) korzyść stosowania terapii skojarzonej trametynibem i dabrafenibem w porównaniu z placebo w odniesieniu do RFS została utrzymana przy szacowanym HR=0,49 (95% CI:0,40; 0,59; Ryc. 3). Trzyletnie i czteryletnie przeżycie wolne od nawrotu choroby w grupie stosujących terapię skojarzoną dabrafenibem i trametynibem oszacowano na odpowiednio 59% (95%CI: 55; 64) i 54% (95%CI: 49; 59) a w grupie placebo na 40% (95% CI: 35; 45) i 38% (95%CI: 34; 44). (Hauschild 2018).

W grupie pacjentów stosujących terapię skojarzoną nie osiągnięto mediany przeżycia wolnego od nawrotu choroby (95%CI: 44,5; nie osiągnięto), a w grupie placebo wyniosła ona 16,6 miesiąca (95%CI: 12,7; 22,1) w całym okresie obserwacji.

Po wystąpieniu nawrotu choroby, w trakcie 2,8-letniego okresu obserwacji, u 120 pacjentów (28%) z grupy stosującej terapię skojarzoną oraz u 183 pacjentów (42%) z grupy placebo zastosowano terapię systemową. Najczęściej stosowaną terapią systemową były: terapia celowana związkami drobnocząsteczkowymi (u 14 % pacjentów z grupy terapii skojarzonej oraz u 32% pacjentów z grupy placebo), immunoterapia przeciwciałami anty-PD-1 i anty-PD-L1 (u 16% pacjentów z każdej grupy) oraz immunoterapia przeciwciałami anty-CTLA-4 (12% pacjentów z grupy terapii skojarzonej oraz 16% pacjentów z grupy placebo; Tab. 12). Mediana czasu do rozpoczęcia terapii systemowej po nawrocie choroby wyniosła 7,1 tyg. (zakres 0-136) w grupie terapii skojarzonej oraz 7,3 tyg. (zakres 0-78) w grupie placebo (COMBI-AD).

Ryc. 2. Krzywa Kaplana-Meiera przeżycia wolnego od nawrotu choroby (RFS) w badaniu COMBI-AD, analiza podstawowa (data odcięcia zbierania danych 30.06.2017 r.): dabrafenib + trametynilb vs placebo (źródło: COMBI-AD).

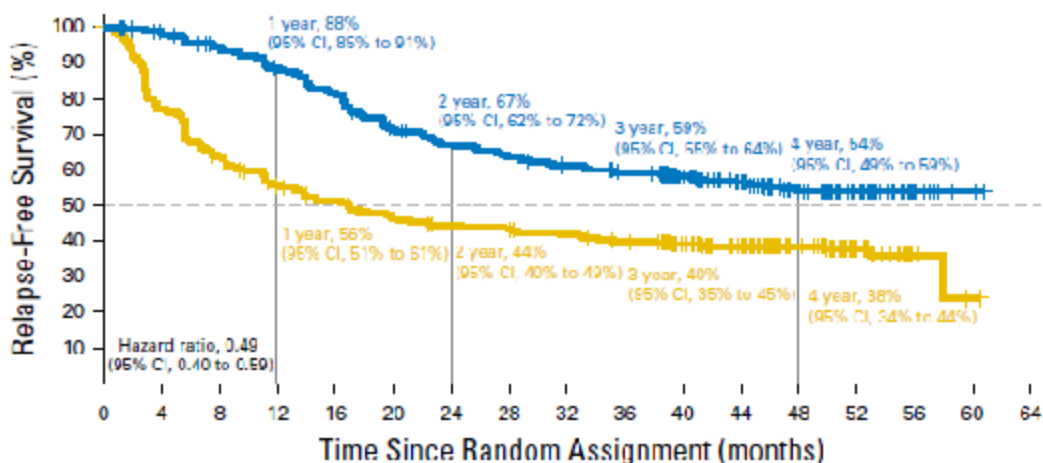
A Relapse-free Survival



No. at Risk

Dabrafenib plus trametinib	438	413	405	392	382	373	355	336	325	299	282	276	263	257	233	202	194	147	116	110	66	52	42	19	7	2	0
Placebo	432	387	322	280	263	243	219	203	198	185	178	175	168	166	158	141	138	106	87	86	50	33	30	9	3	0	0

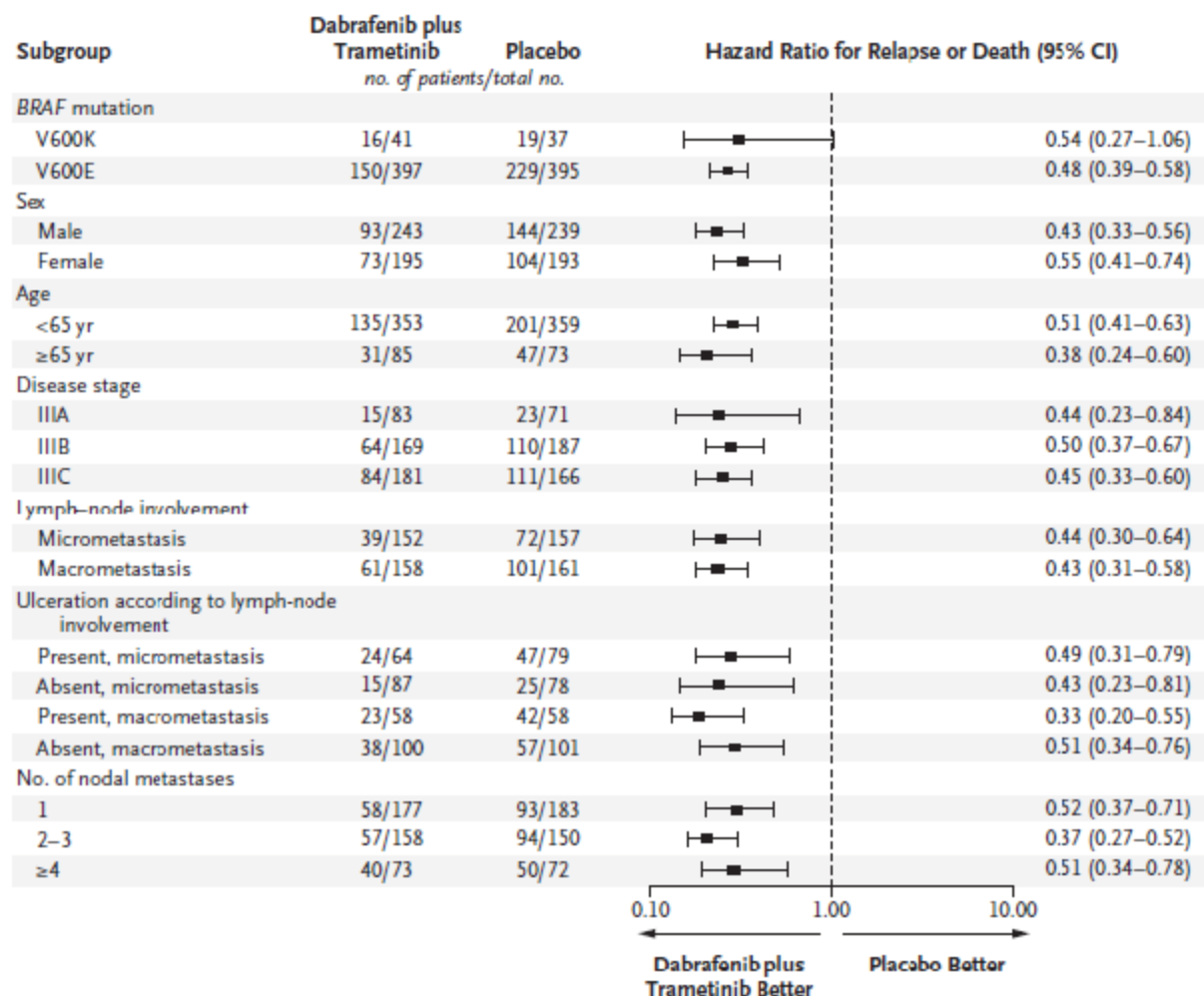
Ryc. 3. Krzywa Kaplana-Meiera przeżycia wolnego od nawrotu choroby (RFS) w badaniu COMBI-AD, analiza uzupełniająca (data odcięcia zbierania danych 30.04.2018 r.): dabrafenib + trametynilb vs placebo (źródło: Hauschild 2018).



No. at risk

Dabrafenib plus trametinib	438	405	381	354	324	281	262	240	236	227	183	148	92	47	13	2	0
Placebo	432	322	263	219	198	178	168	164	157	147	128	107	63	27	4	1	0

Ryc. 4. Porównanie skuteczności terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem z placebo w badaniu COMBI-AD: ryzyko nawrotu choroby lub zgonu z podziałem na podgrupy (źródło: COMBI-AD).



Tab. 12. Leczenie stosowane po nawrocie choroby w badaniu COMBI-AD.

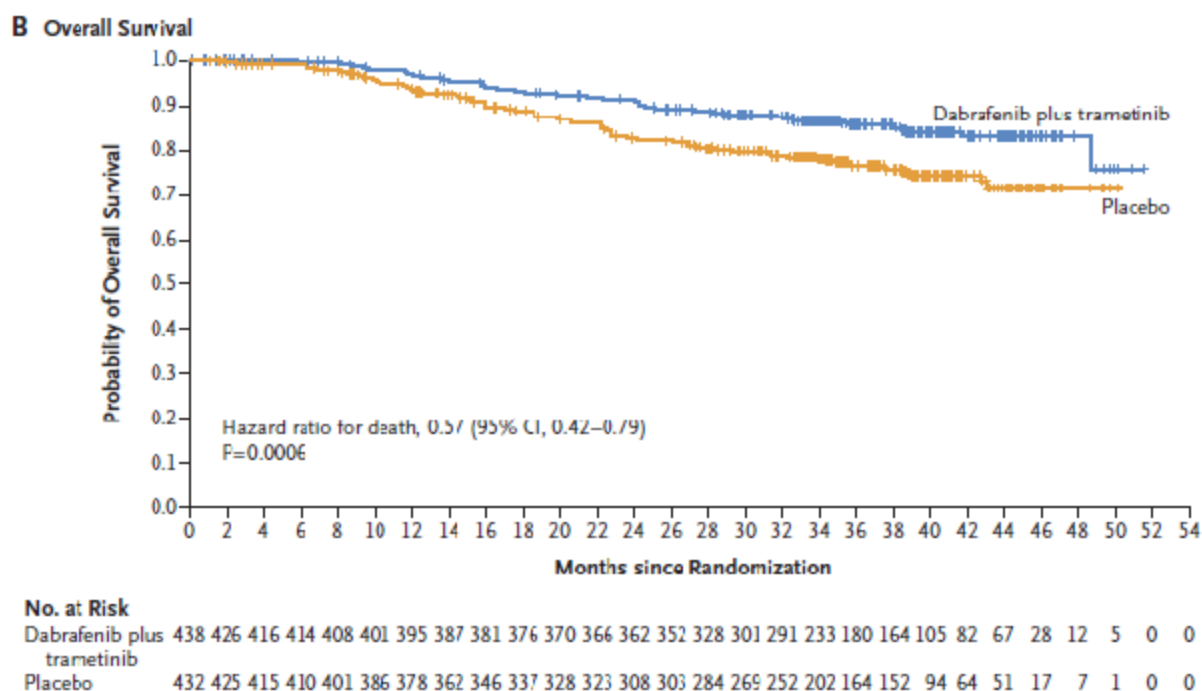
Rodzaj terapii	Dabrafenib i trametynib, N=435; n (%)	Placebo, N=432 n (%)
Terapia przeciwnowotworowa ogółem	148 (34)	217 (50)
Operacja	78 (18)	131 (30)
Radioterapia	60 (14)	72 (17)
Terapia systemowa	120 (28)	183 (42)
Terapia celowana związkami drobnocząsteczkowymi	63 (14)	137 (32)
Inhibitor <i>BRAF</i>	63 (14)	137 (32)
Dabrafenib	44 (10)	86 (20)
Wemurafenib	29 (7)	59 (14)
Enkoraferenib	0	16 (4)
Inhibitor <i>MEK</i>	47 (11)	77 (18)
Trametynib	28 (6)	48 (11)

Rodzaj terapii	Dabrafenib i trametynib, N=435; n (%)	Placebo, N=432 n (%)
Kobimetynib	20 (5)	18 (4)
Binimetynib	2 (<1)	15 (3)
Immunoterapia	89 (20)	103 (24)
Anty-PD-1 lub anty-PD-L1	71 (16)	68 (16)
Anty-CTLA-4	53 (12)	68 (16)
Interferon	6 (1)	11 (3)
T-VEC	0	1 (<1)
Terapia biologiczna	1 (<1)	1 (<1)
Chemioterapia	20 (5)	23 (5)
Leczenie badawcze	6 (1)	19 (4)
Inna terapia systemowa	2 (<1)	0

4.3.1.2 Przeżycie ogólne

W trakcie 2,8-letniego okresu obserwacji w grupie pacjentów stosujących terapię skojarzoną wystąpiło 60 zgonów (14%), a w grupie stosującej placebo 93 zgony (22%). Mediana przeżycia nie została osiągnięta w obu grupach. Ryzyko względne dla zgonu wyniosło 0,57; (95%CI: 0,42; 0,79; $p=0,00006$; Ryc. 5); przy czym różnica pomiędzy grupami była nieistotna statystycznie z uwagi na wartość p powyżej założonej granicy istotności statystycznej dla badania tj. $p=0,000019$. Szacowana wartość przeżycia całkowitego w grupie terapii skojarzonej wyniosła 97% po 1 roku, 91% po 2 latach i 86% po 3 latach w porównaniu z odpowiednio 94%, 83% i 77% w grupie placebo.

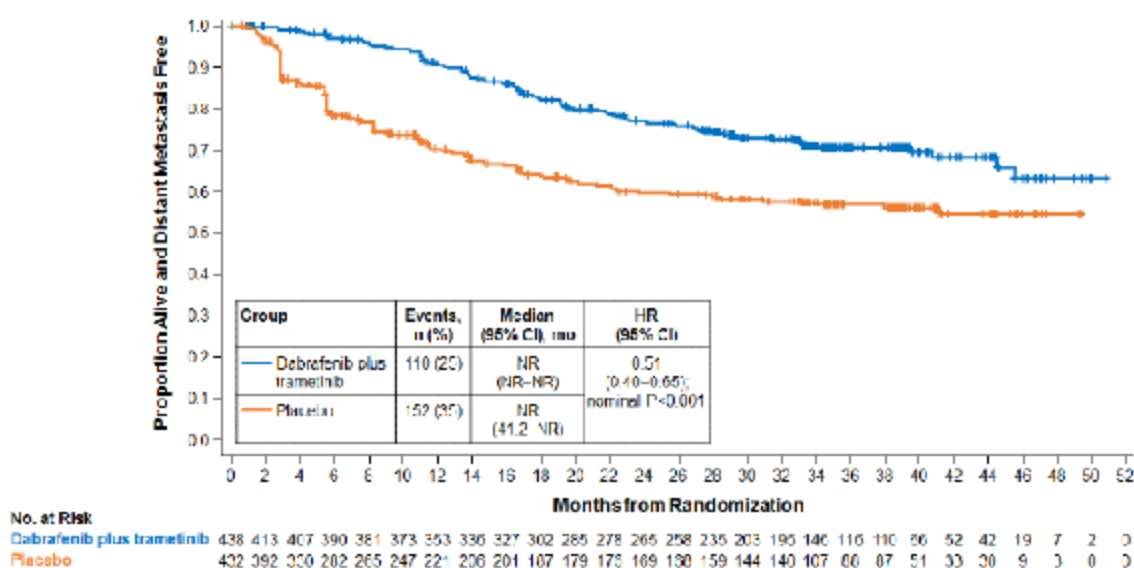
Ryc. 5. Krzywa Kaplana-Meiera przeżycia całkowitego (OS) w badaniu COMBI-AD, analiza podstawowa (data odcięcia zbierania danych 30.06.2017 r.): dabrafenib + trametynib vs placebo (źródło: COMBI-AD).



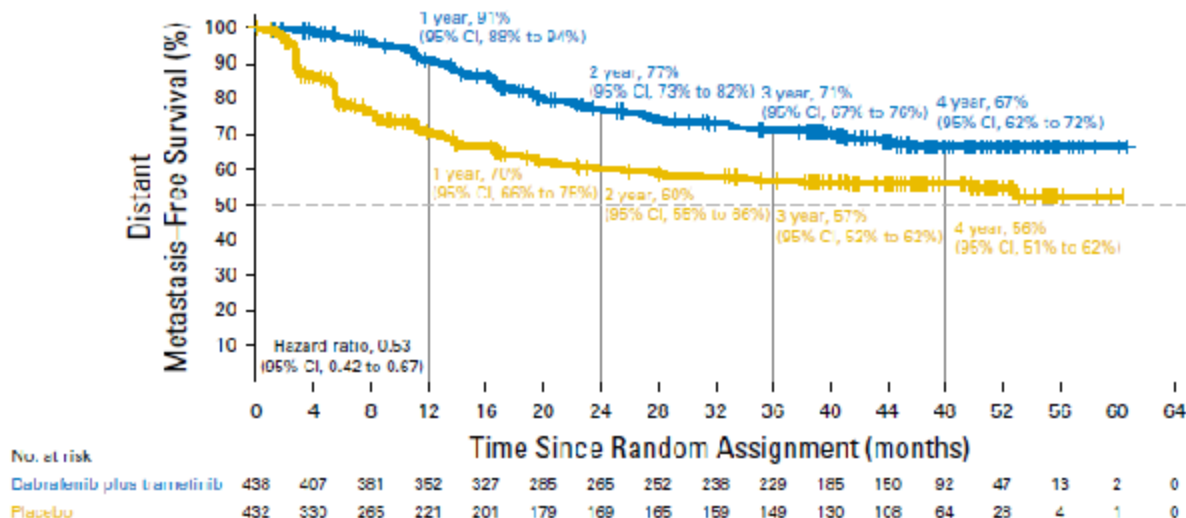
4.3.1.3 Przeżycie wolne od przerzutów odległych

Podstawowa analiza danych wykazała, że przerzuty odległe lub zgon wystąpiły u mniejszej liczby pacjentów w grupie stosującej terapię skojarzoną w porównaniu do grupy placebo, a ryzyko powstania przerzutów odległych było u tych pacjentów o 49% niższe (HR=0,51; 95%CI: 0,40; 0,65; p<0,001; Ryc. 6) (COMBI-AD). Uzupełniająca analiza danych z badania COMBI-AD dla danych zebranych do 30.04.2018 r., wykazała że ryzyko wystąpienia przerzutów odległych lub zgonu było mniejsze w grupie terapii skojarzonej w porównaniu z grupą placebo (HR=0,53; 95% CI: 0,42; 0,67; p=bd; Ryc. 7) (Hauschild 2018).

Ryc. 6. Krzywa Kaplana-Meiera przeżycia wolnego od przerzutów odległych (DMFS) w badaniu COMBI-AD, analiza podstawowa (data odcięcia zbierania danych 30.06.2017 r.): dabrafenib + trametynib vs placebo (źródło: COMBI-AD).



Ryc. 7. Krzywa Kaplana-Meiera przeżycia wolnego od przerzutów odległych (DMFS) w badaniu COMBI-AD, analiza uzupełniająca (data odcięcia zbierania danych 30.04.2018 r.): dabrafenib + trametynib vs placebo (źródło: Hauschild 2018).



4.3.1.4 Czas wolny od nawrotu choroby

Mediana czasu wolnego od nawrotu choroby (FFR) nie została osiągnięta w grupie leczonych terapią skojarzoną trametynibem i dabrafenibem. W grupie placebo mediana czasu wolnego od nawrotu wyniosła 16,6 miesiąca. Wartość HR oszacowana dla tego punktu końcowego była na korzyść terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu ze stosowaniem placebo i wyniosła 0,47 (95% CI: 0,39; 0,58; $p < 0,001$).

Tab. 13. Porównanie skuteczności terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem z placebo w badaniu COMBI-AD.

Punkt końcowy	Data odcięcia	Dabrafenib i trametynib				Placebo				HR (95% CI), p-value [†]
		n	N	%	Mediana	n	N	%	Mediana	
Przeżycie wolne od nawrotu choroby (PFS)	30 czerwca 2017	166 [‡]	438	38	Nie osiągnięto	248 [‡]	432	57	16,6 miesiąca	0,47 (0,39; 0,58) p<0,001
Przeżycie wolne od nawrotu choroby (PFS)	30 kwietnia 3018	174 [‡]	438	40	Nie osiągnięto	253 [‡]	432	59	16,6 miesiąca	0,49 (0,40; 0,59) p=bd
Przeżycie całkowite (OS)	30 czerwca 2017	60 [#]	438	14	Nie osiągnięto	93 [#]	432	22	Nie osiągnięto	0,57 (0,42; 0,79) p=0,0006 (wynik nieistotny statystycznie)*
Przeżycie wolne od przerzutów odległych (DWF5)	30 czerwca 2017	110 [§]	438	25	Nie osiągnięto	152 [§]	432	35	Nie osiągnięto	0,51 (0,40; 0,65) p<0,001
Przeżycie wolne od przerzutów odległych (DWF5)	30 kwietnia 3018	118 [§]	438	27	Nie osiągnięto	155 [§]	432	36	Nie osiągnięto	0,53 (0,42; 0,67) p=bd
Czas wolny od nawrotu choroby	30 czerwca 2017	165 ^{§§}	438	38	Nie osiągnięto	247 ^{§§}	432	57	16,6 miesiąca	0,47 (0,39; 0,58) p<0,001

[†] na podstawie publikacji źródłowych badania COMBI-AD i Hauschild 2018
^{*} zgodnie z planem statystycznym badania COMBI-AD wyniki te były powyżej predefiniowanej wartości granicznej dla stwierdzenia znamienności statystycznej pomiędzy badanymi grupami dla OS tj. HR=0,50; p=0,000019 (COMBI-AD, EMA 2018)
[‡] liczba pacjentów z nawrotem choroby lub zgon z jakiegokolwiek przyczyny
[#] liczba zgonów z jakiegokolwiek przyczyny
[§] liczba pacjentów z przerzutami odległymi lub zgon z jakiegokolwiek przyczyny
^{§§} liczba pacjentów z nawrotem choroby (lokalnym lub odległym) lub zgon z powodu czerniaka
 bd - brak danych

4.4 Analiza bezpieczeństwa

Dane dotyczące bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w leczeniu adjuwantowym czerniaka w stopniu III z mutacją BRAF V600E lub V600K po całkowitej resekcji pochodzą z badania COMBI-AD.

4.4.1 Bezpieczeństwo terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z placebo (porównanie bezpośrednie)

W badaniu COMBI-AD do analizy bezpieczeństwa włączono 435 pacjentów z grupy stosującej terapię skojarzoną oraz 432 pacjentów z grupy placebo.

4.4.1.1 Ciężkie zdarzenia niepożądane

Dane dotyczące ocenianego punktu końcowego zestawiono w Tab. 14. W badaniu COMBI-AD częstość wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych (ang. *Serious Adverse Events*, SAE) była istotnie wyższa w grupie leczonych terapią skojarzoną w porównaniu z grupą placebo (RR=3,50; 95%CI 2,57; 4,76). U 1 pacjenta z grupy stosującej terapię skojarzoną wystąpił zgon spowodowany zapaleniem płuc.

Tab. 14. Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) w badaniu COMBI-AD. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.

Zdarzenie niepożądane	dabrafenib + trametynib			placebo			p-value	RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%			
SAE	155	435	35,6	44	432	10,2	<0,001	3,50 (2,57; 4,76) p<0,001	0,25 (0,20; 0,31) p<0,001

4.4.1.2 Zdarzenia niepożądane bez względu na stopień nasilenia

U 422 pacjentów (97%) z grupy terapii skojarzonej i u 380 pacjentów (88%) z grupy placebo odnotowano przynajmniej jedno zdarzenie niepożądane. Pośród zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły u ponad 10% pacjentów z grupy stosującej terapię skojarzoną, najczęstszymi były gorączka, zmęczenie i mdłości (Tab. 15). Większość zdarzeń niepożądanych raportowanych podczas badania COMBI-AD występowała istotnie częściej w grupie stosujących terapię skojarzoną w porównaniu z grupą placebo, przy czym największe ryzyko względne dotyczyło wystąpienia:

- podwyższonego poziomu aminotransferazy alaninowej (ALAT): RR=11,09 (95% CI:4,86; 25,29), p<0,001;
- podwyższonego poziomu aminotransferazy asparaginianowej (AspAT): RR=8,94 (95% CI: 4,14; 19,29), p<0,001;
- dreszczy: RR= 8,42 (95% CI: 5,33; 13,28), p<0,001;
- gorączki: RR=5,77 (95% CI: 4,36; 7,63), p<0,001;
- trądziku: RR=5,36 (95% CI: 2,77; 10,39), p<0,001.

Tab. 15. Zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u ponad 10% pacjentów z grupy terapii skojarzonej w badaniu COMBI-AD, bez względu na stopień ciężkości. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.

Zdarzenie niepożądane	dabrafenib + trametynib			placebo			p-value	RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%			
Ogółem	422	435	97,0	380	432	88,0	<0,001	1,10 (1,06; 1,15) p<0,001	0,09 (0,06; 0,13) p<0,001
Gorączka	273	435	62,8	47	432	10,9	<0,001	5,77 (4,36; 7,63) p<0,001	0,52 (0,46; 0,57) p<0,001
Zmęczenie	204	435	46,9	122	432	28,2	<0,001	1,66 (1,39; 1,99) p<0,001	0,19 (0,12; 0,25) p<0,001
Wdroćci	172	435	39,5	88	432	20,4	<0,001	1,94 (1,56; 2,42) p<0,001	0,19 (0,13; 0,25) p<0,001
Ból głowy	170	435	39,1	102	432	23,6	<0,001	1,66 (1,35; 2,03) p<0,001	0,15 (0,09; 0,22) p<0,001
Dreszcze	161	435	37,0	19	432	4,4	<0,001	8,42 (5,33; 13,28) p<0,001	0,33 (0,28; 0,38) p<0,001
Biegunka	144	435	33,1	65	432	15,0	<0,001	2,20 (1,69; 2,86) p<0,001	0,18 (0,12; 0,24) p<0,001
Wymioty	122	435	28,0	43	432	10,0	<0,001	2,82 (2,04; 3,88) p<0,001	0,18 (0,13; 0,23) p<0,001
Bóle stawów	120	435	27,6	61	432	14,1	<0,001	1,95 (1,48; 2,58) p<0,001	0,13 (0,08; 0,19) p<0,001
Wysypka	106	435	24,4	47	432	10,9	<0,001	2,24 (1,63; 3,07) p<0,001	0,13 (0,08; 0,18) p<0,001
Kaszel	73	435	16,8	33	432	7,6	<0,001	2,20 (1,49; 3,24) p<0,001	0,09 (0,05; 0,13) p<0,001
Ból mięśni	70	435	16,1	40	432	9,3	0,003	1,74 (1,21; 2,50) p=0,003	0,07 (0,02; 0,11) p=0,002
Podwyższony poziom ALAT	67	435	15,4	6	432	1,4	<0,001	11,09 (4,86; 25,29) p<0,001	0,14 (0,10; 0,18) p<0,001
Przebiegnięcie	67	435	15,4	29	432	6,7	<0,001	2,29 (1,52; 3,47) p<0,001	0,09 (0,05; 0,13) p<0,001
Podwyższony poziom AspAT	63	435	14,5	7	432	1,6	<0,001	8,94 (4,14; 19,29) p<0,001	0,13 (0,09; 0,16) p<0,001
Ból kończyn	60	435	13,8	38	432	8,8	0,020	1,57 (1,07; 2,30) p=0,022	0,05 (0,01; 0,09) p=0,020
Astenia	58	435	13,3	42	432	9,7	0,096	1,37 (0,94; 1,99) p=0,098	-
Obrzęk obwodowy	58	435	13,3	19	432	4,4	<0,001	3,03 (1,84; 5,00) p<0,001	0,09 (0,05; 0,13) p<0,001
Suchość skóry	55	435	12,6	32	432	7,4	0,010	1,71 (1,13; 2,58) p=0,012	0,05 (0,01; 0,09) p=0,010
Trądzik	54	435	12,4	10	432	2,3	<0,001	5,36 (2,77; 10,39) p<0,001	0,10 (0,07; 0,14) p<0,001
Zaparcia	51	435	11,7	27	432	6,3	0,005	1,88 (1,20; 2,93) p=0,006	0,05 (0,02; 0,09) p=0,005
Nadciśnienie	49	435	11,3	35	432	8,1	0,115	1,39 (0,92; 2,10) p=0,118	-
Obniżony apetyt	48	435	11,0	25	432	5,8	0,005	1,91 (1,20; 3,03) p=0,006	0,05 (0,02; 0,09) p=0,005
Rumień	48	435	11,0	14	432	3,2	<0,001	3,40 (1,91; 6,08) p<0,001	0,08 (0,04; 0,11) p<0,001

Zdarzenie niepożądane	dabrafenib + trametynib			placebo			p-value	RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%			
ALAT - aminotransferaza alaninowa AspAT - aminotransferaza asparaginianowa									

4.4.1.3 Zdarzenia niepożądane o 3 lub 4 stopniu nasilenia.

Częstość zdarzeń niepożądanych o 3 lub 4 stopniu nasilenia, raportowanych podczas badania COMBI-AD przedstawiono w Tab. 16. Podczas badania COMBI-AD wystąpiło istotnie więcej zdarzeń niepożądanych ogółem o 3 i 4 stopniu nasilenia w grupie stosujących terapię skojarzoną w porównaniu z grupą placebo (RR=2,93; 95% CI: 2,26; 3,79) $p<0,001$). Ponadto stosowanie dabrafenibu i trametynibu w porównaniu z placebo wiązało się z istotnie większym ryzykiem wystąpienia następujących zdarzeń niepożądanych:

- zmęczenia: RR=18,87 (95% CI: 2,54; 140,33), $p=0,004$;
- gorączki: RR=11,42 (95% CI: 2,71; 48,14), $p=0,001$;
- podwyższonego poziomu ALAT: RR=15,89 (95% CI: 2,12; 119,29), $p=0,007$ oraz AspAT: RR=15,89 (95% CI: 2,12; 119,29), $p=0,007$;
- nadciśnienia: RR=3,10 (95% CI: 1,42; 6,80), $p=0,005$.

Tab. 16. Zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u ponad 10% pacjentów z grupy terapii skojarzonej w badaniu COMBI-AD, 3 lub 4 stopnia nasilenia. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.

Zdarzenie niepożądane 3 lub 4 stopnia nasilenia	Dabrafenib + trametynib			placebo			p-value	RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%			
Ogółem	180	435	41,4	61	432	14,1	<0,001	2,93 (2,26; 3,79) $p<0,001$	0,27 (0,22; 0,33) $p<0,001$
Gorączka	23	435	5,3	2	432	0,5	<0,001	11,42 (2,71; 48,14) $p=0,001$	0,05 (0,03; 0,07) $p<0,001$
Zmęczenie	19	435	4,4	1	432	0,2	<0,001	18,87 (2,54; 140,33) $p=0,004$	0,04 (0,02; 0,06) $p<0,001$
Wdrości	4	435	0,9	0	432	0	0,046	8,94 (0,48; 165,52) $p=0,141$	-
Ból głowy	6	435	1,4	0	432	0	0,014	12,91 (0,73; 228,48) $p=0,081$	-
Dreszcze	6	435	1,4	0	432	0	0,014	12,91 (0,73; 228,48) $p=0,081$	-
Biegunka	4	435	0,9	1	432	0,2	0,181	3,97 (0,45; 35,40) $p=0,216$	-
Wymioty	4	435	0,9	0	432	0	0,046	8,94 (0,48; 165,52) $p=0,141$	-
Bóle stawów	4	435	0,9	0	432	0	0,046	8,94 (0,48; 165,52) $p=0,141$	-
Wysypka	0	435	0	1	432	0,2	0,315	0,33 (0,01; 8,10) $p=0,498$	-
Ból mięśni	1	435	0,2	0	432	0	0,319	2,98 (0,12; 72,94) $p=0,503$	-

Zdarzenie niepożądane 3 lub 4 stopnia nasilenia	Dabrafenib + trametynib			placebo			p-value	RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%			
Podwyższony poziom ALAT	16	435	3,7	1	432	0,2	<0,001	15,89 (2,12; 119,29) p=0,007	0,03 (0,02; 0,05) p<0,001
Przeziębienie	2	435	0,5	0	432	0	0,158	4,97 (0,24; 103,14) p=0,300	-
Podwyższony poziom AspAT	16	435	3,7	1	432	0,2	<0,001	15,89 (2,12; 119,29) p=0,007	0,03 (0,02; 0,05) p<0,001
Ból kończyn	2	435	0,5	0	432	0	0,158	4,97 (0,24; 103,14) p=0,300	-
Astenia	2	435	0,5	1	432	0,2	0,567	1,99 (0,18; 21,82) p=0,575	-
Obrzęk obwodowy	1	435	0,2	0	432	0	0,319	2,98 (0,12; 72,94) p=0,503	-
Trądzik	2	435	0,5	0	432	0	0,158	4,97 (0,24; 103,14) p=0,300	-
Nadciśnienie	25	435	5,7	8	432	1,9	0,003	3,10 (1,42; 6,80) p=0,005	0,04 (0,01; 0,06) p=0,003
Obniżony apetyt	2	435	0,5	0	432	0	0,158	4,97 (0,24; 103,14) p=0,300	-

ALAT - aminotransferaza alaninowa
AspAT - aminotransferaza asparaginianowa

4.4.1.4 Zdarzenia niepożądane nowotworowe

Nowe ogniska pierwotne czerniaka odnotowano u 11 pacjentów (3%) z grupy stosującej terapię skojarzoną oraz u 10 pacjentów (2%) w grupie placebo. Rak płaskonabłonkowy skóry lub rógowiak kolczystokomórkowy wystąpiły u 8 pacjentów (2%) w grupie terapii skojarzonej oraz u 7 pacjentów (2%) w grupie placebo. Rak podstawnokomórkowy wystąpił u 19 pacjentów (4%) z grupy terapii skojarzonej i 14 pacjentów (3%) z grupy placebo. Nowotwory niezwiązane ze skórą odnotowano u 10 pacjentów (2%) z grupy terapii skojarzonej oraz u 4 pacjentów (1%) z grupy placebo. Ryzyko wystąpienia ww. zdarzeń nie różniło się istotnie pomiędzy analizowanymi grupami (Tab. 17).

Tab. 17. Zdarzenia niepożądane nowotworowe w badaniu COMBI-AD. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.

Zdarzenie niepożądane	dabrafenib + trametynib			placebo			p-value	RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%			
Czerniak	11	435	2,5	10	432	2,3	0,838	1,09 (0,47; 2,55) p=0,838	-
Rak płaskonabłonkowy skóry lub rógowiak kolczystokomórkowy	8	435	1,8	7	432	1,6	0,805	1,13 (0,42; 3,10) p=0,805	-
Rak podstawnokomórkowy	19	435	4,4	14	432	3,2	0,386	1,35 (0,68; 2,65) p=0,388	-

Zdarzenie niepożądane	dabrafenib + trametynib			placebo			p-value	RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%			
Nowotwory niezwiązane ze skórą	10	435	2,3	4	432	0,9	0,109	2,48 (0,78; 7,86) p=0,122	-

4.4.1.5 Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania udziału w badaniu lub zmiany dawki

U 114 pacjentów (26%) z grupy stosujących terapię skojarzoną dabrafenibem i trametynibem wystąpiły zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania ich udziału w badaniu. W grupie placebo z powodu zdarzeń niepożądanych z udziału w badaniu zrezygnowało 12 pacjentów (3%). Redukcja dawki była konieczna u 167 pacjentów (38%) w grupie stosującej terapię skojarzoną oraz u 11 pacjentów (3%) z grupy placebo. Wprowadzenie przerw w narzuconym dawkowaniu leku spowodowane wystąpieniem zdarzeń niepożądanych nastąpiło u 289 pacjentów (66%) z grupy stosującej terapię skojarzoną oraz u 65 pacjentów (15%) w grupie placebo. Terapia skojarzona dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z placebo wiązała się z istotnie większym ryzykiem wystąpienia ww. zdarzeń, przy czym największe ryzyko dotyczyło wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzących do redukcji dawki (RR=15,08; 95% CI: 8,31; 27,35; p<0,001; Tab. 18). Mediana stosowania terapii skojarzonej wyniosła 11 miesięcy (średnia 8,2 tyg. dla dabrafenibu i 8,3 tyg. dla trametynibu), a placebo 10 miesięcy (średnia 7,7 tyg.) (EMA 2018).

Tab. 18. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania udziału w badaniu lub zmiany dawki.

Zdarzenie niepożądane	dabrafenib + trametynib			placebo			p-value	RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%			
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania udziału w badaniu	114	435	26,2	12	432	2,8	<0,001	9,43 (5,28; 16,85) p<0,001	0,23 (0,19; 0,28) p<0,001
Zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki	167	435	38,4	11	432	2,5	<0,001	15,08 (8,31; 27,35) p<0,001	0,36 (0,31; 0,41) p<0,001
Zdarzenia niepożądane prowadzące do opóźnienia dawki	289	435	66,4	65	432	15,0	<0,001	4,42 (3,49; 5,58) p<0,001	0,51 (0,46; 0,57) p<0,001

4.5 Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

4.5.1 Informacje pochodzące ze stron internetowych EMA, FDA, URPL

W dniu 18.02.2019 r. przeprowadzono pogłębione wyszukiwanie danych dotyczących bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w leczeniu adjuwantowym czerniaka po całkowitej resekcji.

Na stronie internetowej Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie odnaleziono dodatkowych informacji o bezpieczeństwie dabrafenibem i trametynibem.

W Charakterystyce Produktu Leczniczego dla leków Mekinist® oraz Tafinlar® znaleziono poniższe informacje dotyczące bezpieczeństwa (Mekinist ChPL, Tafinlar ChPL).

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem

Bezpieczeństwo stosowania trametynibu w skojarzeniu z dabrafenibem oceniano w zbiorczej populacji do oceny bezpieczeństwa obejmującej 1076 pacjentów z nieoperacyjnym czerniakiem z mutacją BRAF V600 lub z czerniakiem z przerzutami, z czerniakiem z mutacją BRAF V600 w III stadium zaawansowania po całkowitej resekcji (leczenie adjuwantowe) i z zaawansowanym NDRP leczonych trametynibem w dawce 2 mg raz na dobę i dabrafenibem w dawce 150 mg dwa razy na dobę. Wśród tych pacjentów, 559 otrzymywało leczenie skojarzone z powodu czerniaka z mutacją BRAF V600 w dwóch randomizowanych badaniach III fazy, MEK115306 (COMBI-d) i MEK116513 (COMBI-v), 435 pacjentów otrzymywało leczenie skojarzone w terapii adjuwantowej czerniaka z mutacją BRAF V600 w III stadium zaawansowania po całkowitej resekcji w randomizowanym badaniu III fazy BR115532 (COMBI-AD), a 82 pacjentów otrzymywało leczenie skojarzone z powodu NDRP z mutacją BRAF V600 w nierandomizowanym badaniu II fazy z wieloma kohortami, BR113928. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi (częstość występowania $\geq 20\%$) trametynibu w skojarzeniu z dabrafenibem były: gorączka, uczucie zmęczenia, nudności, dreszcze, ból głowy, biegunka, wymioty, bóle stawów i wysypka.

Podsumowanie działań niepożądanych terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem

w postaci tabeli

Działania niepożądane zostały wymienione według klasyfikacji układów i narządów MedDRA zgodnie z następującą konwencją dotyczącą częstości występowania:

- bardzo często ($\geq 1/10$);
- często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$);
- niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$);
- rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$);
- bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$);
- częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Działania niepożądane wymieniono według częstości występowania, poczynając od działań najczęstszych.

Tab. 19. Działania niepożądane zgłaszane w zbiorczej populacji objętej oceną bezpieczeństwa, otrzymującej dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem w badaniach MEK115306, MEK116513, BRF113928 i BRF115532 (n=1076) (Mekinist ChPL, Tafinlar ChPL).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania (wszystkie stopnie)	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	Zapalenie części nosogardzieli
	Często	Zakażenie układu moczowego
		Zapalenie mieszków włosowych
		Zanokcica
		Wysypka krostkowa
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Często	Rak płaskonabłonkowy skóry ^a
		Brodawczak ^b
		Brodawka łojotokowa ^a
	Niezbyt często	Nowy czerniak pierwotny
		Włókniaki starcze
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często	Neutropenia
		Niedokrwistość
		Małopłytkowość
		Leukopenia
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Nadwrażliwość ^d
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Zmniejszony apetyt
	Często	Odwodnienie
		Hiponatremia
		Hipofosfatemia
		Hiperglikemia
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy
		Zawroty głowy
Zaburzenia oka	Często	Nieostre widzenie
		Zaburzenia widzenia
		Obrzęk wokół oczu
	Niezbyt często	Chorioretinopatia
		Zapalenie błony naczyniowej oka
		Odwarstwienie siatkówki
Zaburzenia serca	Często	Zmniejszenie frakcji wyrzutowej
	Niezbyt często	Bradykardia
	Nieznaną	Zapalenie mięśnia sercowego
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często	Nadciśnienie tętnicze
		Krwotok ^e
	Często	Obniżenie ciśnienia tętniczego
		Obrzęk w wyniku niedrożności naczyń chłonnych
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często	Kaszel
	Często	Duszność
	Niezbyt często	Zapalenie płuc
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Ból brzucha ^f
		Zaparcie
		Biegunka

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania (wszystkie stopnie)	Działanie niepożądane		
		Nudności		
		Wymioty		
	Często	Suchość jamy ustnej Zapalenie jamy ustnej		
	Niezbyt często	Zapalenie trzustki Zapalenie okrężnicy		
	Rzadko	Perforacja przewodu pokarmowego		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Suchość skóry Świąd Wysypka Zaczerwienienie ^a		
		Często	Trądzikopodobne zapalenie skóry Rogowacenie starcze Nocne poty Nadmierne rogowacenie Łysienie Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa Zmiany skórne Nadmierne pocenie się Zapalenie tkanki podskórnej Pęknięcia skóry Reakcja nadwrażliwości na światło	
			Bardzo często	Ból stawów Ból mięśni Ból w kończynie Skurcze mięśni ^h
				Niezbyt często
	Bardzo często			
				Często
			Bardzo często	
				Bardzo często

^a rak płaskonabłonkowy skóry (cu SOC): SOC, SOC skóry, SOC in situ (choroba Bowena) i rogowiak kolczystokomórkowy^b brodawczak, brodawczak skóry^c czerniak złośliwy, czerniak złośliwy z przerzutami i czerniak złośliwy szerzący się powierzchniowo w III stadium zaawansowania^d w tym nadwrażliwość na leki^e kłwawienie z różnych miejsc, w tym kłwawienie śródczaszkowe i kłwawienie powodujące zgon^f ból nadbrzusza i podbrzusza^g rumień, rumień uogólniony^h skurcze mięśni, sztywność mięśniowo-szkieletowa

5 Ograniczenia

COMBI-AD włączone do opracowania jest poprawnie zaprojektowanym, kontrolowanym badaniem klinicznym o niskim stopniu ryzyka popełnienia błędu systematycznego wg Cochrane (Cochrane Handbook; akapit 4.2.1.2). Jest to jedyne badanie opisujące skuteczność i bezpieczeństwo terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w leczeniu adjuwantowym czerniaka w stopniu III z mutacją *BRAF* V600E lub V600K po całkowitej resekcji. W wyniku przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano żadnego badania, które opisywałoby skuteczność praktyczną terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w tym wskazaniu. Tak niewielka liczba badań jest ograniczeniem niniejszej analizy. Duża liczba uczestników badania (870), liczba ośrodków, w którym prowadzono badanie (169 ośrodków w 26 krajach) oraz zróżnicowanie populacji badanej w obrębie grup (stratyfikacja ze względu na stopień choroby IIIA/IIIB/IIIC oraz rodzaj mutacji V600E/V600K) pozwala jednak potwierdzić skuteczność badanej terapii w porównaniu do placebo u wielu różnych pacjentów.

Wiele leków zarejestrowano w Europie oraz w Stanach Zjednoczonych pomimo braku przeprowadzonych randomizowanych badań kontrolowanych, które potwierdziłyby skuteczność leku w porównaniu do komparatora. Szczególnie jest to widoczne w onkologii - zdarza się, że EMA i FDA akceptują wnioski o rejestrację dotyczące leków przeciwnowotworowych, które wykazały skuteczność w badaniach niekontrolowanych, co umożliwia szybszy dostęp pacjentów do nowej terapii (Hatswell 2016).

Kolejnym ograniczeniem analizy może być zastosowanie standardowego postępowania terapeutyczne polegające na braku leczenia aktywnego jako komparatora dla terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem. Niektóre wytyczne leczenia czerniaka wymieniają interferon α -2b, jako alternatywę w leczeniu adjuwantowym (ESMO 2015, Rutkowski 2016). Lek ten został zarejestrowany w Stanach Zjednoczonych oraz w Unii Europejskiej we wskazaniu leczenia czerniaka w stopniu IIB-III (Rutkowski 2016, Eggermont 2007). Ze względu na występujące znaczące działania niepożądane wysokich dawek interferonu α -2b, wiele wytycznych zaleca, aby stosowanie tej metody leczenia było zindywidualizowane. Wyniki metaanaliz wskazują, że największe korzyści z terapii adjuwantowej interferonem α -2b odnoszą pacjenci, u których wystąpiło owrzodzenie ogniska pierwotnego czerniaka, zwłaszcza w podgrupie z mikroprzerzutami do węzła wartowniczego. U pacjentów z przerzutami odległymi taki efekt terapeutyczny nie występuje (Rutkowski 2016). Pacjenci, u których nie wystąpiło owrzodzenie ogniska pierwotnego czerniaka (70% populacji chorych) nie odnoszą żadnych lub bardzo niewielkie korzyści z terapii interferonem α -2b (Suci 2014). W świetle najnowszych dowodów naukowych aktualne amerykańskie wytyczne praktyki klinicznej NCCN nie wskazują leczenia adjuwantowego wysokimi dawkami interferonem α 2b jako opcji terapeutycznej dla stadium III zaawansowania czerniaka (NCCN 2018). Zgodnie z rekomendacją NICE, odpowiednim komparatorem dla terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w leczeniu adjuwantowym jest terapia standardowa (NICE 2018). W większości krajów, w tym w Polsce, terapią standardową po całkowitej resekcji czerniaka III stopnia jest obserwacja (Rutkowski 2016).

Ograniczeniem może być też fakt, że w grupie pacjentów stosujących terapię skojarzoną nie osiągnięto mediany dla przeżycia wolnego od nawrotu choroby (RFS), przeżycia ogólnego

(OS) oraz przeżycia wolnego od przerzutów odległych (DMFS), co może świadczyć o zbyt krótkim czasie trwania badania. Uniemożliwia to porównanie wyników dla tego punktu końcowego pomiędzy grupami pacjentów stosujących terapię skojarzoną oraz pacjentów stosujących placebo. Fakt nieosiągnięcia mediany przeżycia wolnego od nawrotu choroby świadczy jednak o tym, że pacjenci ci żyją dłużej bez nawrotu, a czas ten wychodzi poza horyzont obserwacji badania.

W badaniu uczestniczyli pacjenci z czerniakiem po resekcji w stopniu zaawansowania IIIA wg 7 edycji kryteriów diagnostycznych AJCC, u których przerzuty do węzłów chłonnych były większe niż 1 mm (COMBI-AD). Pacjenci z przerzutami do węzłów chłonnych mniejszymi niż 1 mm nie byli włączani do badania COMBI-AD. Jednocześnie EMA wskazuje, że pacjenci ze stadium zaawansowania IIIA, mutacją *BRAF* V600 i przerzutami do węzłów < 1 mm, również mogą odnieść korzyści ze stosowania terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem (EMA 2018). Wobec powyższego zarówno dabrafenib i trametynib został zarejestrowany do stosowania u pacjentów z czerniakiem we wszystkich stadiach III (A-C) zaawansowania, bez względu na wielkość przerzutów do węzłów chłonnych (Mekinist ChPL, Tafinlar ChPL).

6 Dyskusja

6.1 Dostępne dane i zastosowane metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w leczeniu adjuwantowym czerniaka w stopniu III z mutacją *BRAF* V600E lub V600K po całkowitej resekcji w bazach MEDLINE, EMBASE i Cochrane. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień oraz rejestrów badań klinicznych. Poszukiwano badań z randomizacją spełniających predefiniowane kryteria. Jakość badań pierwotnych włączonych do przeglądu oceniano za pomocą narzędzia służącego do oceny ryzyka błędu systematycznego opisanego w Podręczniku Cochrane (Cochrane Handbook).

Przegląd systematyczny przeprowadzono zgodnie z zaleceniami Wytycznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT 2016) oraz wymaganiami do analiz zawartymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku (Rozporządzenie MZ 2012). Wyszukiwanie, selekcja oraz ocena jakości badań były prowadzone niezależnie przez dwie osoby. Wyekstrahowane dane zostały poddane syntezie jakościowej, a następnie ilościowej.

W wyniku przeglądu systematycznego przeprowadzonego 18.02.2019 r. zidentyfikowano i włączono do analizy jedno randomizowane badanie kliniczne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w leczeniu adjuwantowym czerniaka w stopniu III z mutacją *BRAF* V600E lub V600K po całkowitej resekcji (COMBI-AD). W badaniu tym, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, porównywano skuteczność i bezpieczeństwo 12-miesięcznej terapii skojarzonej dabrafenibem 150 mg/BID i trametynibem 2 mg/d z placebo.

Do badania zakwalifikowano 870 dorosłych pacjentów po całkowitej resekcji czerniaka w stopniu III z mutacją *BRAF* V600E lub V600K, których losowo przydzielono do jednej z dwóch grup - 438 pacjentów do grupy przyjmującej terapię skojarzoną oraz 432 do grupy otrzymującej placebo. Pierwszorzędownym punktem końcowym było przeżycie wolne od nawrotu choroby. Drugorzędowe punkty końcowe stanowiły przeżycie całkowite, przeżycie wolne od przerzutów odległych, czas wolny od nawrotu choroby oraz bezpieczeństwo.

W ramach przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano żadnego badania wtórnego opisującego skuteczność i bezpieczeństwo terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w leczeniu adjuwantowym czerniaka w stopniu III z mutacją *BRAF* V600E lub V600K po całkowitej resekcji.

6.2 Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych

6.2.1 Skuteczność

Skuteczność terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w leczeniu adjuwantowym czerniaka w stopniu III z mutacją *BRAF* V600E lub V600K po całkowitej resekcji w badaniu COMBI-AD porównano z placebo. Populację wziętą pod uwagę w obliczeniach statystycznych,

stanowili wszyscy pacjenci włączeni do badania (w grupie pacjentów stosujących terapię skojarzoną N=438, w grupie placebo N=432).

Podstawowa analiza danych (data odcięcia 30.06.2017 r.) z badania COMBI-AD wykazała, że szacowana wartość przeżycia wolnego od nawrotu choroby (RFS) była istotnie wyższa w grupie pacjentów stosujących terapię skojarzoną i wskazywała, że ryzyko nawrotu lub zgonu było o 53% niższe w tej grupie w porównaniu do grupy placebo (dla nawrotu lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny: HR=0,47; 95%CI: 0,39; 0,58; p<0,001). W grupie pacjentów stosujących terapię skojarzoną nie osiągnięto mediany przeżycia wolnego od nawrotu choroby (95%CI: 44,5; nie osiągnięto), a w grupie placebo wyniosła ona 16,6 miesiąca (95%CI: 12,7; 22,1). Szacowana wartość przeżycia wolnego od nawrotu choroby w grupie pacjentów stosujących terapię skojarzoną wyniosła 88% po 1 roku, 67% po 2 latach oraz 58% po 3 latach, natomiast w grupie placebo odpowiednio 56%, 44% i 39%. Po dodatkowej 10-miesięcznej obserwacji stwierdzono, że RFS nadal było istotnie wyższe w grupie stosującej terapię skojarzoną w porównaniu z grupą placebo (HR=0,49; 95% CI: 0,40; 0,59). Analizując krzywe Kaplana-Meiera dla RFS z badania COMBI-AD (patrz Ryc. 2 i Ryc. 3, rozdział 4.3.1) można stwierdzić, że większość przypadków nawrotów choroby ma miejsce w ciągu pierwszych 3 lat od rozpoczęcia leczenia u pacjentów z czerniakiem w stopniu III z mutacją *BRAF* V600E lub V600K po całkowitej resekcji. Po tym okresie u pacjentów z badania COMBI-AD zarówno w ramieniu terapii skojarzonej jak i placebo obserwowano mniejszą liczbę przypadków choroby.

Autorzy badania COMBI-AD przedstawili otrzymane wyniki RFS na tle wyników randomizowanych badań nad leczeniem adjuwantowym interferonem u pacjentów z czerniakiem o wysokim stopniu ryzyka (wynik metaanalizy dla nawrotu choroby HR=0,82; Mocellin 2010) oraz ipilimumabem (HR=0,75; 3-letnie przeżycie bez nawrotu choroby: 46,5%; Eggermont 2015, Eggermont 2016). Dodatkowo analiza podgrup pacjentów leczonych ipilimumabem wykazała, że terapia adjuwantowa tym lekiem ma korzystny wpływ tylko na pacjentów z czerniakiem w stopniu IIIB i IIIC, a u pacjentów z czerniakiem w stopniu IIIA takiego efektu nie zauważono (Eggermont 2016). U pacjentów leczonych terapią skojarzoną dabrafenibem i trametynibem w badaniu COMBI-AD wyższa wartość przeżycia wolnego od nawrotu choroby utrzymywała się niezależnie od podgrupy pacjentów, nie wpływały na nią też liczba i rodzaj przerzutów do węzłów chłonnych oraz występowanie owrzodzenia ogniska pierwotnego (COMBI-AD).

W badaniu COMBI-AD mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta w obu ramionach badania. Szacowana wartość przeżycia całkowitego wyniosła 97% po 1 roku, 91% po 2 latach i 86% po 3 latach w grupie pacjentów stosujących terapię skojarzoną oraz odpowiednio 94%, 83% i 77% w grupie placebo. Wartość ryzyka względnego w porównaniu terapii skojarzonej z placebo dla zgonu z jakiegokolwiek przyczyny oszacowano na 0,57 (95%CI: 0,42; 0,79 p=0,00006). Różnica pomiędzy grupami była nieistotna statystycznie ze względu na wartość p powyżej założonej granicy p=0,000019. Dane dotyczące przeżycia całkowitego pacjentów w badaniu COMBI-AD w momencie przeprowadzenia podstawowej analizy danych (2,8 roku obserwacji) nie były jeszcze kompletne, ale razem z istotnymi statystycznie wynikami RFS mogą wskazywać na przewagę leczenia adjuwantowego terapią skojarzoną dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z brakiem leczenia w zakresie poprawy przeżycia pacjentów. Kolejna analiza okresowa przeżycia pacjentów z badania COMBI-AD zostanie przeprowadzona w 2022 roku (EMA 2018).

Autorzy badania COMBI-AD zestawili otrzymane wyniki z wynikami randomizowanych badań interferonu u pacjentów z czerniakiem o wysokim stopniu ryzyka (wynik metaanalizy dla zgonu HR=0,89; Mocellin 2010) oraz ipilimumabu (wynik badania EORTC 18071 dla zgonu HR=0,72; 5-letnie przeżycie całkowite: 65,4%; Eggermont 2016). Wpływ skojarzonej terapii adjuwantowej dabrafenibem i trametynibem na przeżycie całkowite pacjentów był korzystniejszy niż leczenie zarówno interferonem, jak i ipilimumabem (COMBI-AD).

W badaniu COMBI-AD mediana przeżycia wolnego od przerzutów odległych (DMFR) nie została osiągnięta w obu grupach. Przerzuty odległe lub zgon wystąpiły u mniejszej liczby pacjentów w grupie stosującej terapię skojarzoną w porównaniu do grupy placebo (110 pacjentów [25%] vs. 152 pacjentów [35%]). Ryzyko wystąpienia przerzutów odległych u pacjentów w grupie stosującej terapię skojarzoną było o 49% i o 47% niższe niż u pacjentów z grupy placebo po odpowiednio 2,8 i 3,6 roku obserwacji (odpowiednio HR=0,51; 95%CI: 0,40; 0,65; $p<0,001$ i HR=0,53; 95% CI: 0,42; 0,67; $p=bd$).

6.2.2 Bezpieczeństwo

Do analizy bezpieczeństwa włączono pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku - w grupie stosującej terapię skojarzoną było to 435 pacjentów, a w grupie placebo 432 pacjentów. Mediana stosowania terapii skojarzonej wyniosła 11 miesięcy, a placebo 10 miesięcy.

Terapia terapią skojarzoną dabrafenibem i trametynibem w porównaniu do braku aktywnego leczenia w grupie pacjentów z czerniakiem stopnia III z mutacją BRAF V600E lub V600K po całkowitej resekcji wiązała się z istotnie większym ryzykiem wystąpienia:

- ciężkich zdarzeń niepożądanych (RR=3,50; 95% CI: 2,57; 4,76; $p<0,001$)
- jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego, bez względu na stopień nasilenia (RR=1,10; 95% CI: 1,06; 1,15; $p<0,001$),
- zdarzeń niepożądanych o 3 i 4 stopniu nasilenia (RR= 2,93; 95% CI: 2,26; 3,79; $p<0,001$).

Większość zdarzeń niepożądanych bez względu na ich stopień nasilenia, raportowanych podczas badania COMBI-AD, występowała istotnie częściej w grupie stosujących terapię skojarzoną w porównaniu z grupą placebo, przy czym największe ryzyko względne (RR>3,0) dotyczyło wystąpienia:

- podwyższonego poziomu aminotransferazy alaninowej (ALAT) i aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) (odpowiednio RR=11,09; 95% CI:4,86; 25,29, $p<0,001$; i RR=8,94; 95% CI: 4,14; 19,29; $p<0,001$)
- dreszczy (RR= 8,42; 95% CI: 5,33; 13,28; $p<0,001$);
- gorączki (RR=5,77; 95% CI: 4,36; 7,63; $p<0,001$);
- trądziku (RR=5,36; 95% CI: 2,77; 10,39; $p<0,001$).

Ponadto stosowanie dabrafenibu i trametynibu w porównaniu z placebo wiązało się z istotnie większym ryzykiem wystąpienia następujących zdarzeń niepożądanych o 3 i 4 stopniu nasilenia:

- zmęczenia (RR=18,87; 95% CI:2,54; 140,33; $p=0,004$);
- gorączki (RR=11,42; 95% CI: 2,71; 48,14; $p=0,001$);

- podwyższonego poziomu ALAT oraz AspAT (odpowiednio RR=15,89; 95% CI: 2,12; 119,29; p=0,007 oraz RR=15,89; 95% CI: 2,12; 119,29; p=0,007);
- nadciśnienia (RR=3,10; 95% CI: 1,42; 6,80; p=0,005).

Ryzyko wystąpienia nowych ognisk nowotworowych czerniaka, raka płaskonabłonkowego skóry lub rogowiała kolczystokórkowego, raka podstawnokomórkowego oraz nowotworu nie związanego ze skórą nie różniło się istotnie pomiędzy grupą stosującą dabrafenib i trametynib a grupą stosującą placebo.

Terapia skojarzona dabrafenibem i trametynibem w porównaniu placebo wiązała się z istotnie większym ryzykiem przerwania udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych (RR=9,43; 95% CI: 5,28; 16,85; p<0,001), redukcji dawki z powodu zdarzeń niepożądanych (RR=15,08; 95% CI: 8,31; 27,35; p<0,001) oraz opóźnienia przyjęcia dawki z powodu zdarzeń niepożądanych (RR=4,42; 95% CI: 3,49; 5,58; p<0,001).

W przeciwieństwie do badań nad ipilimumabem (Eggermont 2016), w badaniu COMBI-AD większość pacjentów ukończyła 12-miesięczną terapię skojarzoną dabrafenibem i trametynibem, a mediany dawek obu leków były bardzo zbliżone do zaplanowanego dawkowania (dzienna dawka dabrafenibu: 283,9 mg; dzienna dawka trametynibu: 2 mg). Wynik ten w połączeniu z faktem, że mniej niż 1/3 pacjentów przerwała udział w badaniu w związku ze zdarzeniami niepożądanymi, pozwala stwierdzić, że poziom bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem jest akceptowalny (COMBI-AD, EMA 2018).

Chociaż częstość zdarzeń niepożądanych, konieczność redukcji dawki i przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych było istotnie większe w grupie pacjentów stosujących terapię skojarzoną w porównaniu z placebo to korzystne efekty kliniczne terapii przeważają nad obserwowaną toksycznością (EMA 2018).

6.3 Analiza efektywności praktycznej

W wyniku przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań dotyczących efektywności praktycznej terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w leczeniu adjuwantowym czerniaka w stopniu III z mutacją BRAF V600E lub V600K po całkowitej resekcji.

6.4 Wyniki innych analiz

Schadendorf i wsp. (2018) w doniesieniu konferencyjnym opisali wyniki analizy wpływu adjuwantowego leczenia terapią skojarzoną dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z placebo na jakość życia pacjentów z czerniakiem w stopniu III z mutacją BRAF, podczas badania COMBI-AD. Ocena jakości życia w badaniu COMBI-AD stanowiła eksploracyjny punkt końcowy. Jakość życia oceniano za pomocą kwestionariusza *Euro - Quality of Life Questionnaire* (EQ-5D). Schadendorf i wsp. przytoczyli wyniki analizy oceny jakości życia ocenianego wyłącznie za pomocą wizualnej skali analogowej, która jest częścią kwestionariusza EQ-5D (ang. *Visual Analog Scale*, EQ-VAS). EQ-VAS jest punktową skalą analogową od 0 do 100 (lub od 0 do 1), gdzie 0 to najgorszy wyobrażalny stan zdrowia, natomiast 100 (1) najlepszy wyobrażalny stan zdrowia. W badaniu COMBI-AD poziom wyjściowy średniej liczby punktów w skali EQ-VAS wyniósł 79 w grupie terapii skojarzonej i 80,4 w grupie placebo. Po 12-miesięcznym okresie leczenia jakość życia oceniana skalą EQ-VAS była podobna względem poziomu początkowego w każdej grupie i nie różniła się klinicznie znacząco pomiędzy grupami. Średnia zmiana względem poziomu wyjściowego w

12. mies. leczenia wyniosła 0,14 w grupie terapii skojarzonej oraz -0,02 w grupie placebo. Po zakończeniu leczenia (okres obserwacji od 15 mies. do 48 mies.) nie wykazano istotnych statystycznie oraz znaczących klinicznie różnic w średniej liczbie punktów skali EQ-VAS pomiędzy grupami. Wystąpienie nawrotu choroby w każdej grupie wiązało się z istotnym statystycznie pogorszeniem jakości życia względem stanu bez nawrotu ($p < 0,001$). Średnia zmiana liczby punktów EQ-VAS po nawrocie względem stanu przed nawrotem wyniosła -6,02 w grupie terapii skojarzonej i -6,84 w grupie placebo. Adjuwantowa terapia skojarzona dabrafenibem i trametynibem u pacjentów z czerniakiem w stopniu III z mutacją *BRAF* nie wpływała negatywnie na jakość życia chorych zarówno w trakcie leczenia jak i w dłuższym okresie obserwacji.

7 Wnioski

Wynik przeglądu systematycznego wskazuje, że terapia skojarzona dabrafenibem i trametynibem w leczeniu adjuwantowym czerniaka istotnie wydłuża przeżycie wolne od nawrotu choroby u pacjentów z czerniakiem w stopniu III z mutacją *BRAF* V600E lub V600K po całkowitej resekcji.

U pacjentów z czerniakiem terapia skojarzona dabrafenibem i trametynibem stosowana przez 12 miesięcy pozwoliła na obniżenie ryzyka nawrotu choroby o 53% w porównaniu do pacjentów stosujących placebo (odpowiadające obserwacji tj. aktualnemu postępowaniu w przypadkach pacjentów z czerniakiem III stopnia po resekcji). Trzyletnie przeżycie wolne od nawrotu choroby w grupie pacjentów stosujących terapię skojarzoną dabrafenibem i trametynibem było wyższe niż u pacjentów z grupy placebo. Pacjenci z grupy przyjmującej terapię skojarzoną osiągnęli także wyższe wartości przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od przerzutów odległych oraz czasu wolnego od nawrotu choroby. Chociaż dane dotyczące przeżycia całkowitego pacjentów z badania COMBI-AD nie były jeszcze kompletne, razem z istotnymi statystycznie wynikami RFS mogą wskazywać na przewagę leczenia terapią skojarzoną dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z brakiem leczenia w zakresie poprawy przeżycia pacjentów z czerniakiem w stopniu III z mutacją *BRAF* V600E lub V600K po całkowitej resekcji.

Pod względem bezpieczeństwa u 97% pacjentów z grupy terapii skojarzonej oraz u 88% pacjentów z grupy placebo wystąpiło przynajmniej jedno zdarzenie niepożądane. Najczęściej były to zaburzenia laboratoryjne prób wątrobowych, dreszcze, gorączka i trądzik. Chociaż częstość zdarzeń niepożądanych, konieczność redukcji dawki i przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych było istotnie większe w grupie pacjentów stosujących terapię skojarzoną w porównaniu z placebo to korzystne efekty kliniczne terapii przeważają nad obserwowaną toksycnością.

Wyniki analizy klinicznej wskazują na przewagę terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem nad placebo pod względem obniżania ryzyka nawrotu choroby u pacjentów z czerniakiem w stopniu III z mutacją *BRAF* V600E lub V600K po całkowitej resekcji. Jak wskazano w rekomendacji NICE (2018) dla terapii adjuwantowej dabrafenibem i trametynibem w leczeniu czerniaka istnieje potrzeba aktywnego leczenia po resekcji by zapobiec zarówno nawrotom w pierwotnym miejscu jak i progresji do dużo gorzej rokującej choroby przerzutowej. Adjuwantowe leczenie dabrafenibem i trametynibem jest więc odpowiedzią na niezaspokojone potrzeby pacjentów, dla których aktualnie nie jest dostępna żadna refundowana technologia medyczna o udowodnionej skuteczności, a poddani są oni wyłącznie obserwacji. Zwiększenie dostępności opcji terapeutycznych w leczeniu czerniaka przez wprowadzenie do praktyki klinicznej terapii adjuwantowej dabrafenibem i trametynibem po resekcji w stadium III umożliwi lepsze dostosowanie terapii do indywidualnych potrzeb takich pacjentów.

8 Aneks

8.1 Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa dabrafenibu i trametynibu w leczeniu adjuwantowym czerniaka w stopniu III z mutacją *BRAF* V600E lub V600K po całkowitej resekcji w bazie MEDLINE (PubMed) na dzień 18.02.2019 r.

1.	"dabrafenib" [Supplementary Concept]	414
2.	dabrafenib [tiab]	765
3.	#1 OR #2	868
4.	trametinib [Supplementary Concept]	396
5.	trametinib [tiab]	767
6.	#4 OR #5	866
7.	#3 AND #6	465
8.	"Melanoma"[Mesh]	89 138
9.	"melanoma" [tiab]	104 452
10.	#8 OR #9	122 341
11.	#7 AND #10	385
12.	resected	64 266
13.	resect	3 385
14.	surgery	4 436 214
15.	#12 OR #13 OR #14	4 450 995
16.	#11 AND #15*	55*
17.	"randomized controlled trial" [pt]	476 861
18.	"controlled clinical trial" [pt]	564 928
19.	randomized [tiab]	469 979
20.	placebo [tiab]	200 901
21.	"drug therapy" [sh]	2 084 630
22.	randomly [tiab]	306 230
23.	trial [tiab]	537 180
24.	groups [tiab]	1 909 303
25.	#17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24	4 440 509
26.	#16 AND #25	41

* wynik kwerendy #16 (48 rekordów) stanowił podstawę wyszukiwania opracowań wtórnych

8.2 Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa dabrafenibu i trametynibu w leczeniu adjuwantowym czerniaka w stopniu III z mutacją *BRAF* V600E lub V600K po całkowitej resekcji w bazie EMBASE na dzień 18.02.2019 r.

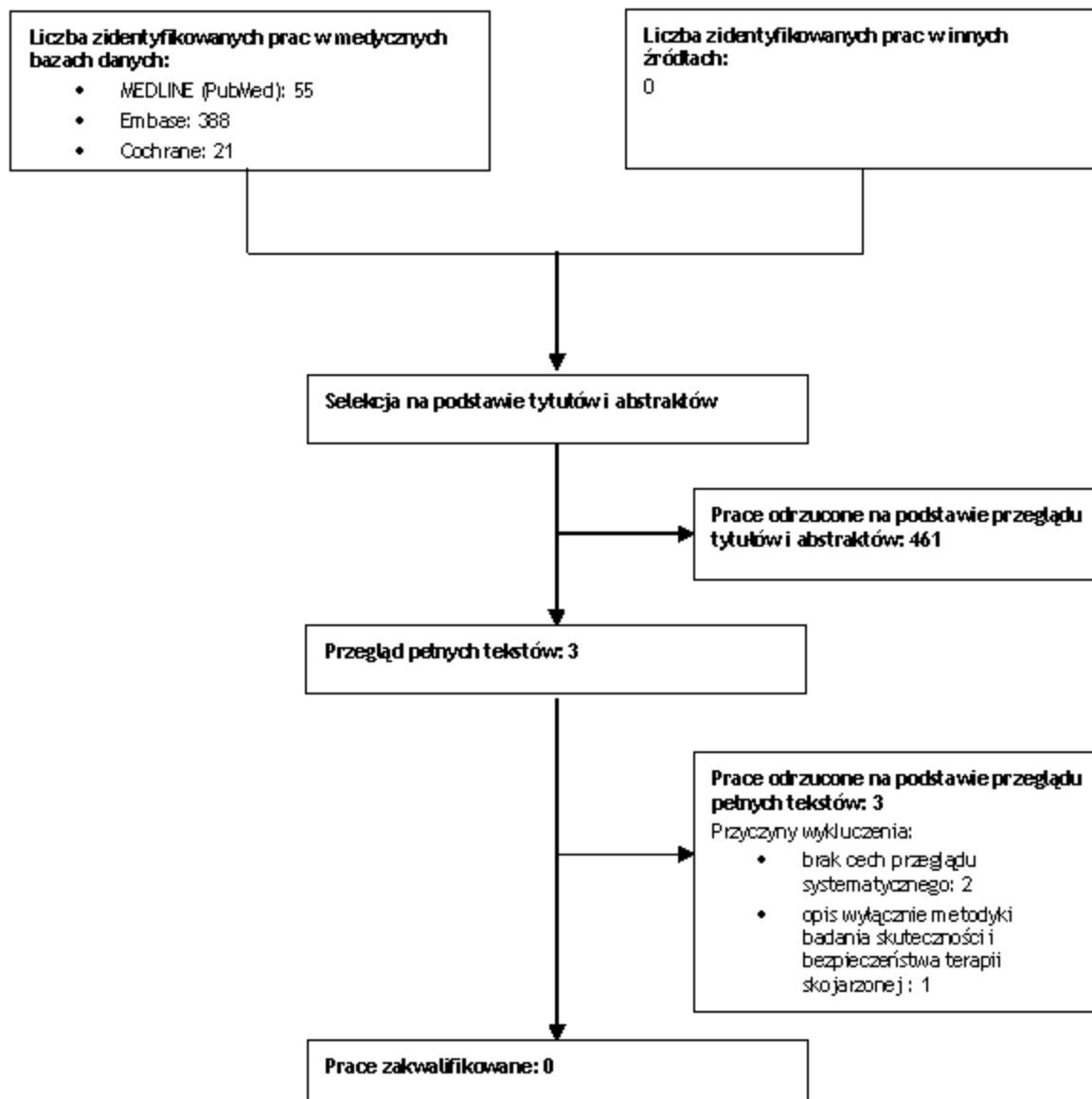
1.	'dabrafenib'/exp OR dabrafenib	3 465
2.	tafinlar	182
3.	#1 OR #2	3 468
4.	trametinib	3 833
5.	mekinist	184
6.	#4 OR #5	3 840
7.	#3 AND #6	2 176
8.	melanoma	190 581
9.	#7 AND #8	1 734
10.	resect	5 200
11.	resected	94 977
12.	surgery	4 571 628
13.	#10 OR #11 OR #12	4 592 741
14.	#9 AND #13*	388*
15.	randomized AND controlled AND trial	756 460
16.	controlled AND clinical AND trial	1 009 327
17.	randomized	990 380
18.	placebo	431 774
19.	drug AND therapy	5 059 452
20.	randomly	399 269
21.	trial	1 967 884
22.	groups	2 649 736
23.	#15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22	8 188 945
24.	#14 AND #23	373
* wynik kwerendy #14 (335 rekordów) stanowił podstawę wyszukiwania opracowań wtórnych		

8.3 Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa dabrafenibu i trametynibu w leczeniu adjuwantowym czerniaka w stopniu III z mutacją *BRAF* V600E lub V600K po całkowitej resekcji w bazie Cochrane na dzień 18.02.2019 r.

1.	dabrafenib: ti,ab,kw	134
2.	tafinlar	0
3.	#1 OR #2	134
4.	trametinib: ti,ab,kw	162
5.	mekinist	0
6.	#4 OR #5	162
7.	#3 AND #6	114
8.	MeSH descriptor: [Melanoma] explode all trees	1 544
9.	melanoma	4 293
10.	#8 OR #9	4 295
11.	resected	2 931
12.	resect	196
13.	surgery	179 319
14.	#11 OR #12 OR #13	180 256
15.	#7 AND #10	99
16.	#15 AND #14*	21*
17.	randomized controlled trial	761 142
18.	controlled clinical trial	758 485
19.	randomized	845 713
20.	placebo	223 911
21.	drug therapy	350 385
22.	randomly	170 441
23.	trial	927 572
24.	groups	334 767
25.	#17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24	10 709 899
26.	#16 AND #25	21

* wynik kwerendy #16 (23 rekordy) stanowił podstawę wyszukiwania opracowań wtórnych

8.4 Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań wtórnych włączonych do opracowania (PRISMA).



8.5 Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Inne źródła błędów

Legenda (Cochrane Handbook):

- Randomizacja
 - właściwa - niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - niewłaściwa - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Ukrycie kodu randomizacji
 - poprawne - niskie ryzyko błędu systematycznego
 - niepoprawne - wysokie ryzyko błędu systematycznego
 - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego
- Zaślepienie badaczy i pacjentów
 - badanie opisane jako zaślepienie lub badanie niez zaślepienie, jednak brak zaślepienia nie ma wpływu na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego
 - badanie opisane jako niez zaślepienie; brak zaślepienia może mieć wpływ na wyniki - wysokie ryzyko błędu systematycznego
 - brak danych na temat zaślepienia - nieznane ryzyko błędu systematycznego
- Zaślepienie oceny efektów
 - opisane i właściwe - niskie ryzyko błędu systematycznego
 - brak lub niewłaściwe - wysokie ryzyko błędu systematycznego
 - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego
- Niekompletne dane zaadresowane
 - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $\leq 10\%$, przyczyny wykluczenia pacjentów zbilansowane pomiędzy grupami - niskie ryzyko błędu systematycznego
 - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $> 10\%$, przyczyny wykluczenia pacjentów niezbilansowane pomiędzy grupami - wysokie ryzyko błędu systematycznego
 - brak danych na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania - nieznane ryzyko błędu systematycznego
- Selekttywne raportowanie
 - opis wyników dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu - niskie ryzyko błędu systematycznego
 - brak opisu wyników dla części lub wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu, niekompletny opis - wysokie ryzyko błędu systematycznego
 - niewystarczające dane dla określenia, czy ryzyko błędu jest wysokie czy niskie - nieznane ryzyko błędu systematycznego

- Ogólna jakość
 - niskie ryzyko błędu systematycznego dla wszystkich kluczowych domen - potencjalny błąd z małym prawdopodobieństwem w poważny sposób wpłynie na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego
 - niejasne ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen - potencjalny błąd, który poddaje w wątpliwość wyniki - nieznane ryzyko błędu
 - wysokie ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen - potencjalny błąd, który w poważny sposób osłabia pewność wyników - wysokie ryzyko błędu

8.6 Zestawienie odrzuconych badań wtórnych

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
Eggermont 2017	Eggermont <i>AMM</i> , Dummer R. The 2017 complete overhaul of adjuvant therapies for high-risk melanoma and its consequences for staging and management of melanoma patients. <i>Eur J Cancer</i> . 2017 Nov; 86: 101-105.	Brak cech przeglądu systematycznego - brak systematycznego przeszukiwania baz
van Zeijl 2016	van Zeijl <i>MC</i> , van den Eertwegh AJ, Haanen JB, Wouters <i>MM</i> . (Neo)adjuvant systemic therapy for melanoma. <i>Eur J Surg Oncol</i> . 2017 Mar; 43(3): 534-543.	Do przeglądu systematycznego włączono badanie COMBI-AD, dla którego nie były jeszcze dostępne wyniki badania. W przeglądzie opisano wyłącznie metodykę badania COMBI-AD.
HSRIC 2016	Horizon Scanning Research & Intelligence Centre. Dabrafenib (Tafinlar) with trametinib (Mekinist) for BRAF V600 mutation positive melanoma - adjuvant therapy.	Brak cech przeglądu systematycznego. Raport przygotowany w charakterze notatki informacyjnej, na podstawie ograniczonego przeglądu literatury.

8.7 Zestawienie zakwalifikowanych badań pierwotnych

Kod badania	Referencja
COMBI-AD	Long G, Hauschild A, Santinami <i>M</i> , Atkinson V, Mandalia <i>M</i> , Chiarion-Sileni V, Larkin J, Nyakas <i>M</i> , Dutriaux C, Haydon A, Robert C, Mortier L, Schachter J, Schadendorf D, Lesimple T, Plummer R, Ji R, Zhang P, Mookerjee B, Legos J, Kefford R, Dummer R, Kirkwood J. Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma. <i>N Engl J Med</i> . 2017; 377:1813-1823.
Hauschild 2018	Hauschild A, Dummer R, Schadendorf D, Santinami <i>M</i> , et al. Longer Follow-Up Confirms Relapse-Free Survival Benefit With Adjuvant Dabrafenib Plus Trametinib in Patients With Resected BRAF V600-Mutant Stage III Melanoma. <i>J Clin Oncol</i> . 2018 Oct 22; JCO1801219.
EMA 2018	European Medicines Agency (EMA). Assessment report for Mekinist, Tafinlar. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EMA/550929/2019. 26 lipca 2018. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002643/WC500254926.pdf [dostęp: 18.02.2018 r.]

8.8 Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
Joshi 2013	Joshi L, Karydis A, Gemenetzi M, Shao E, Taylor S. Uveitis as a result of MAP kinase pathway inhibition. Case Reports in Ophthalmology. 2013; 4(3):279-282.	Nieodpowiedni typ badania - opis przypadku
Kass 2015	Kass S, Linden A, Jackson P, De Brito P, Atkins M. Bowel perforation associated with robust response to BRAF/MEK inhibitor therapy for BRAF-mutant melanoma: A case report. Melanoma Management. 2015; 2(2):115-120.	Nieodpowiednia populacja - pacjenci z czerniakiem w stopniu IV
Lacroix 2017	Lacroix JP, Wang B. Prospective Case Series of Cutaneous Adverse Effects Associated With Dabrafenib and Trametinib. Journal of Cutaneous Medicine and Surgery. 2017; 21(1):54-59.	Nieodpowiednia populacja, nieodpowiedni komparator - pacjenci z czerniakiem w stopniu III i IV przyjmujący terapię skojarzoną (dabrafenib + trametynib) lub dabrafenib w monoterapii
Long 2018	Long G, Eroglu Z, Infante J, Patel S, Daud A, Johnson D, Gonzalez R, Kefford R, Hamid O, Schuchter L, Cebon J, Sharfman W, McWilliams R, Sznol M, Redhu S, Gasal E, Wookerjee B, Weber J, Flaherty K. Long-term outcomes in patients with BRAF V600-mutant metastatic melanoma who received dabrafenib combined with trametinib. Journal of Clinical Oncology. 2018; 36(7):667-673.	Nieodpowiednia populacja, nieodpowiedni komparator - pacjenci z nieresekcyjnym czerniakiem w stopniu III i IV przyjmujący terapię skojarzoną (dabrafenib + trametynib) lub dabrafenib w monoterapii
Schadendorf 2018	Schadendorf D, Hauschild A, Santinami M, Atkinson V, et al. Effect on health-related quality of life (HRQOL) of adjuvant treatment (tx) with dabrafenib plus trametinib (D + T) in patients (pts) with resected stage III BRAF-mutant melanoma. Journal of Clinical Oncology 2018 36:15 Supplement 1	Wyniki opublikowane w formie doniesienia konferencyjnego

8.9 System klasyfikacji zaawansowania klinicznego i patologicznego czerniaka skóry wg TNM opracowany przez *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* - wersja 7.

Cecha T	Grubość nacieku (mm)	(Mikro-)owrzodzenie/mitozy
T1	≤1,00	a: bez owrzodzenia + indeks mitotyczny <1/mm ²
		b: z owrzodzeniem lub indeks mitotyczny ≥1/mm ²
T2	1,01 - 2,00	a: bez owrzodzenia
		b: z owrzodzeniem
T3	2,01 - 4,00	a: bez owrzodzenia
		b: z owrzodzeniem
T4	>4,00	a: bez owrzodzenia
		b: z owrzodzeniem

Cecha N	Liczba węzłów chłonnych z przerzutami	Typ przerzutu
N0	0	
N1	1	a: mikroprzerzut*
		b: makroprzerzut**
N2	2 - 3	a: mikroprzerzut*
		b: makroprzerzut**
		c: przerzuty <i>in-transit</i> /satelitoza bez przerzutów w węzłach chłonnych
N3	4 lub więcej węzły chłonne lub pakiet węzłowy lub przerzuty <i>in-transit</i> /zmiany satelitarne z jednoczesnymi przerzutami do węzłów chłonnych	

Cecha M	Umiejscowienie przerzutów	Poziom LDH w surowicy
M0	bez przerzutów odległych	
M1a	skóra, tkanka podskórna lub inne węzły chłonne poza regionalnym splotem	prawidłowy
M1b	płuca	prawidłowy
M1c	inne niż ww. narządy trzewne	prawidłowy
	każde umiejscowienie	podwyższony

Definicje:

*Mikroprzerzut w węzle chłonnym - stwierdzony w badaniu mikroskopowym węzła chłonnego bezobjawowego (niepowiększonego) klinicznie po wykonanej biopsji węzła wartowniczego.

**Makroprzerzut w węzle chłonnym - potwierdzony w badaniu mikroskopowym węzła chłonnego wyczuwalnego (powiększonego) klinicznie po terapeutycznej limfadenektomii.

Satelitoza - naciek nowotworowy lub guzki (makro- lub mikroskopowo) w odległości do 2 cm od ogniska pierwotnego czerniaka skóry.

In-transit - przerzuty w skórze lub tkance podskórnej w odległości ponad 2 cm od ogniska pierwotnego czerniaka skóry do poziomu najbliższego regionalnego splotu chłonki.

LDH - dehydrogenaza mleczanowa.

Stopnie kliniczne				Stopnie patologiczne			
	T	N	M		T	N	M
0	Tis	N0	M0		Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0		T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0		T1b	N0	M0
	T2a	N0	M0		T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0		T2b	N0	M0
	T3a	N0	M0		T3a	N0	M0
IIB	T3b	N0	M0		T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0		T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0		T4b	N0	M0
III*	Każdy T	N1	M0				
		N2					
		N3					
				IIIA	T1-4a	N1a	M0
					T1-4a	N2a	M0
				IIIB	T1-4b	N1a	M0
					T1-4b	N2a	M0
					T1-4a	N1b	M0
					T1-4a	N2b	M0
					T1-4a	N2c	M0
				IIIC	T1-4b	N1b	M0
					T1-4b	N2b	M0
					T1-4b	N2c	M0
					Każdy T	N3	M0
IV	Każdy T	Każdy N	Każdy M1		Każdy T	Każdy N	Każdy M1

* W stopniowaniu klinicznym nie ma podgrup w stopniu III

8.10 Ocena stopnia sprawności w skali ECOG

Stopień sprawności	Definicja
0	sprawność prawidłowa, zdolność do samodzielnego wykonywania codziennych czynności
1	obecność objawów choroby, możliwość chodzenia i wykonywania lekkiej pracy
2	zdolność do wykonywania czynności osobistych, niezdolność do pracy, spędza w łóżku około połowy dnia
3	ograniczona zdolność wykonywania czynności osobistych, spędza w łóżku ponad połowę dnia
4	konieczność opieki osoby drugiej, spędza w łóżku cały dzień
5	zgon

8.11 Skrócowa charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>COMBI-AD</p> <p>Sponsor: GlaxoSmithKline, Novartis (od 2.03.2015 r.)</p>	<p>Typ badania: wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane, podwójnie zaślepienie; stratyfikacja ze względu na rodzaj mutacji (V600E/V600K) i stadium (IIIA/ IIIB/ IIIC)</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: II A</p> <p>Ryzyko błędu systematycznego wg Cochrane: niskie</p> <p>Typ analizy: Skuteczność: analiza ITT, Bezpieczeństwo: pacjenci, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku</p> <p>Hipoteza: <i>Superiority</i></p> <p>Okres obserwacji: 12 miesiący terapii, mediana czasu obserwacji 2,8 roku</p> <p>Interwencja: doustnie dabrafenib 150 mg/BID + doustnie trametynib 2 mg/d</p> <p>Komparator: placebo odpowiadające obu lekom</p> <p>Liczebność populacji: 870</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> czerniak w III stopniu po całkowitej resekcji, mutacja <i>BRAF</i> V600E lub V600K, pacjenci maksymalnie 12 tygodni po resekcji czerniaka, status ECOG 0 lub 1, pacjenci w dobrym stanie po operacji <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> czerniak błon śluzowych lub gałki ocznej lub obecność nieresekcyjnych przerzutów <i>in-transit</i>, obecność przerzutów odległych, wcześniejsze systemowe leczenie przeciwnowotworowe i radioterapia dla czerniaka (oprócz resekcji czerniaka), inne nowotwory w przeszłość (za wyjątkiem pacjentów wolnych od innego nowotworu minimum 5 lat), ryzyko sercowo-naczyniowe, ryzyko zakrzepu żył siatkówki lub centralnej retinopatii surowicznej 	<p>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> przeżycie wolne od nawrotu choroby <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> przeżycie całkowite, przeżycie wolne od przerzutów odległych, czas wolny od nawrotu choroby, bezpieczeństwo

8.12 Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami dla analizy klinicznej

Wymaganie	Rozdział/Tabela
§ 2. Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Data wyszukiwania publikacji pierwotnych: 18.02.2019 r.
§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:	
opis problemu zdrowotnego	Zawarte w Analizie problemu decyzyjnego (APD)
opis technologii opcjonalnych	Zawarte w Analizie problemu decyzyjnego (APD)
przegląd systematyczny badań pierwotnych	Rozdział 3.1, 4.2
kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Rozdział 3.2
wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	Rozdział 4.1
§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:	
zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku	Rozdział 4.2.1.1, 4.2.1.3
zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	Rozdział 4.2.1.1
§ 4.3 Przegląd zawiera:	
porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej - z inną technologią opcjonalną	Terapię skojarzoną dabrafenibem i trametynibem porównano z terapią standardową
wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	Rozdział 4.2, 8.6
opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Aneks 8.1, 8.2, 8.3
opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	Rozdział 4.23.1
charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	Rozdział 4.2.1
zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej	Rozdział 4.3, 4.4
informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	Rozdział 4.5.1
§ 4.4 Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	Nie dotyczy

Spis rycin

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych włączonych do opracowania (PRISMA).....	18
Ryc. 2. Krzywa Kaplana-Meiera przeżycia wolnego od nawrotu choroby (RFS) w badaniu COMBI-AD, analiza podstawowa (data odcięcia zbierania danych 30.06.2017 r.): dabrafenib + trametynib vs placebo (źródło: COMBI-AD).....	27
Ryc. 3. Krzywa Kaplana-Meiera przeżycia wolnego od nawrotu choroby (RFS) w badaniu COMBI-AD, analiza uzupełniająca (data odcięcia zbierania danych 30.04.2018 r.): dabrafenib + trametynib vs placebo (źródło: Hauschild 2018).....	27
Ryc. 4. Porównanie skuteczności terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem z placebo w badaniu COMBI-AD: ryzyko nawrotu choroby lub zgonu z podziałem na podgrupy (źródło: COMBI-AD).....	28
Ryc. 5. Krzywa Kaplana-Meiera przeżycia całkowitego (OS) w badaniu COMBI-AD, analiza podstawowa (data odcięcia zbierania danych 30.06.2017 r.): dabrafenib + trametynib vs placebo (źródło: COMBI-AD).....	29
Ryc. 6. Krzywa Kaplana-Meiera przeżycia wolnego od przerzutów odległych (DMFS) w badaniu COMBI-AD, analiza podstawowa (data odcięcia zbierania danych 30.06.2017 r.): dabrafenib + trametynib vs placebo (źródło: COMBI-AD).....	30
Ryc. 7. Krzywa Kaplana-Meiera przeżycia wolnego od przerzutów odległych (DMFS) w badaniu COMBI-AD, analiza uzupełniająca (data odcięcia zbierania danych 30.04.2018 r.): dabrafenib + trametynib vs placebo (źródło: Hauschild 2018).....	31

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS.....	10
Tab. 2. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego.	13
Tab. 3. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii wg Wytycznych Przeprowadzenia Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT 2016).	15
Tab. 4. Charakterystyka badania COMBI-AD włączonego do analizy skuteczności i bezpieczeństwa dabrafenibu i trametynibu w leczeniu adjuwantowym czerniaka w stopniu III z mutacją <i>BRAF</i> V600E lub V600K po całkowitej resekcji.	20
Tab. 5. Charakterystyka badania COMBI-AD włączonego do analizy skuteczności i bezpieczeństwa dabrafenibu i trametynibu w leczeniu adjuwantowym czerniaka w stopniu III z mutacją <i>BRAF</i> V600E lub V600K po całkowitej resekcji – cd.....	20
Tab. 6. Opisowa ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla badania COMBI-AD włączonego do opracowania.	22
Tab. 7. Podsumowanie wyników oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla badania COMBI-AD włączonego do opracowania.	22
Tab. 8. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia w badaniu COMBI-AD włączonym do opracowania.	23
Tab. 9. Charakterystyka pacjentów z badania COMBI-AD włączonego do opracowania.	24
Tab. 10. Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli leczenia w badaniu COMBI-AD włączonym do opracowania w podstawowym okresie obserwacji (na podstawie Long 2018 i Hauschild 2018).	24
Tab. 11. Zestawienie punktów końcowych badania COMBI-AD włączonego, do opracowania.....	25
Tab. 12. Leczenie stosowane po nawrocie choroby w badaniu COMBI-AD.....	28
Tab. 13. Porównanie skuteczności terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem z placebo w badaniu COMBI-AD.....	32
Tab. 14. Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) w badaniu COMBI-AD. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.....	33
Tab. 15. Zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u ponad 10% pacjentów z grupy terapii skojarzonej w badaniu COMBI-AD, bez względu na stopień ciężkości. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.....	34
Tab. 16. Zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u ponad 10% pacjentów z grupy terapii skojarzonej w badaniu COMBI-AD, 3 lub 4 stopnia nasilenia. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.	35
Tab. 17. Zdarzenia niepożądane nowotworowe w badaniu COMBI-AD. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.....	36
Tab. 18. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania udziału w badaniu lub zmiany dawki.....	37
Tab. 19. Działania niepożądane zgłaszane w zbiorczej populacji objętej oceną bezpieczeństwa, otrzymującej dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem w badaniach MEK115306, MEK116513, BRF113928 i BRF115532 (n=1076) (Mekinist ChPL, Tafinlar ChPL).	39

- https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cutaneous_melanoma.pdf [dostęp: 11.02.2019 r.]
- NICE 2018** National Institute for Health and Care Excellence. Dabrafenib in combination with trametinib for adjuvant treatment of resected BRAF V600 positive malignant melanoma <https://www.nice.org.uk/guidance/ta544> [dostęp 17.10.2018 r.]
- PRISMA** Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med.* 2009 Jul 21;6(7):e1000100.
- Rozporządzenie MZ 2012** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. <http://prawo.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20120000388/O/D20120388.pdf> [dostęp 07.09.2018 r.]
- Rutkowski 2016** Rutkowski P, Wysocki P, Nasierowicz-Guttmejer A, Fijuth J, Kalinka-Warzocha E, Świtaj T, Jeziorski A, Szacht M, Zegarski W, Wysocki W, Rudnicka L, Owczarek W, Krzakowski M. Czerniaki skóry - zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w 2016 roku. *Przeł Dermatol* 2016, 103, 1-18
- Schadendorf 2018** Schadendorf D, Hauschild A, Santinami M, Atkinson V, et al. Effect on health-related quality of life (HRQOL) of adjuvant treatment (tx) with dabrafenib plus trametinib (D + T) in patients (pts) with resected stage III BRAF-mutant melanoma. *Journal of Clinical Oncology* 2018 36:15 Supplement 1
- Suciu 2014** Suciu S, Ives N, Eggermont AM, et al. Predictive importance of ulceration on the efficacy of adjuvant interferon- α (IFN): an individual patient data (IPD) meta-analysis of 15 randomized trials in more than 7,500 melanoma patients (pts). *J Clin Oncol.* 2014; 32(5s). abstract 9067.
- Tafinlar ChPL** http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002604/WC500149671.pdf [dostęp 10.09.2018 r.]