

**Terapia skojarzona dabrafenibem i
trametynibem (Tafinlar® i Mekinist®)
w leczeniu nieresekcyjnego lub
przerzutowego czerniaka z mutacją
BRAF V600**

Analiza kliniczna



Warszawa 2015

Autorzy raportu:

[REDAKTOR] - HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.

Wkład pracy:

- [REDAKTOR]: wyszukiwanie, selekcja i krytyczna ocena badań, ekstrakcja danych, synteza jakościowa i ilościowa, formułowanie wniosków;
- [REDAKTOR]: koncepcja raportu, wyszukiwanie, selekcja i krytyczna ocena badań, kontrola ekstrakcji danych, kontrola syntezy jakościowej i ilościowej, formułowanie wniosków;
- [REDAKTOR]: koncepcja raportu, kontrola wszystkich etapów, formułowanie wniosków.

Adres do korespondencji:

[REDAKTOR]
[REDAKTOR]

HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel./fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl

Recenzja:

Opracowanie nierecenzowane

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

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

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

[REDAKTOR]
[REDAKTOR]

Novartis Poland Sp. z o.o.
ul. Marynarska 15

02-674 Warszawa

Polska



SPIS TRESCI

SPIS TRESCI	5
SKRÓTY I AKRONIMY	9
STRESZCZENIE	11
1 ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO	20
2 CEL ANALIZY	21
3 METODYKA	22
3.1 Strategia wyszukiwania badań.....	22
3.2 Kryteria kwalifikacji badań.....	23
3.3 Strategia ekstrakcji danych.....	24
3.4 Metody oceny wiarygodności i użyteczności badań.....	24
3.5 Metody syntezy danych.....	25
4 WYNIKI	26
4.1 Wyniki przeglądu badań wtórnych.....	26
4.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych	30
4.2.1 Metodologia badań włączonych do przeglądu systematycznego	32
4.2.2 Wiarygodność zakwalifikowanych badań.....	36
4.2.3 Opis populacji.....	38
4.2.4 Opis punktów końcowych.....	41
4.2.5 Skuteczność.....	43
4.2.5.1 Przeżycie całkowite (OS)	43
4.2.5.2 Przeżycie wolne od progresji (PFS)	47
4.2.5.3 Odpowiedź na leczenie	51
4.2.5.4 Jakość życia	60
4.2.5.5 Kolejna linia leczenia	64
4.2.6 Bezpieczeństwo	67
4.2.6.1 Zdarzenia niepożądane ogólnie	67
4.2.6.2 Zdarzenie niepożądane prowadzące do zmian w dawkowaniu	71
4.2.6.3 Zdarzenie niepożądane prowadzące do rezygnacji z badania	74

4.2.6.4	Zdarzenia niepożądane prowadzące do śmierci	74
4.2.6.5	Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane.....	76
4.2.6.6	Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania	100
4.2.6.7	Inne	110
4.2.6.8	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	119
5	OGRANICZENIA ANALIZY	123
6	DYSKUSJA	125
6.1	Dostępne dane i zastosowane metody	125
6.2	Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych.....	126
6.3	Wyniki innych analiz	131
6.3.1	Badania wtórne.....	131
6.3.2	Informacje na temat bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem pochodzące ze stron internetowych URPL, EMA, FDA.....	132
7	WNIOSKI.....	134
8	ANEKS	135
8.1	Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w bazie MEDLINE (PubMed) na dzień 22.09.2015.....	135
8.2	Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w bazie EMBASE na dzień 22.09.2015.	136
8.3	Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w bazie Cochrane na dzień 22.09.2015.....	137
8.4	Ocena jakości badania klinicznego wg Jadad i wsp	138
8.5	Formularz ekstrakcji danych z pierwotnych badań klinicznych (opracowanie własne autorów; forma elektroniczna zaimplementowana w arkuszu Microsoft Excel), 139	
8.6	Zestawienie badań wtórnych zakwalifikowanych do analizy klinicznej dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem.....	142
8.7	Zestawienie odrzuconych badań wtórnych wraz z powodem odrzucenia	143
8.8	Zestawienie badań pierwotnych zakwalifikowanych do analizy klinicznej dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem.....	144
8.9	Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych wraz z powodem odrzucenia	145

810Skala	ECOG
147	
811Wykresy metaanaliz o bardzo dużej heterogeniczności danych (>75%)	
148	
812Wykresy metaanaliz bezpieczeństwa: inne zdarzenia niepożądane	
150	
813Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami dla analizy klinicznej (wg Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.)	160
SPIS TABEL	161
SPIS RYCIN	163
PIŚMIENNICTWO	168

SKRÓTY I AKRONIMY

AACR	ang. <i>American Association of Cancer Research</i>
ASCO	ang. <i>American Society of Clinical Oncology</i>
bd.	brak danych
BID	dwa razy dziennie
BRAF ⁱ	inhibitor BRAF
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
DT	terapia skojarzona dabrafenibem i trametynibem
ECOG	skala sprawności wg <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EORTC QLQ-C30	kwestionariusz oceny jakości życia (ang. <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire</i>)
ESMO	ang. <i>European Society of Medical Oncology</i>
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
GM-CSF	czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (ang. <i>granulocyte macrophage colony – stimulating factor</i>)
HR	iloraz ryzyka (ang. <i>hazard ratio</i>)
HRQL	jakość życia zależna od zdrowia (ang. <i>Health-Related Quality of Life</i>)
INAHTA	Międzynarodowa Sieć Agencji Oceny Technologii Medycznych (ang. <i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i>)
ITT	analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention to treat</i>)
LDH	dehydrogenaza mleczanowa
MEK ⁱ	inhibitor MEK
ND	nie dotyczy

NR	nie osiągnięto (ang. <i>not reached</i>)
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
ORR	całkowity odsetek odpowiedzi (ang. <i>overall response rate</i>)
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
PFS	przeżycie bez progresji (ang. <i>progression-free survival</i>)
RAMOS	system randomizacji (ang. <i>Registration and Medication Ordering System</i>)
RCT	randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomised controlled trial</i>)
RD	bezwzględna różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
RECIST	kryteria odpowiedzi na leczenie (ang. <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>)
RR	ryzyko względne (ang. <i>risk ratio</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

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 patogeneza 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 waliny na kwas glutaminowy w pozycji 600 (V600E), która stanowi ok. 90% wszystkich przypadków mutacji BRAF w czerniaku.

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 analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w leczeniu nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka z mutacją BRAF V600 w porównaniu z monoterapią dabrafenibem i monoterapią wemurafenibem.

Metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem u pacjentów z niere-sekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem z mutacją BRAF V600 w bazach danych MEDLINE, EMBASE, Cochrane oraz na stronach agencji HTA zrzeszonych w INAHTA. 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 skali Jadad.

Przegląd systematyczny przeprowadzono zgodnie z zaleceniami *Wytycznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA)* Agencji Oceny Technologii Medycznych 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 pierwotnych

W wyniku wyszukiwania badań pierwotnych do dnia 22.09.2015 zidentyfikowano i włączono do analizy 2 badania porównujące skuteczność i bezpieczeństwo terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem z monoterapią dabrafenibem (COMBI-D, Flaherty 2012) oraz jedno badanie, w którym komparatorem dla terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem był wemurafenib (COMBI-V).

Wszystkie badania włączone do analizy były poprawnie zaprojektowanymi, kontrolowanymi próbami klinicznymi z randomizacją. Badanie COMBI-D uzyskało maksymalną ocenę w skali Jadad. Badania COMBI-V i Flaherty 2012 uzyskały odpowiednio 3 i 2 punkty w skali Jadad, a obniżone oceny wynikały z braku zaślepienia, a w przypadku badania Flaherty 2012 także z braku opisu pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania.

W odnalezionych badaniach pierwotnych oceniano takie punkty końcowe jak: przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji, całkowity odsetek odpowiedzi, czas trwania odpowiedzi na leczenie, czy jakość życia.

W analizie przedstawiono wyniki porównania skuteczności terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem z monoterapią dabrafenibem oraz terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem z monoterapią wemurafenibem. Ze względu na podobny mechanizm działania wemurafenibu i dabrafenibu oraz przynależność do tej samej grupy farmakoterapeutycznej, w miarę dostępności danych, wykonano także metaanalizy porównujące terapię łączną dabrafenibem i trametynibem ze skumulowanymi wynikami dla monoterapii wemurafenibem i dabrafenibem.

Do badań COMBI-D i COMBI-V kwalifikowano pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym czerniakiem, którzy nie byli wcześniej leczeni terapią systemową. Natomiast w badaniu Flaherty 2012 uczestniczyli także pacjenci z zaawansowanym lub przerzu-

twoym czerniakiem, którzy byli wcześniej leczeni. Do badania Flaherty 2012 włączano pacjentów z przerzutowym czerniakiem, którzy mogli być wcześniej leczeni w ramach chemioterapii, co najwyżej 1 linią leczenia. Spośród wszystkich pacjentów 13% chorych z grupy dabrafenibu i trametynibu oraz 22% z grupy monoterapii dabrafenibem leczonych było wcześniej w ramach chemioterapii. Ponadto we wszystkich badaniach część pacjentów przyjmowała immunoterapię:

- 154 pacjentów (ok. 22%) w badaniu COMBI-V,
- 117 pacjentów (ok. 28%) w badaniu COMBI-D,
- 21 pacjentów (ok. 19%) z grup terapii skojarzonej dabrafenibem 150 mg BID i trametynibem 2 mg/d oraz monoterapii dabrafenibem w badaniu Flaherty 2012.

W badaniu COMBI-D i w randomizowanej części C badania Flaherty 2012 łącznie wzięto udział 585 osób z zaawansowanym czerniakiem, a w badaniu COMBI-V - 704 chorych.

Analiza danych z badań wykazała przewagę terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem nad monoterapiami dabrafenibem i wemurafenibem pod względem przeżycia całkowitego. Mediana przeżycia całkowitego u pacjentów leczonych terapią skojarzoną była wyższa niż w grupie komparatora i wynosiła 25,6 miesiąca, 25,1 miesiąca oraz 20,2 miesiąca odpowiednio w badaniach COMBI-V, COMBI-D i Flaherty 2012. Mediana OS w badaniu COMBI-V w grupie wemurafenibu wynosiła 18 miesięcy. W grupie monoterapii dabrafenibu mediana OS wynosiła 18,7 miesiąca w badaniu COMBI-D i 20,2 miesiąca w badaniu Flaherty 2012.

W badaniach COMBI-D i COMBI-V stwierdzono redukcję ryzyka zgonu u pacjentów z grupy terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu do grupy komparatora: w badaniu COMBI-D o 29% (HR=0,71; 95% CI: 0,55; 0,92; p=0,0104), a w badaniu COMBI-V o 34% (HR=0,66; 95% CI: 0,53; 0,81; p<0,001). W badaniu Flaherty 2012 nie stwierdzono istotnej różnicy w ryzyku zgonu, jednak należy wziąć pod uwagę, iż wartości OS w grupie monoterapii dabrafenibu były zaburzone przez możliwość zmiany terapii i przejście do grupy terapii skojarzonej. W momencie analizy OS 83% pacjentów leczonych dabrafenibem przeszło na terapię dabrafenibem i trametynibem.

Współczynniki jednorocznego przeżycia całkowitego były zgodne we wszystkich badaniach włączonych do analizy: u pacjentów poddawanych terapii skojarzonej wahały się od 72% do 80%, w grupie dabrafenibu od 68% do 70%, a w grupie wemurafenibu wynosił 65%.

Analiza czasu przeżycia wolnego od progresji wskazała na przewagę terapii skojarzonej nad dabrafenibem i wemurafenibem. W badaniach, w których komparatorem dla terapii skojarzonej był dabrafenib mediana czasu przeżycia wolnego od progresji w grupie terapii skojarzonej była podobna i wynosiła 9,3 i 9,4 miesiąca odpowiednio dla badania COMBI-D i Flaherty 2012, a w grupie dabrafenibu wynosiła 8,8 i 5,8 miesiąca (HR=0,75; 95% CI: 0,57; 0,99; p=0,03 oraz HR=0,39; 95% CI: 0,25; 0,62; p<0,001). W badaniu COMBI-D po dłuższym czasie obserwacji (mediana 20 miesięcy w gr. DT i 16 miesięcy w

gr. komparatora] mediana PFS zwiększyła się do 11 miesięcy u pacjentów leczonych dabrafenibem i trametynibem, a w grupie monoterapii była stała i wynosiła 8,8 miesiąca. Mediana PFS w grupie dabrafenibu i trametynibu była najdłuższa w badaniu COMBI-V i wynosiła 11,4 miesiąca (u pacjentów leczonych wemurafenibem była równa 7,3 miesiąca). Stwierdzono redukcję ryzyka związanego z progresją choroby o 44% w grupie terapii skojarzonej w porównaniu z grupą wemurafenibu. Po dłuższym czasie obserwacji mediana PFS zwiększyła się do 12,6 miesiąca w grupie terapii skojarzonej, a w grupie wemurafenibu pozostała bez zmian.

Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie w badaniach COMBI-D (Long 2015), Flaherty 2012 i COMBI-V była dłuższa w grupie dabrafenibu i trametynibu, niż w grupie komparatora (odpowiednio 12,9 m-ca vs 10,6 m-ca, 10,5 m-ca vs 5,6 m-ca i 13,8 m-ca vs 7,5 m-ca). Jedynie dane z publikacji Long 2014 wskazywały na przewagę komparatora pod względem mediany czasu trwania odpowiedzi, jednak były one wysoce niedojrzałe, ponieważ 60% odpowiedzi była jeszcze w toku (nie odnotowano jeszcze progresji choroby).

Metaanaliza danych ze wszystkich badań wskazała na istotnie większą szansę osiągnięcia odpowiedzi na leczenie wśród pacjentów leczonych dabrafenibem i trametynibem w porównaniu do pacjentów przyjmujących terapię dabrafenibem lub wemurafenibem (RR=1,28; 95% CI: 1,17; 1,41; $p<0,0001$). Wykazano także znamienne większe prawdopodobieństwo osiągnięcia całkowitej odpowiedzi (RR=1,48; 95% CI 1,05; 2,08; $p=0,02$) i częściowej odpowiedzi (RR=1,23; 95% CI: 1,10; 1,38; $p=0,0004$) wśród pacjentów z grupy DT w porównaniu do pacjentów z grupy dabrafenibu lub wemurafenibu. Całkowity odsetek odpowiedzi był wyższy w grupie terapii skojarzonej w porównaniu do grupy komparatora we wszystkich badaniach włączonych do analizy i wynosił:

- 67% (95% CI: 60; 73) vs 51% (95% CI: 45; 58) w badaniu COMBI-D,
- 76% (95% CI: 62; 86) vs 54% (95% CI: 40; 67) w badaniu Flaherty 2012,
- 64% (95% CI: 59,1; 69,4) vs 51% (95% CI: 46,1; 56,8) w badaniu COMBI-V.

Stwierdzono także istotnie mniejsze ryzyko progresji choroby u pacjentów w grupie terapii skojarzonej w porównaniu do monoterapii dabrafenibem lub wemurafenibem (RR=0,59; 95% CI: 0,39; 0,87; $p=0,009$).

Wpływ zastosowanej terapii na jakoś życia zależną od zdrowia analizowano w badaniu COMBI-D przy użyciu kwestionariusza EORTC QLQ-C30. Analiza danych wykazała iż, u pacjentów z grupy dabrafenibu i trametynibu jakoś życia związana ze zdrowiem określona na podstawie zmiany ogólnej ceny stanu zdrowia była statystycznie istotnie lepsza w 8, 16 i 24 tygodniu oraz klinicznie istotnie lepsza w tyg. 40 w porównaniu z pacjentami z grupy monoterapii dabrafenibem. W przypadku większości zmian w skalach funkcjonalnych kwestionariusza EORTC QLQ-C30 stwierdzono tendencję w kierunku przewagi terapii skojarzonej nad monoterapią dabrafenibem. Istotną statystycznie poprawę zaobserwowano w domenach:

- funkcjonowania fizycznego w 16 i 40 tyg.,
- ról społecznych w 24 i 32 tyg.,
- pamięci i koncentracji w 40 tyg.,
- funkcjonowania społecznego w 32 i 40 tyg.

Należy zwrócić uwagę na wyniki dotyczące objawów chorobowych, które wskazują na istotne statystycznie i klinicznie zmniejszenie bólu u pacjentów z grupy terapii skojarzonej w porównaniu z grupą monoterapii we wszystkich punktach czasowych, a także przy progresji choroby. Największą poprawę zaobserwowano w 40 tygodniu - spadek o średnio 12,57 punktu (95% CI: -19,39; -5,75) w grupie dabrafenibu i trametynibu w porównaniu z dabrafenibem (najmniejsza klinicznie istotna zmiana wyniku kwestionariusza EORTC QLQ-C30 wynosi 5 punktów).

Bezpieczeństwo terapii dabrafenibem i trametynibem badano w badaniach COMBI-D, Flaherty 2013 i COMBI-V. Analiza danych z badań wykazała brak istotnej różnicy w częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem u pacjentów z grupy terapii skojarzonej w porównaniu z grupą dabrafenibu i wemurafenibu. Stwierdzono także brak znamiennej różnicy pomiędzy badanymi grupami pod względem prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń niepożądanych 3 lub 4 stopnia, jednak dane charakteryzowały się dużą heterogenicznością (>50%) i należy je interpretować z odpowiednią ostrożnością. Metaanaliza danych z badań COMBI-D i COMBI-V wykazała natomiast istotnie mniejsze ryzyko wystąpienia zdarzenia niepożądanego 3 stopnia w grupie pacjentów leczonych terapią skojarzoną w porównaniu do terapii dabrafenibem lub wemurafenibem (RR=0,86; 95% CI: 0,76; 0,98; p=0,02).

Wyniki badań wskazują na istotnie większe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzących do redukcji dawki lub przerw w dawkowaniu u pacjentów leczonych dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z pacjentami z grupy dabrafenibu oraz na brak istotnej różnicy w ryzyku wystąpienia tych zdarzeń w porównaniu z pacjentami leczonymi wemurafenibem.

Analiza danych wykazała brak istotnej różnicy pomiędzy pacjentami z grupy dabrafenibu i trametynibu, a pacjentami leczonymi dabrafenibem lub wemurafenibem pod względem ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzących do rezygnacji z badania (RR=1,23; 95% CI: 0,87; 1,73; p=0,24) oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu (RR=2,15; 95% CI: 0,61; 7,59; p=0,24).

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych u pacjentów leczonych terapią skojarzoną dabrafenibem i trametynibem należały: gorączka, zmęczenie, nudności, dreszcze, ból głowy, biegunka, bóle stawów, wysypka, wymioty, kaszel, zaparcia, bóle mięśni, obrzęki obwodowe, zmniejszenie apetytu i nadciśnienie.

Najczęstszym zdarzeniem niepożądanym raportowanym we wszystkich badaniach była gorączka (powyżej 38,5°C). Analiza danych wykazała większe prawdopodobieństwo wystąpienia tego zdarzenia u pacjentów z grupy DT w porównaniu z pacjentami leczo-

nymi dabrafenibem, jak i wemurafenibem (odpowiednio RR=2,00; 95% CI: 1,60; 2,50; $p<0,0001$ oraz RR=2,51; 95% CI: 2,00; 3,15; $p<0,0001$). Metaanaliza danych dla badania COMBI-D i COMBI-V wykazała także większe ryzyko wystąpienia gorączki o 3 stopniu nasilenia u pacjentów leczonych DT w porównaniu z komparatorami (RR=4,52; 95% CI: 1,88; 10,86; $p=0,0007$).

Stwierdzono większe prawdopodobieństwo wystąpienia dreszczy ogółem (RR=2,93; 95% CI: 1,73; 4,96; $p<0,0001$; duża heterogeniczność danych) i wymiotów ogółem (RR=1,83; 95% CI: 1,45; 2,30; $p<0,001$) u pacjentów leczonych dabrafenibem i trametynibem w porównaniu do terapii dabrafenibem lub wemurafenibem. Stwierdzono natomiast brak istotnej różnicy w ryzyku wystąpienia tych zdarzeń o 3. lub 4. stopniu nasilenia pomiędzy badanymi grupami.

Jednym ze zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania w badaniach dabrafenibu i trametynibu był rak kolczystokomórkowy (w tym rogowiak kolczystokomórkowy). Zwiększone ryzyko powstawania tego nowotworu związane jest z paradoksalną aktywacją szlaku sygnałowego MAPK w keratynocytach (ang. *mitogen activated protein kinases*) przez inhibitory BRAF (np. dabrafenib i wemurafenib). Udowodniono, iż skojarzenie inhibitorów BRAF i MEK może osłabić aktywację szlaku MAPK i w związku z tym zmniejszyć ryzyko wystąpienia raka kolczystokomórkowego. Wyniki badań włączonych do analizy potwierdzają tę zależność. Wykazano istotnie mniejsze ryzyko wystąpienia raka kolczystokomórkowego ogółem wśród pacjentów leczonych terapią DT w porównaniu z pacjentami z grupy dabrafenibu oraz z pacjentami z grupy wemurafenibu (odpowiednio RR=0,30; 95% CI: 0,14; 0,61; $p=0,001$ oraz RR=0,08; 95% CI: 0,03; 0,19; $p<0,0001$). Stwierdzono również znamienne mniejsze ryzyko wystąpienia omawianego zdarzenia w 3 stopniu nasilenia u chorych leczonych DT w porównaniu z dabrafenibem oraz w porównaniu z wemurafenibem.

Analiza danych wskazała na większe ryzyko wystąpienia u pacjentów z grupy DT:

- bólu głowy ogółem w porównaniu z wemurafenibem (RR=1,31; 95% CI: 1,01; 1,69; $p=0,0405$),
- kaszlu ogółem w porównaniu z wemurafenibem (RR=2,02; 95% CI: 1,38; 2,97; $p=0,0003$),
- zaparcie ogółem w porównaniu z wemurafenibem (RR=1,95; 95% CI: 1,21; 3,15; $p=0,0064$) oraz w porównaniu z dabrafenibem i wemurafenibem łącznie,
- biegunki w porównaniu z dabrafenibem (RR=1,57; 95% CI: 1,13; 2,18; $p=0,007$),
- obrzęków obwodowych w porównaniu z dabrafenibem (RR=2,40; 95% CI: 1,46; 3,95; $p=0,0006$),
- nadciśnienia w porównaniu z dabrafenibem (RR=1,65; 95% CI: 1,10; 2,49; $p=0,02$),
- zmniejszenia frakcji wyrzutowej ogółem oraz o 3 stopniu nasilenia w porównaniu z wemurafenibem (odpowiednio RR= 58,83; 95% CI: 3,61; 959,11; $p=0,0042$ oraz RR=26,92; 95% CI: 1,61; 451,14; $p=0,0220$;

- wysypki trądzikopodobnej w porównaniu z dabrafenibem i wemurafenibem (RR=1,61; 95% CI: 1,03; 2,53; p=0,04),

Zaobserwowano mniejsze ryzyko wystąpienia u pacjentów przyjmujących terapię skojarzoną dabrafenibem i trametynibem:

- bólu stawów ogółem i 3. stopnia w porównaniu z wemurafenibem (odpowiednio RR=0,47; 95% CI: 0,38; 0,58; p<0,0001 i RR=0,20; 95% CI: 0,06; 0,68; p=0,0102),
- wysypki ogółem i 3 stopnia w porównaniu z wemurafenibem (odpowiednio RR=0,51; 95% CI: 0,40; 0,64; p<0,0001 i RR=0,13; 95% CI: 0,05; 0,37; p=0,0001) oraz wysypki 3 stopnia w porównaniu z dabrafenibem i wemurafenibem (RR=0,14; 95% CI: 0,05; 0,37; p<0,0001),
- zmniejszenia apetytu ogółem w porównaniu z wemurafenibem, jak i łącznie z dabrafenibem i wemurafenibem (odpowiednio RR=0,60; 95% CI: 0,42; 0,85; p=0,0043 i RR=0,73; 95% CI: 0,56; 0,96; p=0,02 Ryc. 51).

Analiza z badań COMBI-D i COMBI-V wykazała tendencję w kierunku przewagi terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem nad terapiami dabrafenibem i wemurafenibem pod względem redukcji ryzyka wystąpienia nowego pierwotnego czerniaka (RR=0,30; 95% CI: 0,08; 1,09; p=0,07).

Nie stwierdzono znamiennej różnicy w występowaniu zmęczenia, nudności, bólu mięśni, chorioretinopatii, nieostrego widzenia oraz nowotworu złośliwego innego pochodzenia niż skóra pomiędzy grupami terapii skojarzonej oraz monoterapii dabrafenibem i wemurafenibem.

Dodatkowo w badaniu COMBI-D po dłuższym czasie obserwacji (20 miesięcy w grupie dabrafenibu i trametynibu i 16 miesięcy w grupie dabrafenibu) raportowano zdarzenia niepożądane związane z leczeniem. Najczęściej raportowanym zdarzeniem niepożądanym związanym z leczeniem była gorączka (>38,5°C). Ryzyko wystąpienia gorączki ogółem, jak i w 2 i 3 stopniu nasilenia było większe w grupie leczonej dabrafenibem i trametynibem niż u pacjentów, którzy przyjmowali tylko dabrafenib. Analiza wykazała mniejsze ryzyko wystąpienia bólu stawów 2. stopnia, brodawczaka skóry ogółem, hiperkeratozy ogółem i 2 stopnia, tysiemia ogółem, raka kolczystokomórkowego ogółem i 3 stopnia oraz zespołu ręka-stopa ogółem i 2. stopnia u pacjentów przyjmujących dabrafenib i trametynib w porównaniu z pacjentami leczonymi monoterapią dabrafenibem oraz większe ryzyko wystąpienia biegunki ogółem, dreszczy ogółem, obrzęków obwodowych ogółem, podwyższonego ALAT i ASPAT ogółem i wysypki trądzikopodobnej ogółem stwierdzono u pacjentów z grupy DT w porównaniu do grupy dabrafenibu.

Wyniki przeglądu badań wtórnych

Do analizy zakwalifikowano 5 opracowania wtórne: dwie metaanalizy (Mai 2015, Abdel-Rahman 2015), dwa przeglądy systematyczne (Mackiewicz-Wysocka 2013 i Culos 2013) oraz raport oceny technologii medycznych opublikowany przez kanadyjską agencję CADTH (pCODR 2015).

Metaanaliza Mai 2015 miała na celu identyfikację dowodów na poparcie tezy, iż kombinacja inhibitorów BRAF i MEK jest najskuteczniejszą ukierunkowaną strategią terapeutyczną dla pacjentów z przerzutowym czerniakiem. Zakwalifikowano do niej 3 badania skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem: Flaherty 2012, COMBI-D (Long 2014) i COMBI-V. Udowodniono, iż przeżycie wolne od progresji było istotnie wydłużone u pacjentów leczonych terapią skojarzoną BRAFi + MEKi w porównaniu z monoterapią BRAFi i monoterapią MEKi. Wykazano także przewagę terapii skojarzonej BRAFi i MEKi nad monoterapiami BRAFi i MEKi pod względem przeżycia całkowitego oraz całkowitego odsetka odpowiedzi. Wyniki analizy wskazują, iż terapia skojarzona BRAFi i MEKi jest skuteczniejsza od monoterapii tymi inhibitorami w leczeniu pacjentów z przerzutowym czerniakiem.

W metaanalizie Abdel-Rahman 2015 porównywano skuteczność i bezpieczeństwo terapii łączonych inhibitorami BRAF i MEK z monoterapią inhibitorem BRAF wśród pacjentów z zaawansowanym czerniakiem z mutacją BRAF. Do metaanalizy zakwalifikowano 4 randomizowane badania, w tym 3 badania terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem (Flaherty 2012, COMBI-D i COMBI-V) oraz jedno badanie terapii skojarzonej wemurafenibem i kobimetynibem. Wykazano, iż terapia skojarzona BRAFi i MEKi jest skuteczniejsza niż monoterapia BRAFi pod względem poprawy całkowitego odsetka odpowiedzi, przeżycia wolnego od progresji oraz przeżycia całkowitego. Analiza bezpieczeństwa wskazała natomiast na większe ryzyko wystąpienia biegunki, zmniejszenia frakcji wyrzutowej, wysypki trądzikopodobnej oraz gorączki wśród pacjentów leczonych terapią skojarzoną oraz na mniejsze ryzyko wystąpienia raka kolczycytkomórkowego w tej grupie pacjentów w porównaniu z monoterapią inhibitorem BRAF.

Do przeglądów systematycznych Mackiewicz-Wysocka 2013 i Culos 2013, których celem było ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii stosowanych w leczeniu zaawansowanego czerniaka, zakwalifikowano jedno badanie dabrafenibu i trametynibu: Flaherty 2012. Autorzy publikacji uznali, iż terapia dabrafenibem i trametynibem jest obiecującą strategią dla pacjentów z czerniakiem z mutacją BRAF.

Celem raportu opublikowanego przez CADTH była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem u pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem z mutacją BRAF V600, którzy nie otrzymywali wcześniej terapii systemowej w leczeniu zaawansowanego czerniaka. Do analizy włączono badania COMBI-D (Long 2014) i COMBI-V. Panel ekspertów wskazał na skuteczność i korzyść ze stosowania terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem u pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem z mutacją BRAF V600. Wnioski przedstawiono w oparciu o:

- 2 poprawnie zaprojektowane RCT, w których wykazano przewagę terapii skojarzonej nad komparatorami pod względem OS i PFS,
- akceptowalny, przewidywalny i możliwy do kontrolowania profil zdarzeń niepożądanych terapii skojarzonej,

- istotne zmniejszenie częstości występowania raka kolczystokomórkowego u pacjentów z grupy terapii skojarzonej w porównaniu do grupy monoterapii dabrafenibem.

Wnioski

Wyniki przeglądu systematycznego wskazują, iż terapia skojarzona dabrafenibem i trametynibem istotnie wydłuża całkowite przeżycie oraz przeżycie wolne od progresji u pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem z mutacją BRAF V600 w porównaniu do monoterapii dabrafenibem i monoterapii wemurafenibem.

Stosowanie terapii skojarzonej wiąże się także z wydłużeniem czasu odpowiedzi na leczenie oraz z większym odsetkiem odpowiedzi u pacjentów z zaawansowanym czerniakiem w porównaniu do terapii dabrafenibem lub wemurafenibem. Zaobserwowano również mniejsze ryzyko wystąpienia progresji choroby w grupie dabrafenibu i trametynibu niż u pacjentów leczonych monoterapią dabrafenibem lub wemurafenibem.

Analiza danych z kwestionariusza EORTC QLQ-C30 wykazała poprawę jakości życia związanej ze zdrowiem u pacjentów leczonych terapią skojarzoną DT w porównaniu dabrafenibem. Stwierdzono istotne statystycznie i klinicznie zmniejszenie bólu pacjentów z grupy terapii skojarzonej w porównaniu z grupą monoterapii we wszystkich punktach czasowych, a także przy progresji choroby. Największą poprawę zaobserwowano w 40 tygodniu - spadek o średnio 12,57 punktu w grupie dabrafenibu i trametynibu w porównaniu z dabrafenibem, przy czym klinicznie istotna zmiana wynosi 5 punktów.

Analiza bezpieczeństwa wykazała brak istotnych różnic w ryzyku wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem pomiędzy porównywanymi terapiami. Stwierdzono natomiast istotnie mniejsze ryzyko wystąpienia zdarzenia niepożądanego 3. stopnia w grupie pacjentów leczonych terapią skojarzoną w porównaniu do terapii dabrafenibem lub wemurafenibem.

Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym była gorączka (powyżej 38,5°C). Analiza danych wykazała większe prawdopodobieństwo wystąpienia tego zdarzenia u pacjentów z grupy DT w porównaniu z pacjentami leczonymi dabrafenibem lub wemurafenibem, zarówno ogółem, jak i w 3. stopniu nasilenia. Należy zwrócić także uwagę na istotnie mniejsze ryzyko wystąpienia raka kolczystokomórkowego ogółem wśród pacjentów leczonych terapią DT w porównaniu z pacjentami z grupy dabrafenibu oraz z pacjentami z grupy wemurafenibu.

Wyniki przeprowadzonej analizy klinicznej wskazują na przewagę terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem nad monoterapiami dabrafenibem lub wemurafenibem pod względem skuteczności i bezpieczeństwa w nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniaku z mutacją BRAF V600.

1 ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego wraz z przeglądem dostępnych wskaźników epidemiologicznych, docelowej populacji, analizowanej interwencji oraz technologii opcjonalnych wraz z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania zawiera oddzielny dokument - Analiza problemu decyzyjnego¹.

2 CEL ANALIZY

Celem analizy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w leczeniu nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka z mutacją BRAF V600.

Poniższa tabela zawiera szczegółowy opis celu analizy przedstawiony wg schematu PICO.

Tab. 1. Cel analizy z wyszczególnieniem PICO

Pacjenci	pacjenci z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem z mutacją BRAF V600
Interwencja	Terapia skojarzona dabrafenibem i trametynibem (dawkowanie zgodne z ChPL)
Komparator	<ul style="list-style-type: none">- dabrafenib,- wentrafenib
Miary efektów	<p>Ocena skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none">- przeżycie wolne od progresji (PFS),- przeżycie całkowite (OS),- odpowiedź na leczenie,- jakość życia,- inne odnalezione w badaniach klinicznych- inne odnalezione w badaniach klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego <p>Ocena bezpieczeństwa na podstawie wszystkich raportowanych w badaniach zdarzeń niepożądanych.</p>

3 METODYKA

Poniżej przedstawiono metodykę przeglądu systematycznego dotyczącego badań pierwotnych oraz wtórnych terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w leczeniu pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem z mutacją BRAF V600

3.1 Strategia wyszukiwania badań

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem badań pierwotnych oraz wtórnych (przebiegów systematycznych i metaanaliz) dotyczących terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w leczeniu pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem z mutacją BRAF V600:

- MEDLINE (PubMed): do 22.09.2015,
- EMBASE: do 22.09.2015,
- Cochrane Library: do 22.09.2015.

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

- Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews),
- bazy danych prowadzone przez *Center for Reviews and Dissemination* w Yorku [*Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)*, *NHS Economic Evaluation Database (NHS EED)*, *Health Technology Assessment (HTA) Database*, *Ongoing Reviews Database*],
- bazy danych na stronach agencji oceny technologii medycznych zrzeszonych w INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*), w tym:
 - o NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*),
 - o *National Institute for Health Research (NIHR) Health Technology Assessment programme* (<http://www.hta.ac.uk/>),
 - o CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*),
 - o HAS/ANAES (*Haute Autorité de Santé*),
 - o Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC).

Wnioski płynące z wyszukiwania opracowań wtórnych przedstawiono w rozdziale 4.1.

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień.

- rejestrów badań klinicznych (ClinicalTrials.gov, Current Controlled Trials: <http://www.controlled-trials.com/>).
- 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 (aneks 8.1, 8.2, 8.3). Strategie zostały zaprojektowane przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości. Wyszukiwanie dotyczyło publikacji w językach: angielskim, polskim, niemieckim i francuskim.

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 w kwalifikacji do analizy klinicznej przez dwóch autorów [REDAKTOR].

3.2 Kryteria kwalifikacji badań

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

Tab. 2. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja	pacjenci z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem z mutacją BRAF V600	niespełnienie kryteriów włączenia
Interwencja	terapia skojarzona dabrafenibem i trametynibem (schemat dawkozowania zgodny z ChPL)	niespełnienie kryteriów włączenia
Komparatory	dabrafenib, wemurafenib	niespełnienie kryteriów włączenia
Punkty końcowe	PPS, OS, odpowiedź na leczenie, jakość życia, inne zidentyfikowane w badaniach klinicznych	doniesienia dotyczące mechanizmów choroby i mechanizmów leczenia
Typ badań	prospektywne, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą grup równoległych lub naprzemiennych	badania kliniczne bez randomizacji, opisy przypadków, artykuły przeglądowe i poglądowe
Stan publikacji	badania opublikowane w formie pełnotekstowej badania opublikowane w formie doniesień konferencyjnych, dotyczących wyników z przedłużonej fazy randomizowanych badań klinicznych	badania wtórne (wytyczne praktyki klinicznej, przeglądy systematyczne, metaanalizy) opublikowane do 2008 roku włącznie (wysokie ryzyko oparcia wniosków na niesaktualnych danych klinicznych) raporty badań klinicznych listy do redakcji
Inne kryteria	publikacje w języku angielskim, polskim, niemieckim i francuskim	publikacje w językach innych niż angielski, polski, niemiecki i francuski

3.3 Strategia ekstrakcji danych

Dane były ekstrahowane z doniesień klinicznych przy użyciu przygotowanego uprzednio formularza - (aneks 8.5) przez jednego z autorów opracowania [REDACTED] a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego badacza [REDACTED] 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

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania badań oceniono przy użyciu skali Jadad (patrz aneks 8.4).²⁹ 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*).

Badania kwalifikowano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii według *Wytycznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych AOTM* z 2009 roku (Tab. 3).

Tab. 3. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, według Wytycznych Przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych AOTM 2009

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, RCT</i>)
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. <i>clinical controlled trial, CCT</i>)
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	III A	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych.
	III B	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną
	III C	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
		grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesną 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 paneli ekspertów.

3.5 Metody syntezy danych

Wyniki badań (dane liczbowe: liczby pacjentów, odsetki pacjentów, średnie wartości, wartości odchylenia standardowego, współczynniki istotności statystycznej) prezentowano za pierwotnymi publikacjami. Tam, gdzie to było możliwe, brakujące wartości współczynników istotności statystycznej doliczono za pomocą dokładnego testu Fishera dla zmiennych dychotomicznych w programie StatsDirect. Brak ww. danych liczbowych w raporcie świadczy o braku takich danych w publikacji źródłowej i braku możliwości ich wyliczenia przez autorów przeglądu systematycznego.

W sytuacji, gdy dany punkt końcowy był oceniany w więcej niż jednym badaniu klinicznym, przeprowadzono metaanalizę skuteczności lub bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynybem zgodnie z zaleceniami QUOROM.² Wykorzystywano program RevMan wersja 5.0.21.³

W odniesieniu do zmiennych dychotomicznych obliczano ryzyko względne (*relative risk*, *RR*) oraz różnicę ryzyka (ang. *risk difference*, *RD*).

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. Dla badań o bardzo dużej heterogeniczności metaanalizy danych przedstawiano w aneksie do raportu w celach poglądowych.

Dodatkowe obliczenia statystyczne wykonywano za pomocą programu StatsDirect ver. 2.7.7.

4 WYNIKI

4.1 Wyniki przeglądu badań wtórnych

W wyniku systematycznego wyszukiwania opracowań wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem do dnia 22.09.2015 zidentyfikowano 10 publikacji, z czego 4 włączono do analizy. Dodatkowo w dniu 30.11.2015 zidentyfikowano jedną metaanalizę dotyczącą skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem, która także zakwalifikowano do analizy klinicznej. Wykaz odrzuconych publikacji wraz z powodem odrzucenia przedstawiono w aneksie 8.7.

Do analizy zakwalifikowano:

- dwie metaanalizy:
 - Mai 2015⁴ - identyfikacja dowodów na poparcie tezy, iż kombinacja inhibitorów BRAF i MEK jest najskuteczniejszą ukierunkowaną strategią terapeutyczną dla pacjentów z przerzutowym czerniakiem,
 - Abdel-Rahman 2015⁵ - porównanie skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej inhibitorów BRAF i MEK z monoterapią inhibitorem BRAF u pacjentów z zaawansowanym czerniakiem z mutacją BRAF,
- dwa przeglądy systematyczne:
 - Mackiewicz-Wysocka 2013⁶ - podsumowanie danych na temat nowych ukierunkowanych terapii w leczeniu przerzutowego czerniaka,
 - Culos 2013⁷ - ocena skuteczności i bezpieczeństwa ipilimumabu, wemurafenibu i leków w fazie badań klinicznych w leczeniu nieoperacyjnego czerniaka w stadium III lub IV oraz zdefiniowanie strategii wyboru pierwszej linii leczenia,
- jeden raport oceny technologii medycznych opublikowany przez kanadyjską agencję CADTH (ang. *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) - pCODR 2015⁸.

Opis, wyniki oraz wnioski z zakwalifikowanych opracowań wtórnych przedstawiono w Tab 4

Tab. 4. Zestawienie wyników i wniosków z odnalezionych opracowań wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem

Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Wnioski i wnioski
Metaanalizy i przeglądy systematyczne			
<p>Mai 2015⁴ <u>źródła finansowania:</u> National Natural Science Foundation of China</p>	<p>Cel: identyfikacja dowodów na poparcie tezy, iż kombinacja inhibitorów BRAF i MEK jest najskuteczniejszą skierowaną strategią terapeutyczną dla pacjentów z przerzutowym czerniakiem</p> <p>Synteza wyników: jakościowa i ilościowa (metaanaliza sieciowa)</p> <p>Przeszukane bazy (limit czasowy): PubMed, Cochrane Collaboration Central Register of Controlled Clinical Trials, Cochrane Systematic Reviews i rejestr badań klinicznych ClinicalTrials.gov (brak ograniczeń czasowych i językowych)</p>	<p>Populacja: pacjenci z przerzutowym czerniakiem</p> <p>Porównane interwencje: inhibitor BRAF + inhibitor MEK, inhibitor BRAF + chemioterapia, inhibitor MEK + chemioterapia, inhibitor BRAF, inhibitor MEK, chemioterapia</p> <p>Punkty końcowe: PFS, DRR, OS</p> <p>Metodyka badań: RCT</p>	<p>Włączone badania: 16 badań RCT włączonych do metaanalizy (5976 pacjentów), w tym 3 badania z terapią skojarzoną dabrafenibem i trametynibem: Flaherty 2012¹⁰ i COMBI-D (Long 2014)¹⁴ (dabrafenib jako komparator), COMBI-V¹⁰ (vemurafenib jako komparator)</p> <p>Wyniki: Metaanaliza wykazała, iż przeżycie wolne od progresji było istotnie wydłużone u pacjentów leczonych terapią skojarzoną BRAFi + MEKi w porównaniu z monoterapią BRAFi (HR 0,58; 95% CI: 0,51; 0,67) i monoterapią MEKi (HR 0,29; 95% CI: 0,22; 0,37). Wykazano także przewagę terapii skojarzonej BRAFi i MEKi nad monoterapiami BRAFi i MEKi pod względem przeżycia całkowitego (HR 0,67; 95% CI: 0,56; 0,81 oraz HR 0,48; 95% CI: 0,36; 0,65) oraz całkowitego odsetka odpowiedzi (OR 2,0; 95% CI: 1,66; 2,44 oraz OR 20,66; 95% CI: 12,22; 35,47).</p> <p>Wnioski: Wyniki analizy wskazują, iż terapia skojarzona BRAFi i MEKi jest skuteczniejsza od monoterapii tyrai inhibitorami w leczeniu pacjentów z przerzutowym czerniakiem.</p>
<p>Abdel-Rahman 2015⁵ <u>źródła finansowania:</u> brak</p>	<p>Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej inhibitorami BRAF i MEK w porównaniu z monoterapią inhibitorem BRAF</p> <p>Synteza wyników: jakościowa i ilościowa</p> <p>Przeszukane bazy (limit czasowy): PubMed, Cochrane Library, Google scholar (1 sierpnia 2015, publikacje w języku angielskim), abstrakty z konferen-</p>	<p>Populacja: pacjenci z zaawansowanym czerniakiem z mutacją BRAF</p> <p>Porównane interwencje: terapia skojarzona inhibitorami BRAF i MEK, monoterapią inhibitorem BRAF</p> <p>Punkty końcowe: PFS, OS, DRR, zdarzenia niepożądane</p> <p>Metodyka badań: prospektywne badania kliniczne</p>	<p>Włączone badanie: 4 badania RCT (1775 pacjentów), w tym 3 badania z terapią skojarzoną dabrafenibem i trametynibem: COMBI-D, Flaherty 2012 (dabrafenib jako komparator), COMBI-V (vemurafenib jako komparator) oraz jedno badanie z terapią skojarzoną vemurafenibem i ko bimetynibem (vemurafenib jako komparator)</p> <p>Wyniki: Metaanaliza danych wykazała istotnie wyższą szansę uzyskania wyższego całkowitego odsetka odpowiedzi w grupie pacjentów leczonych terapią skojarzoną w porównaniu z monoterapią BRAFi (OR=1,35; 95% CI: 1,16; 1,58; p=0,0002). Wykazano także istotną przewagę terapii łączonej BRAFi i MEKi nad monoterapią BRAFi pod względem przeżycia wolnego od progresji oraz przeżycia całkowitego (odpowiednio HR=0,56; 95% CI: 0,49; 0,64; p<0,00001 oraz HR=0,70; 95% CI: 0,58; 0,84; p=0,0001).</p> <p>Metaanaliza danych dotyczących bezpieczeństwa wykazała większe ryzyko wystąpienia biegunki (ogółem), ciężkiej biegunki, zmniejszenia frakcji wyrzutowej, wysypki trądzikopodob-</p>

Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Wnioski i wnioski
	cji ASCO i ESMO		nej oraz gorączki w grupie pacjentów leczonych terapią skojarzoną w porównaniu z monoterapią. W grupie monoterapii stwierdzono natomiast większe ryzyko wystąpienia raka kolczystokomórkowego. Wnioski: Wyniki analizy wykazały iż terapia skojarzona inhibitorami BRAF i MEK jest skuteczniejsza w leczeniu zaawansowanego czerniaka z mutacją BRAF pod względem poprawy DRR, PPS i DS w porównaniu z monoterapią inhibitorem BRAF.
Mackiewicz-Wysocza 2013 ⁶ <u>źródła finansowania:</u> brak	Cel: podsumowanie danych na temat nowych ukierunkowanych terapii w leczeniu przerzutowego czerniaka Synteza wyników: jakościowa Przeszukane bazy (limit czasowy): Pub Med, EMBASE, abstracty z konferencji ASCO, ESMO, AACR	Populacja: pacjenci z zaawansowanym czerniakiem Porównane interwencje: nowe czynniki immunomodulujące oraz inhibitory kinaz Metodyka badań: badania kliniczne fazy II/III	Włączone badania: jedno badanie dabrafenu i trametynu (Flaherty 2012) Wyniki: W badaniu I/II fazy wykazano przewagę kombinacji dabrafenu i trametynu (150 mg BID + 1 mg/d oraz 150 mg BID + 2 mg/d) w porównaniu z monoterapią dabrafenu pod względem przeżycia wolnego od progresji oraz odpowiedzi na leczenie. Stosowanie dabrafenu i trametynu było związane z istotnie mniejszą częstością występowania raka kolczystokomórkowego skóry (2% i 7% odpowiednio dla terapii 150/1 i 150/2 vs 19% dla monoterapii dabrafenu). Stwierdzono większą częstość występowania gorączki u pacjentów leczonych terapią skojarzoną w porównaniu z monoterapią dabrafenu (69-71% vs 26%). Wnioski: Terapia skojarzona dabrafenu i trametynu jest obiecującą strategią dla pacjentów z czerniakiem z mutacją BRAF.
Culas 2013 ⁷ <u>źródła finansowania:</u> brak	Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa ipilimumab, wemurafenu i leków w fazie badań klinicznych w leczeniu nieoperacyjnego czerniaka w stadium III lub IV oraz zdefiniowanie strategii wyboru pierwszej linii leczenia Synteza wyników: jakościowa Przeszukane bazy (limit czasowy): Medline, baza International Pharmaceutical Abstracts (1970-listopad 2012)	Populacja: pacjenci z zaawansowanym czerniakiem Porównane interwencje: ipilimumab, wemurafenu, dabrafenu, trametynu Metodyka badań: publikacje pełnotekstowe i abstracty badań w języku angielskim, w których brało udział co najmniej 10 pacjentów	Włączone badania: jedno badanie dabrafenu i trametynu (Flaherty 2012) Wyniki: Dane z badania fazy I/II wykazały zwiększenie DRR i PPS w grupie terapii dabrafenu i trametynu w porównaniu do monoterapii dabrafenu. Połączenie leków charakteryzowało się łagodnym profilem toksyczności. Wnioski: Badania fazy III terapii skojarzonej inhibitorami BRAF/MEK są w toku.
Raport oceny technologii medycznych			
pCODR 2015 ⁸	Cel: ocena skuteczności i bezpie-	Populacja: pacjenci z niere-	Włączone badania: 2 badania III fazy: COMBI-V (dabrafenu + trametynu vs wemurafenu) i

*Terapia skojarzona dabrafenibem i trametynibem (Tafinlar® i Mekinist®) w leczeniu nieresekcyjnego
lub przerzutowego czerniaka z mutacją BRAF V600. Analiza kliniczna*

Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Wnioski i wnioski
	<p>czestota terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem u pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem z mutacją BRAF V600, którzy nie otrzymywali wcześniej terapii systemowej w leczeniu zaawansowanego czerniaka</p> <p>Synteza wyników: jakościowa i ilościowa</p> <p>Przeszukiwane bazy (limit czasowy): Medline (1946-2015), EMBASE (1980-2015), The Cochrane Central Register of Controlled Trials (lut 2015), Pub Med</p>	<p>selekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem z mutacją BRAF V600</p> <p>Porównane interwencje: dabrafenib + trametynib, dabrafenib, placebo, wermurafenib</p> <p>Punkty końcowe: DRR, OS, PFS, zdarzenia niepożądane, jakość życia</p> <p>Metodyka badań: RCT, badania III fazy</p>	<p>COMBI D (dabrafenib + trametynib vs dabrafenib + placebo)</p> <p>Wyniki: Zarówno w badaniu COMBI-D, jak i COMBI-V wykazano przewagę dabrafenibu i trametynibu nad komparatorami pod względem:</p> <ul style="list-style-type: none"> - przeżycia całkowitego (odpowiednio HR 0,71; 95% CI: 0,55; 0,92 oraz HR 0,69; 95% CI: 0,53; 0,89), - przeżycia wolnego od progresji (odpowiednio HR 0,67; 95% CI: 0,53; 0,84 oraz HR 0,56; 95% CI: 0,46; 0,69). <p>W obu badaniach określano jakość życia za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30 (wyniki opublikowane jedynie dla badania COMBI-D). W badaniu COMBI-D pacjenci z grupy terapii skojarzonej osiągnęli lepsze wyniki w 8, 16 i 24 tyg. pod względem ogólnej oceny stanu zdrowia/jakości życia niż pacjenci z grupy monoterapii dabrafenibem, a także istotnie lepsze wyniki w skali bólu we wszystkich punktach czasowych pomiaru.</p> <p>Częstość występowania zdarzeń niepożądanych 3 stopnia była podobna w obu ramionach badań COMBI-D i COMBI-V. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi w grupie terapii skojarzonej były: gorączka, zmęczenie, nudności, ból głowy, dreszcze, biegunka, bóle stawów. W obu badaniach częstość występowania raka kłoczystokomórkowego i raka gruczołowo-kalczystokomórkowego była niższa w grupie terapii skojarzonej w porównaniu z grupą monoterapii dabrafenibem (COMBI-D 2% vs 4%, COMBI-V 1% vs 17%).</p> <p>Wnioski: Panel ekspertów wskazuje na skuteczność i korzyść ze stosowania terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem u pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem z mutacją BRAF V600. Wnioski przedstawiono w oparciu o:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 2 poprawnie zaprojektowane RCT, w których wykazano przewagę terapii skojarzonej nad komparatorami pod względem OS i PFS, - akceptowalny, przewidywalny i możliwy do kontrolowania profil zdarzeń niepożądanych terapii skojarzonej, - istotne zmniejszenie częstości występowania raka kłoczystokomórkowego u pacjentów z grupy terapii skojarzonej w porównaniu do grupy monoterapii dabrafenibem.

4.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych

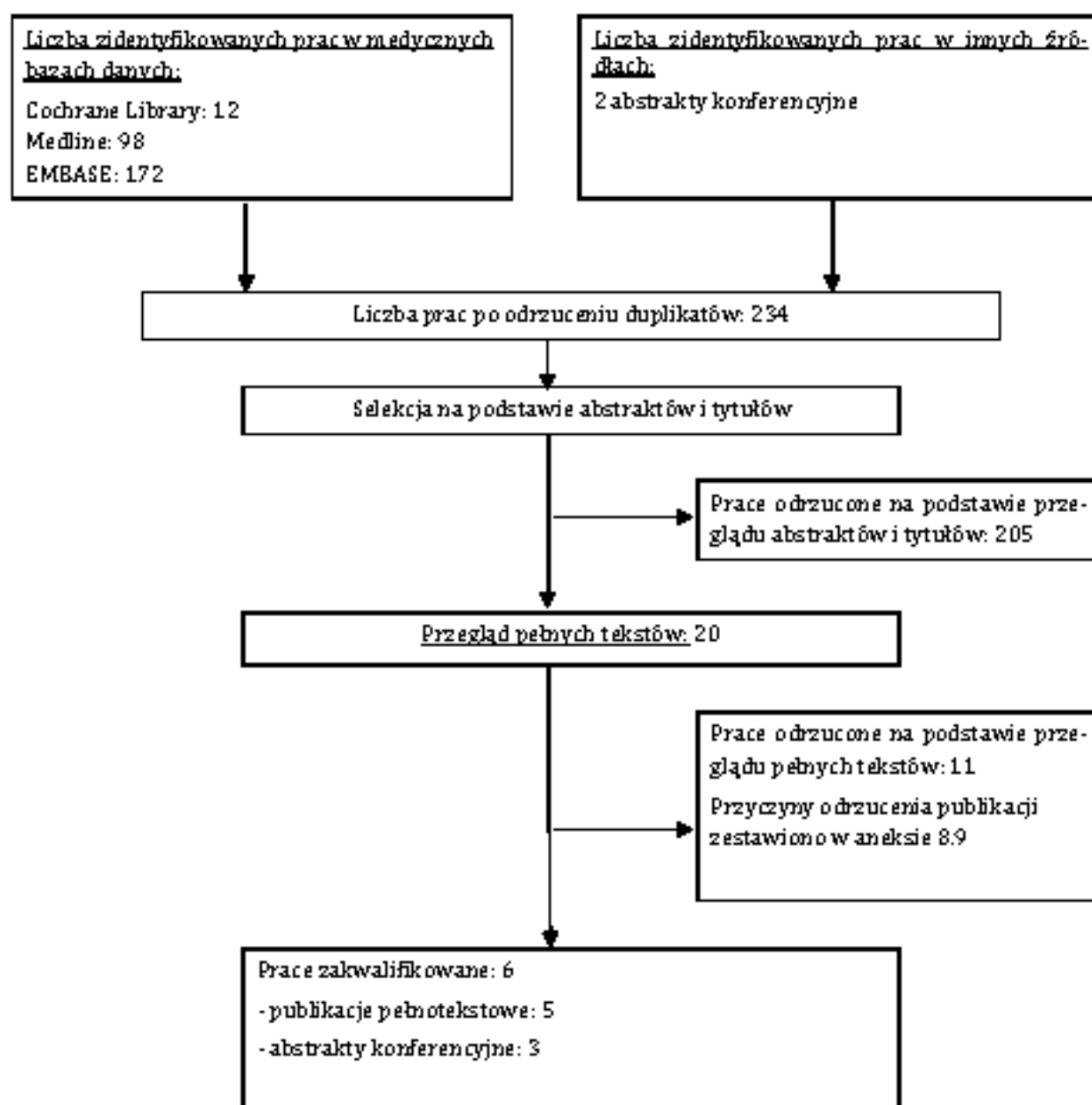
Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania badań pierwotnych terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w leczeniu nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka z mutacją BRAF V600E oceniono pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Wykluczano publikacje napisane w językach innych niż polski, angielski, francuski i niemiecki.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby (██████████). 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 (██████████).

Schemat kolejnych etapów wyszukiwania badań pierwotnych ilustruje Ryc. 1.

Do dnia 22.09.2015 zidentyfikowano i włączono do analizy klinicznej 3 randomizowane badania kliniczne (5 publikacji pełnotekstowych i 3 abstrakty konferencyjne): COMBI-D, COMBI-V i Flaherty 2012. Wykaz badań zakwalifikowanych do analizy przedstawiono w aneksie 8.8, natomiast badania niezakwalifikowane wraz z powodem odrzucenia przedstawiono w aneksie 8.9.

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametinibem w leczeniu nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka z mutacją BRAF V600 (diagram PRISMA⁹)



4.2.1 Metodologia badań włączonych do przeglądu systematycznego

Do przeglądu systematycznego włączono 3 randomizowane badania dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem u pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem z mutacją BRAF V600: COMBI-V, COMBI-D i Flaherty 2012.

Badanie COMBI-V, w którym komparatorem dla terapii skojarzonej dabrafenibem 150 mg/BID i trametynibem 2 mg/d był wemurafenib w dawce 960 mg/BID, zostało przeprowadzone metodą próby otwartej.

W badaniu COMBI-D, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, porównywano skuteczność i bezpieczeństwo terapii skojarzonej dabrafenibem 150 mg/BID i trametynibem 2 mg/d z monoterapią dabrafenibem 150 mg BID. Do obu badań kwalifikowano wcześniej nieleczonych pacjentów z nieresekcyjnym czerniakiem w stadium IIIC lub IV z mutacją BRAF V600E lub BRAF V600K.

Badanie Flaherty 2012 było badaniem klinicznym fazy 1/2, składającym się z czterech części:

- części A, której celem było potwierdzenie braku interakcji pomiędzy badanymi lekami,
- części B, które miała na celu zbadanie profilu bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem,
- części C (faza randomizowana badania), w której porównywano skuteczność terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w dwóch różnych schematach dawkowania (150/1: 150 mg BID + 1 mg/d i 150/2: 150 mg BID + 2 mg/d) z monoterapią dabrafenibem 150 mg BID,
- części D, w której dabrafenib podawany był w postaci kapsułek HPMC (w częściach A-C dabrafenib w postaci kapsułek żelatynowych, wyniki z części D zostały opublikowane jedynie w formie abstraktu konferencyjnego i nie zostały włączone do analizy - aneks 8 9).

Do badania Flaherty 2012 kwalifikowano pacjentów z przerzutowym czerniakiem z mutacją BRAF V600E lub BRAF V600K. Do analizy włączono jedynie pacjentów, którzy otrzymywali dabrafenib i trametynib w schemacie 150/2, gdyż taki schemat dawkowania zalecany jest w ChPL.

W badaniu COMBI-V zamiana leczenia była zakazana do momentu, kiedy niezależny zespół do spraw monitorowania danych zalecił wcześniejsze zatrzymanie badania w celu analizy wyników skuteczności. Protokół badania został zmieniony tak, aby umożliwić pacjentom z grupy wemurafenibu zmianę terapii na terapię skojarzoną dabrafenibem i trametynibem. W związku z wcześniejszym zatrzymaniem badania analiza wstępna została uznana za ostateczną analizę przeżycia całkowitego (opisane w rozdziale 4.2.4). W badaniu COMBI-D zamiana leczenia była zakazana także po analizie pierwszorzędownego

punktu końcowego w celu zachowania integralności drugorzędowe punktu końcowego (przeżycia całkowitego).

W badaniu Flaherty 2012 pacjenci z grupy monoterapii dabrafenibem, u których stwierdzono progresję choroby mogli przejść do grupy terapii skojarzonej 150/2

Szczegółową charakterystykę badań pierwotnych włączonych do analizy klinicznej przedstawiono w Tab. 5.

Tab. 5. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w leczeniu nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka z mutacją BRAF V600

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Odszetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n (%)	Metoda badania
COMB1-V 10, 11, 12, 13	wieloośrodkowe (193), międzynarodowe	704	mediana czasu obserwacji w analizie podstawowej: 11 m-cy w grupie DT, 10 m-cy w grupie V brak danych dot. mediany czasu obserwacji w zaktualizowanej analizie OS	wcześniej nieleczeni pacjenci z nieresekcyjnym czerniakiem w stadium IIIc lub IV z mutacją BRAF V600E lub BRAF V600K	dabrafenib 150 mg BID + trametynib 2 mg/d (352)	wemurafenib 960 mg BID (352)	16 z grupy DT (4,5%), 28 z grupy V (8%)	randomizowane badanie kontrolowane, przeprowadzone metodą próby otwartej, faza 3
COMB1-D 14, 15, 16, 17	wieloośrodkowe (113), międzynarodowe	423	mediana czasu obserwacji dla PFS (1-rzędowy punkt końcowy): 9 m-cy (0-16) mediana czasu obserwacji dla OS: 20 m-cy (0-30) w grupie DT, 16 m-cy (0-32) w grupie D	wcześniej nieleczeni pacjenci z nieresekcyjnym czerniakiem w stadium IIIc lub IV z mutacją BRAF V600E lub BRAF V600K	dabrafenib 150 mg BID + trametynib 2 mg/d (211)	dabrafenib 150 mg BID + placebo (212)	17 z grupy DT (8%), 10 z grupy D (5%)	randomizowane badanie kontrolowane, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, faza 3

*Terapia skojarzona dabrafenibem i trametynibem (Tafinlar® i Mekinist®) w leczeniu nieresekcyjnego
lub przerzutowego czerniaka z mutacją BRAF V600. Analiza kliniczna*

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n (%)	Metoda badania
Flaherty 2012 [8,19,20]	wieloośrodkowe (16)	247 (8 pacjentów w części A, 77 w części B, 162 w części C*)	mediana czasu obserwacji w części C: 14,1 m-ca	pacjenci z przerzutowym czerniakiem z mutacją BRAF V600E lub BRAF V600K	część C: dabrafenib 150 mg BID + trametynib 1 mg/d [150/1] (54) dabrafenib 150 mg BID + trametynib 2 mg/d [150/2] (54)	część C: dabrafenib 150 mg BID (54)	36 z części A, B i C badania (14,6%)	badanie kliniczne fazy 1/2 przeprowadzone metodą próby otwartej część C badania randomizowana (faza 2)

DT - dabrafenib + trametynib,

D - dabrafenib,

V - vemurafenib

*część A - potwierdzenie braku interakcji pomiędzy badanymi lekami, część B - zbadanie profilu bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem, część C - badanie randomizowane

4.2.2 Wiarygodność zakwalifikowanych badań

Jakość badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego, zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych, oceniono za pomocą metody zaproponowanej przez Jadad i wsp.. Brano pod uwagę opis procesu randomizacji, opis metod zaślepienia badania oraz opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania. Maksymalna możliwa do uzyskania nota sumaryczna wynosiła 5 punktów.

Wszystkie badania włączone do analizy były poprawnie zaprojektowanymi, kontrolowanymi próbami klinicznymi z randomizacją. Badanie COMBI-D uzyskało maksymalną ocenę w skali Jadad. Badania COMBI-V i Flaherty 2012 uzyskały odpowiednio 3 i 2 punkty w skali Jadad, a obniżone oceny wynikały z braku zaślepienia, a w przypadku badania Flaherty 2012 także z braku opisu pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania. W badaniu Flaherty 2012 dostępne były jedynie sumaryczne dane z części A, B i C badania odnośnie osób, które zrezygnowały lub zostały wykluczone z badania. Nie przedstawiono oddzielnych danych dla randomizowanej części C.

Wszystkie zakwalifikowane badania były badaniami typu superiority, a główną analizą skuteczności była analiza ITT.

Szczegółową ocenę wiarygodności badań przedstawiono w Tab 6.

Tab. 6. Ocena jakości badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w leczeniu nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka z mutacją BRAF V600; według skali Jadad oraz zdefiniowanych dodatkowych kryteriów

Badanie	Metoda randomizacji	Skala Jadad				Podobieństwo grup w momencie randomizacji	Podtyp badania wg Wytocznych AOTM	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora
		Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad					
COMBI-V	randomizacja centralna, z zastosowaniem systemu R&MDS oraz schematu wygenerowanego przez Departament Biostatystyki GSK	2	0	1	3	różnice w proporcjach płci pomiędzy grupami (59% mężczyzn w grupie DT vs 51% mężczyzn w grupie V)	IIA	superiority	ITT	GlaxoSmithKline
COMBI-D	randomizacja centralna, z zastosowaniem systemu R&MDS oraz schematu wygenerowanego przez Departament Biostatystyki GSK	2	2	1	5	tak	IIA	superiority	ITT	GlaxoSmithKline
Flaherty 2012 (część C)	schemat randomizacji wygenerowany przez Discovery Biometrics przy użyciu zwalidowanego oprogramowania wewnętrznego	2	0	0*	2	różnice w wieku pacjentów pomiędzy grupami (pacjenci z grupy DT 150/2 byli starsi niż pacjenci z grupy D, p=0,04)	IIA	superiority	ITT	GlaxoSmithKline

DT - dabrafenib + trametynib,

D - dabrafenib,

V - vemurafenib

*dostępne sumaryczne dane dla części A, B i C odnośnie liczby osób, które zrezygnowały z leczenia (36/305), jednak brak oddzielnych danych dla randomizowanej części badania (części C)

4.2.3 Opis populacji

Do badań COMBI-V i COMBI-D kwalifikowano wcześniej nieleczonych pacjentów z nie-resekcyjnym czerniakiem w stadium IIIc lub IV z mutacją BRAF V600E lub BRAF V600K. Natomiast w badaniu Flaherty 2012 uczestniczyli także pacjenci z przerzutowym czerniakiem z mutacją BRAF V600E lub BRAF V600K, którzy mogli wcześniej przyjmować nie więcej niż jeden schemat chemioterapii.

W badaniu Flaherty 2012 13% pacjentów z grupy dabrafenibu i trametynibu oraz 22% pacjentów z grupy monoterapii dabrafenibu leczonych było wcześniej w ramach chemioterapii (nie więcej niż 1 linia leczenia). Ponadto we wszystkich badaniach część pacjentów przyjmowała immunoterapię:

- 154 pacjentów (ok. 22%) w badaniu COMBI-V,
- 117 pacjentów (ok. 28%) w badaniu COMBI-D,
- 21 pacjentów (ok. 19%) z grup terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem 150/2 oraz monoterapii dabrafenibem w badaniu Flaherty 2012.

Immunoterapia w badaniu COMBI-V obejmowała: interferon- α , interferon- γ , interleukinę-2, GM-CSF, gangliozydy, imikwimod, ipilimumab i szczepionki przeciwnowotworowe będące w fazie badań.

Szczegółowe kryteria kwalifikacji i wykluczenia z badań dabrafenibu i trametynibu przedstawiono w Tab. 7, a charakterystykę pacjentów w Tab. 8.

Tab. 7. Porównanie kryteriów kwalifikacji i wykluczenia z poszczególnych badań klinicznych dotyczących terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
COMBI-V	<ul style="list-style-type: none"> - wiek \geq 18 lat; - stadium IIIc lub IV czerniaka z mutacją BRAF V600E lub V600K; - choroba mierzalna wg kryteriów RECIST 1.1²⁴; - status 0 lub 1 wg ECOG²⁵; 	<ul style="list-style-type: none"> - wcześniejsze stosowanie inhibitorów BRAF lub MEK; - wcześniejsza terapia systemowa w zaawansowanym lub przerzutowym czerniaku (dozwolona terapia systemowa w leczeniu uzupełniającym); - przerzuty do mózgu (z wyjątkiem pacjentów z brakiem wzrostu zmian chorobowych przez co najmniej 12 tyg.); - historia lub udowodnione ryzyko sercowo-naczyniowe;
COMBI-D	<ul style="list-style-type: none"> - wiek \geq 18 lat; - stadium IIIc lub IV czerniaka z mutacją BRAF V600E lub V600K; - choroba mierzalna wg kryteriów RECIST 1.1; - status 0 lub 1 wg ECOG²⁵; 	<ul style="list-style-type: none"> - wcześniejsze stosowanie inhibitorów BRAF lub MEK; - wcześniejsza terapia systemowa w zaawansowanym lub przerzutowym czerniaku (dozwolona terapia systemowa w leczeniu uzupełniającym); - przerzuty do mózgu (z wyjątkiem pacjentów stabilnych przez co najmniej 12 tyg.); - historia lub udowodnione ryzyko sercowo-naczyniowe;

Terapia skojarzona dabrafenibem i trametinibem (Tafinlar® i Mekinist®) w leczeniu nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka z mutacją BRAF V600. Analiza kliniczna

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Flaherty 2012	<ul style="list-style-type: none"> - wiek ≥ 18 lat; - przerzutowy czerniak z mutacją BRAF V600E lub V600K; - status 0 lub 1 wg ECOG* 	<ul style="list-style-type: none"> - przerzuty do mózgu (z wyjątkiem pacjentów stabilnych przez co najmniej 12 tyg.); - historia lub udowodnione ryzyko sercowo-naczyniowe; - więcej niż 1 wcześniejsza chemioterapia w zaawansowanym lub przerzutowym czerniaku (część C); - wcześniejsze stosowanie inhibitorów BRAF lub MEK (część C)

*stopnie sprawności w skali ECOG opisane w aneksie 8.10

Tab. 8. Porównanie charakterystyki pacjentów z badań włączonych do opracowania

Badanie	Interwencja	Mediana wieku (zakres), lata	Płeć męska, N (%)	Wcześniej stosowana immunoterapia, N (%)	Wcześniej stosowana chemioterapia, N (%)	ECOG, N (%)		Mutacja BRAF, N (%)		Stopień zaawansowania czerniaka, N (%)		Zakres przerzutów czerniaka, N (%)				LDH, N (%)		Choroba trzewna, N (%)†		Liczba miejsc chorobowych, N (%)‡	
						0	1	V600E	V600K	IVM1c	IIIc, IVM1a, IVM1b	M0	M1a	M1b	M1c	>ULN	≤ULN	Yes	No	<3	≥3
COMBI-V	DT	55 (18-91)	208 (59)	61 (17)*	-	248 (71)	102 (29)	312 (90)	34 (10)	221 (63)	130 (37)	14 (4)	55 (16)	61 (17)	221 (63)	118 (34)	233 (66)	278 (79)	73 (21)	177 (50)	174 (50)
	V	54 (18-88)	180 (51)	93 (26)*	-	248 (70)	104 (30)	317 (90)	34 (10)	208 (59)	143 (41)	26 (7)	50 (14)	67 (19)	208 (59)	114 (32)	238 (68)	271 (77)	81 (23)	201 (57)	151 (43)
COMBI-D	DT	55,0 (22-89)	111 (53)	56 (27)	-	155 (74)	55 (26)	179 (85)	32 (15)	142 (67)	69 (33)	5 (2)	19 (9)	45 (21)	142 (67)	77 (37)	133 (63)	165 (78)	46 (22)	109 (52)	101 (48)
	D	56,5 (22-86)	114 (54)	61 (29)	-	150 (71)	61 (29)	181 (85)	30 (14)	138 (65)	73 (34)	10 (5)	31 (15)	32 (15)	138 (65)	71 (34)	140 (66)	145 (68)	66 (31)	119 (56)	92 (44)
Flaherty 2012	DT	58 (27-79)	34 (63)	13 (24)	7 (13)	35 (65)	19 (35)	47 (87)	7 (13)	-	-	0	6 (11)	10 (19)	38 (70)	22 (41)	-	-	-	-	-
	D	50 (18-82)	29 (54)	8 (15)	12 (22)	34 (63)	20 (37)	45 (83)	9 (17)	-	-	1 (2)	11 (20)	5 (9)	37 (69)	27 (50)	-	-	-	-	-

*immunoterapia obejmuje: interferon-α, interferon-γ, interleukinę-2, GM-CSF, gangliozyny, imikwimod, ipilimumab, szczepionki przeciwnowotworowe będące w fazie badań;

†zdefiniowana jako przerzuty do narządów wewnętrznych miękkich, w tym płuc, serca i narządów układu trawiennego, wydalniczego, rozrodczego, krążenia, ale z wyłączeniem węzłów chłonnych;

‡kategoria ta odnosi się do liczby unikalnych miejsc, które zostały zidentyfikowane na podstawie kryteriów RECIST, a nie liczby przerzutów;

DT - dabrafenib + trametinib, D - dabrafenib, V - vemurafenib

4.2.4 Opis punktów końcowych

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu COMBI-V było przeżycie całkowite. Protokół badania zakładał przeprowadzenie analizy wstępnej dla pierwszorzędownego punktu końcowego, kiedy liczba zgonów wyniesie 70% liczby zaplanowanej dla analizy końcowej (202 z 288). Ze względu na opóźnienie badania liczba zdarzeń w momencie analizy wstępnej wyniosła 222. Zgodnie z protokołem próg skuteczności został dostosowany w oparciu o rzeczywistą liczbę zgonów w momencie wstępnej analizy. Na tej podstawie niezależny zespół do spraw monitorowania danych zalecił zatrzymanie badania wcześniej, a analiza wstępna została uznana za ostateczną analizę przeżycia całkowitego.

W badaniu COMBI-D pierwszorzędownym punktem końcowym było przeżycie wolne od progresji, dla którego nie przewidziano analizy wstępnej. Zaplanowano natomiast analizę wstępną przeżycia całkowitego w momencie analizy pierwszorzędownego punktu końcowego, a analizę końcową OS w momencie, gdy u 70% randomizowanych pacjentów zostanie stwierdzony zgon (lub nastąpi przerwanie obserwacji pacjenta).

W badaniu Flaherty 2012 pierwszorzędownymi punktami końcowymi były częstość występowania raka kolczystokomórkowego, przeżycie wolne od progresji, odsetek odpowiedzi, czas trwania odpowiedzi na leczenie i bezpieczeństwo.

Porównanie pierwszo- i drugorzędownych punktów końcowych badań włączonych do przeglądu systematycznego przedstawiono w Tab. 9.

Tab. 9. Porównanie punktów końcowych badań włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Pierwszorzędowne punkty końcowe	Drugorzędowne punkty końcowe
COMBI-V	<ul style="list-style-type: none"> - przeżycie całkowite (OS), zdefiniowane jako czas od momentu randomizacji do śmierci z jakiegokolwiek przyczyny 	<ul style="list-style-type: none"> - przeżycie wolne od progresji (PFS), zdefiniowane jako czas od randomizacji do potwierdzonej radiologicznie progresji choroby lub śmierci z jakiegokolwiek przyczyny, - całkowity odsetek odpowiedzi (ORR), zdefiniowany jako odsetek pacjentów z całkowitą lub częściową odpowiedzią na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1, - czas trwania odpowiedzi na leczenie, zdefiniowany jako czas od pierwszej odpowiedzi wg RECIST do progresji choroby, - bezpieczeństwo
COMBI-D	<ul style="list-style-type: none"> - przeżycie wolne od progresji (PFS), zdefiniowane jako czas od randomizacji do potwierdzonej radiologicznie progresji choroby lub śmierci z jakiegokolwiek przyczyny 	<ul style="list-style-type: none"> - przeżycie całkowite (OS), zdefiniowane jako czas od momentu randomizacji do śmierci z jakiegokolwiek przyczyny, - całkowity odsetek odpowiedzi (ORR), zdefiniowany jako odsetek pacjentów z całkowitą lub częściową odpowiedzią na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1, - czas trwania odpowiedzi na leczenie, zdefi-

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
		niawany jako czas od pierwszej odpowiedzi wg RECIST do progresji choroby, - HRQoL, - bezpieczeństwo, - farmakokinetyka
Flaherty 2012 (część C)	<ul style="list-style-type: none"> - częstość występowania raka karczynki śródniowej, - przeżycie wolne od progresji (PFS), - odsetek odpowiedzi, - czas trwania odpowiedzi na leczenie, - bezpieczeństwo 	<ul style="list-style-type: none"> - farmakokinetyka, - przeżycie całkowite (OS)

4.2.5 Skuteczność

Skuteczność terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w leczeniu pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem z mutacją BRAF V600 oceniano w trzech badaniach RCT: COMBI-D i Flaherty 2012, w których porównanie stanowiła monoterapia dabrafenibem oraz COMBI-V, w którym komparatorem dla terapii skojarzonej był wemurafenib. Wyniki badania COMBI-D opisano w 3 publikacjach: Long 2014 (mediana czasu obserwacji 9 miesięcy), Long 2015 (mediana czasu obserwacji dla grupy DT 20 miesięcy, a dla grupy komparatora 16 miesięcy) oraz Schadendorf 2015 (wyniki dotyczące jakości życia związanej ze zdrowiem). Do analizy włączono abstrakt konferencyjny Flaherty 2014, w którym raportowano zaktualizowane wyniki dotyczące przeżycia całkowitego pacjentów z badania Flaherty 2012. Wyniki badania COMBI-V opisano w jednej publikacji pełnotekstowej Robert 2015, dodatkowo do analizy włączono dwa abstrakty konferencyjne przedstawiające zaktualizowane wyniki dotyczące przeżycia całkowitego oraz jakości życia z związanej ze zdrowiem.

W badaniach, w których komparatorem dla terapii skojarzonej był dabrafenib wzięto łącznie udział 585 chorych, a w badaniu z wemurafenibem - 704 chorych.

W niniejszej analizie przedstawiono wyniki porównania skuteczności terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem z monoterapią dabrafenibem (oznaczone dalej DT vs D) oraz terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem z monoterapią wemurafenibem (oznaczone dalej DT vs V). Ze względu na podobny mechanizm działania wemurafenibu i dabrafenibu oraz przynależność do tej samej grupy farmakoterapeutycznej, w miarę dostępności danych, wykonano także metaanalizy porównujące terapię łączną dabrafenibem i trametynibem z potężonymi wynikami monoterapii wemurafenibem lub dabrafenibem (oznaczone dalej DT vs D/V).

4.2.5.1 Przeżycie całkowite (OS)

COMBI-D

W badaniu COMBI-D zaplanowano analizę wstępną przeżycia całkowitego w momencie analizy pierwszorzędowego punktu końcowego (wyniki opublikowane w Long 2014), a analizę końcową OS w momencie, gdy u 70% randomizowanych pacjentów zostanie stwierdzony zgon lub nastąpi przerwanie obserwacji pacjenta (wyniki w Long 2015).

Mediana czasu obserwacji w chwili analizy wstępnej wynosiła 9 miesięcy. Mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta w żadnej z badanych grup. Stwierdzono redukcję ryzyka zgonu o 37% u pacjentów leczonych dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z pacjentami z grupy monoterapii (Tab. 10). Analiza OS w zależności od poziomu LDH wykazała większą korzyść z leczenia terapią skojarzoną u pacjentów z podwyższonym poziomem LDH niż u pacjentów z poziomem LDH w normie (odpowiednio HR=0,48; 95% CI: 0,29; 0,80 i HR=0,85; 95% CI: 0,44; 1,66; Tab. 11).

Mediana czasu obserwacji w chwili analizy końcowej wynosiła 20 miesięcy dla pacjentów z grupy dabrafenibu i trametynibu oraz 16 miesięcy dla chorych z grupy monoterapii dabrafenibem. Zaobserwowano redukcję ryzyka zgonu o 29% u pacjentów w leczonych DT w porównaniu do pacjentów przyjmujących dabrafenib (HR=0,71; 95% CI: 0,55; 0,92; p=0,0107; Tab. 10). Mediana czasu przeżycia całkowitego była wyższa w grupie terapii skojarzonej niż w grupie dabrafenibu i wynosiła odpowiednio 25,1 miesiąca (95% CI: 19,2; NR) oraz 18,7 miesiąca (95% CI: 15,2; 23,7; Tab. 10).

Analiza jednorocznego i dwuletniego przeżycia całkowitego wskazała na przewagę terapii skojarzonej nad monoterapią. Współczynnik przeżycia po 12 miesiącach wynosił 74% (95% CI: 67; 79) u pacjentów przyjmujących terapię skojarzoną i 68% (95% CI: 61; 74) u pacjentów leczonych dabrafenibem, natomiast po 2 latach analogicznie 51% (95% CI: 44; 58) i 42% (95% CI: 35; 49).

Również analiza OS w subgroupach wskazała na przewagę terapii dabrafenibem i trametynibem nad monoterapią dabrafenibem (Ryc. 2).

Flaherty 2012

W badaniu Flaherty 2012 przeżycie całkowite było drugorzędowym punktem końcowym, który był oceniano w momencie analizy pierwszorzędowego punktu końcowego (PFS). W chwili tej analizy (mediana czasu obserwacji 14,1 miesiąca) nie osiągnięto mediany przeżycia całkowitego dla żadnej z badanych grup, a iloraz ryzyka (HR) nie osiągnął istotności statystycznej.

W formie abstraktu konferencyjnego opublikowano zaktualizowane wyniki OS po 24 miesiącach obserwacji (Flaherty 2014¹⁹). Mediana przeżycia całkowitego dla pacjentów leczonych dabrafenibem i trametynibem wynosiła 23,8 miesiąca (95% CI: 17,5; NR), a dla pacjentów z grupy dabrafenibu 20,2 miesiąca (95% CI: 14,5; 25,9). Współczynnik przeżycia całkowitego po 12 miesiącach wynosił 80% w grupie DT i 70% w grupie monoterapii, a po 18 miesiącach odpowiednio 63% i 56%. Nie stwierdzono istotnej różnicy w ryzyku zgonu pomiędzy badanymi grupami (HR=0,73; 95% CI: 0,43; 1,24; p=0,2436; Tab. 10). Należy wziąć jednak pod uwagę, iż wartości OS w grupie monoterapii dabrafenibu była zaburzona przez zmianę terapii części pacjentów i przejście do grupy terapii skojarzonej. W momencie tej analizy 45 pacjentów (83%) przeszło na terapię dabrafenibem i trametynibem.

Tab. 10 Porównanie skuteczności terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem z dabrafenibem: przeżycie całkowite (OS)

Badanie	Dabrafenib + trametynib			Mediana OS, m-ce (95%CI)	Dabrafenib			Mediana OS, m-ce (95%CI)	p	HR (95%CI) p
	n	N	%		n	N	%			
COMBI-D (Long 2014)	40	211	19	NR	55	212	26	NR	0,103	0,63 (0,42; 0,94) p=0,02

Terapia skojarzona dabrafenibem i trametynibem (Tafinlar® i Mekinist®) w leczeniu nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka z mutacją BRAF V600. Analiza kliniczna

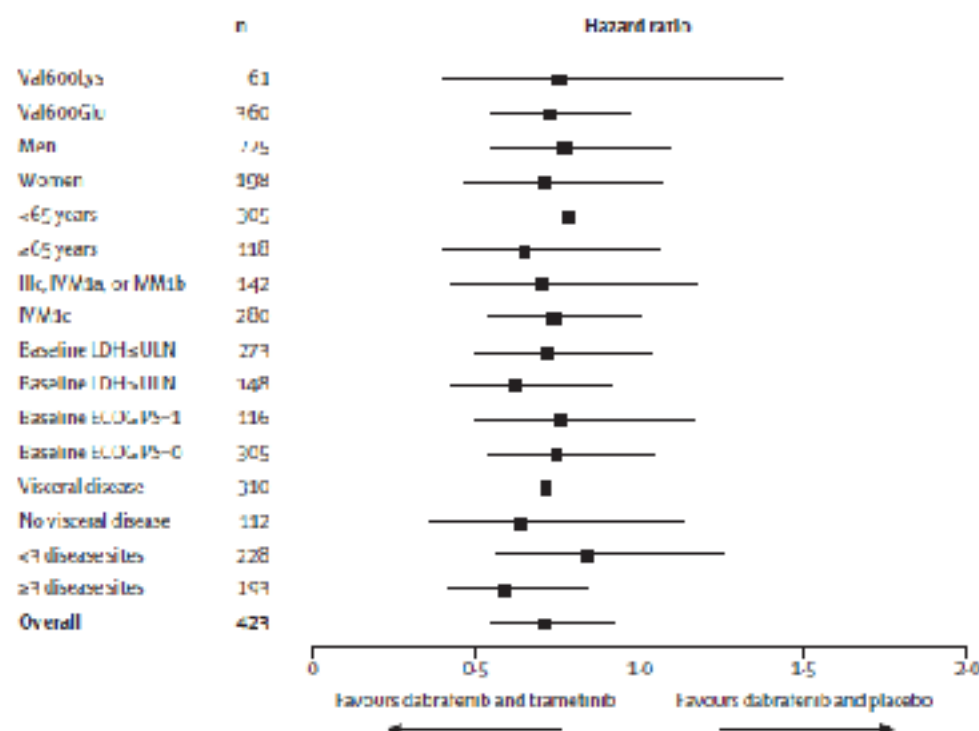
Badanie	Dabrafenib + trametynib			Mediana OS, m-ce	Dabrafenib			Mediana OS, m-ce	p	HR (95%CI)
	n	N	%		n	N	%			
COMBI-D (Long 2015)	99	211	47	25,1 (19,2; NR)	123	212	58	18,7 (15,2; 23,7)	0,022	0,71 (0,55; 0,92) p=0,0107
Flaherty 2012	14	54	26	NR	19	54	35	NR	0,404	0,67 (0,34; 1,34) p=0,259
Flaherty 2014*	25	54	46	23,8 (17,5; NR)	31	54	57	20,2 (14,5; 25,9)	0,336	0,73 (0,43; 1,24) p=0,2436

*abstrakt konferencyjny z wynikami dla badania Flaherty 2012

Tab. 11 Porównanie skuteczności terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem z dabrafenibem: przeżycie całkowite w zależności od poziomu LDH (COMBI-D, Long 2014)

Populacja	Dabrafenib + trametynib			Mediana OS, m-ce (95%CI)	Dabrafenib			Mediana OS, m-ce (95%CI)	p	HR (95%CI) p
	n	N	%		n	N	%			
podwyższony poziom LDH	24	77	31	13,7	36	71	51	8,9	0,019	0,48 (0,29; 0,80)
poziom LDH w normie	16	133	12	NR	19	140	14	NR	0,721	0,85 (0,44; 1,66)

Ryc. 2 Porównanie skuteczności terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem z dabrafenibem: przeżycie całkowite – analiza subgrup (COMBI-D, Long 2015)



COMBI-V

Przeżycie całkowite było pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu COMBI-V i zostało określone na podstawie analizy wstępnej po wystąpieniu 222 zgonów. W momencie analizy wstępnej stwierdzono 100 zgonów w grupie terapii skojarzonej i 122 zgony w grupie wemurafenibu.

Analiza przeżycia wykazała redukcję ryzyka zgonu o 31% wśród pacjentów z nieresekcyjnym czerniakiem w stadium IIIC lub IV z mutacją BRAF V600E/V600K leczonych terapią skojarzoną dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z wemurafenibem (HR=0,69; 95% CI: 0,53; 0,89; p=0,005; Tab. 12}. Mediana przeżycia całkowitego dla terapii skojarzonej nie została osiągnięta, natomiast dla terapii wemurafenibem wynosiła 17,2 miesiąca.

W formie abstraktu konferencyjnego opublikowano zaktualizowane wyniki dotyczące OS.¹² Mediana przeżycia całkowitego dla terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem wynosiła 25,6 miesiąca, a dla terapii wemurafenibem 18 miesięcy. Stwierdzono redukcję ryzyka zgonu o 34% wśród pacjentów leczonych dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z wemurafenibem (HR=0,66; 95% CI: 0,53; 0,81; p<0,001}.

Całkowity współczynnik przeżycia po 12 miesiącach wynosił 72% (95% CI: 67; 77) u pacjentów przyjmujących terapię skojarzoną oraz 65% (95% CI: 59; 70) u pacjentów leczonych wemurafenibem.

W badaniu COMBI-V przeprowadzono analizy subgrup według typu mutacji BRAF, płci, wieku, poziomu LDH, czy statusu ECOG, jednak nie miały one wystarczającej mocy statystycznej, aby wykazać istotną różnicę pomiędzy grupami. Wszystkie analizy wskazywały na przewagę terapii skojarzonej nad wemurafenibem, z wyjątkiem subgrupy pacjentów ze statusem ECOG 1 (HR=1,03; Ryc. 3).

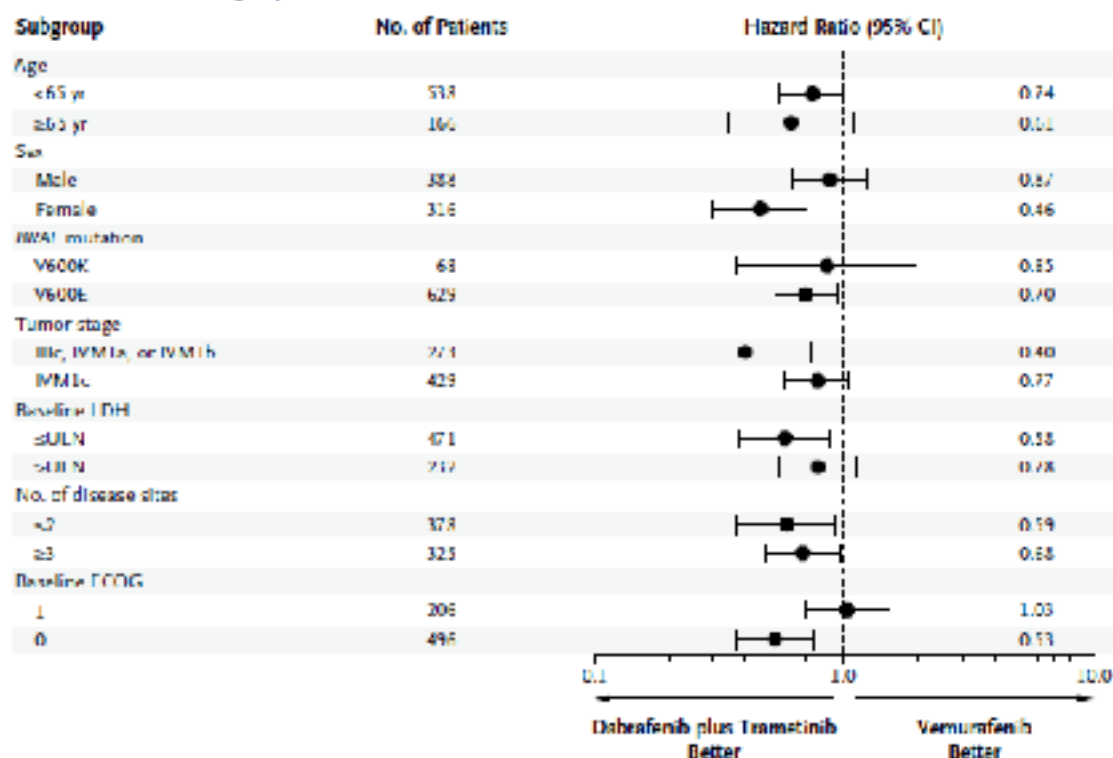
Tab. 12 Porównanie skuteczności terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem z wemurafenibem: przeżycie całkowite

Badanie	Dabrafenib + trametynib			Mediana OS, m-ce	Wemurafenib			Mediana OS, m-ce	p	HR (95%CI) p
	n	N	%		n	N	%			
COMBI-V	100	352	28	NR	122	352	35	17,2	0,074	0,69 (0,53; 0,89) p=0,005
COMBI-V (Updated OS)*	bd.	352	bd.	25,6	bd.	352	bd.	18	-	0,66 (0,53; 0,81) p<0,001

*abstrakt konferencyjny z wynikami badania COMBI-V

Ryc. 3 Porównanie skuteczności terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem z wemurafenibem: przeżycie całkowite - analiza subgrup (COMBI-V)

B Overall Survival in Subgroups



4.2.5.2 Przeżycie wolne od progresji (PFS)

COMBI-D

Przeżycie wolne od progresji było pierwszorzędnym punktem końcowym w badaniu COMBI-D. W momencie analizy PFS (zgodnej z protokołem badania - po wystąpieniu 193 zdarzeń) mediana czasu obserwacji wynosiła 9 miesięcy. Mediana przeżycia wolnego od progresji w grupie dabrafenibu i trametynibu wynosiła 9,3 miesiąca, a w grupie dabrafenibu 8,8 miesiąca. Ryzyko progresji choroby było mniejsze o 25% w grupie terapii skojarzonej w porównaniu z monoterapią (HR=0,75; 95% CI: 0,57; 0,99; p=0,03; Tab. 13). Również analiza subgrup wykazała przewagę dabrafenibu i trametynibu nad monoterapią (z wyjątkiem grupy pacjentów powyżej 65 roku życia; Ryc. 4).

Analiza PFS w zależności od poziomu LDH wykazała mniejszą częstość wystąpienia zdarzeń związanych z progresją w grupie pacjentów o poziomie LDH w normie (40% w grupie DT i 43% w grupie D u pacjentów z poziomem LDH w normie vs 64% w grupie DT i 69% w grupie D u pacjentów z podwyższonym poziomem LDH; Tab. 14).

Analiza PFS po dłuższym czasie obserwacji (mediana 20 miesięcy w grupie DT i 16 miesięcy w grupie D) wykazała iż ryzyko progresji choroby w grupie terapii skojarzonej było mniejsze o 33% w porównaniu do grupy leczonej dabrafenibem (HR=0,67; 95% CI: 0,53; 0,84; p=0,0004; Tab. 13). Mediana PFS wyniosła odpowiednio 11 miesięcy (95%

CI: 8,0; 13,9) i 8,8 miesiąca (95% CI: 5,9; 9,3). Analiza subgrup wykazała przewagę dabrafenibu i trametynybu nad monoterapią we wszystkich grupach (Ryc. 5).

Flaherty 2012

W momencie analizy przeżycia wolnego od progresji mediana czasu obserwacji wynosiła 14,1 miesiąca. Mediana PFS w grupie leczonych dabrafenibem i trametynybem wynosiła 9,4 miesiąca (95% CI: 8,6; 16,7), a w grupie monoterapii dabrafenibem 5,8 miesiąca (95% CI: 4,6; 7,4). Ryzyko związane z progresją choroby było mniejsze o 61% w grupie terapii skojarzonej w porównaniu z terapią dabrafenibem (HR=0,39; 95% CI: 0,25; 0,62; $p<0,001$; Tab. 13). Poprawa przeżycia wolnego od progresji w ocenie niezależnej komisji była mniejsza (HR=0,55; 95% CI: 0,33; 0,93; $p=0,02$). Różnica ta wynikała z nierówności w cenzurowaniu, szczególnie w przypadkach, gdy w ośrodku zostały wykryte nowe zmiany chorobowe, które w ocenie centralnej nie były uważane za definitywne potwierdzenie progresji.

Analiza subgrup również wskazała na przewagę terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynybem nad monoterapią dabrafenibem pod względem przeżycia całkowitego we wszystkich analizowanych subgrupach (Ryc. 6).

Tab. 13 Porównanie skuteczności terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynybem z dabrafenibem: przeżycie wolne od progresji

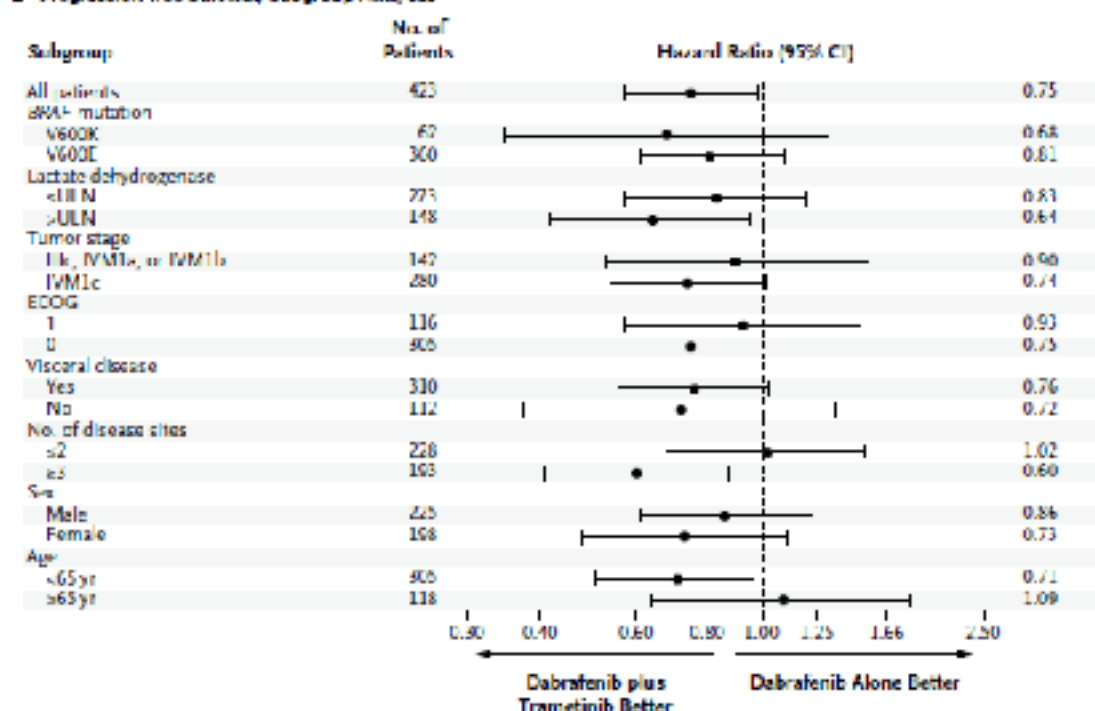
Badanie	Dabrafenib + trametynyb			Mediana PFS, m-ce (95%CI)	Dabrafenib			Mediana PFS, m-ce (95%CI)	p	HR (95%CI) p
	n	N	%		n	N	%			
COMBI-D (Long 2014)	bd.	211	bd.	9,3	bd.	212	bd.	8,8	-	0,75 (0,57; 0,99) $p=0,03$
COMBI-D (Long 2015)	133	211	66	11,0 (8,0; 13,9)	162	212	76	8,8 (5,9; 9,3)	0,03	0,67 (0,53; 0,84) $p=0,0004$
Flaherty 2012	bd.	54	bd.	9,4 (8,6; 16,7)	bd.	54	bd.	5,8 (4,6; 7,4)	-	0,39 (0,25; 0,62) $p<0,001$

Tab. 14 Porównanie skuteczności terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynybem z dabrafenibem: przeżycie wolne od progresji w zależności od poziomu LDH (COMBI-D, Long 2014)

Populacja	Dabrafenib + trametynyb			Mediana PFS, m-ce (95%CI)	Dabrafenib			Mediana PFS, m-ce (95%CI)	p	HR (95%CI) p
	n	N	%		n	N	%			
podwyższony poziom LDH	49	77	64	7,1	49	71	69	3,8	0,602	0,64 (0,42; 0,95)
poziom LDH w normie	53	133	40	11	60	140	43	10,9	0,625	0,83 (0,57; 1,20)

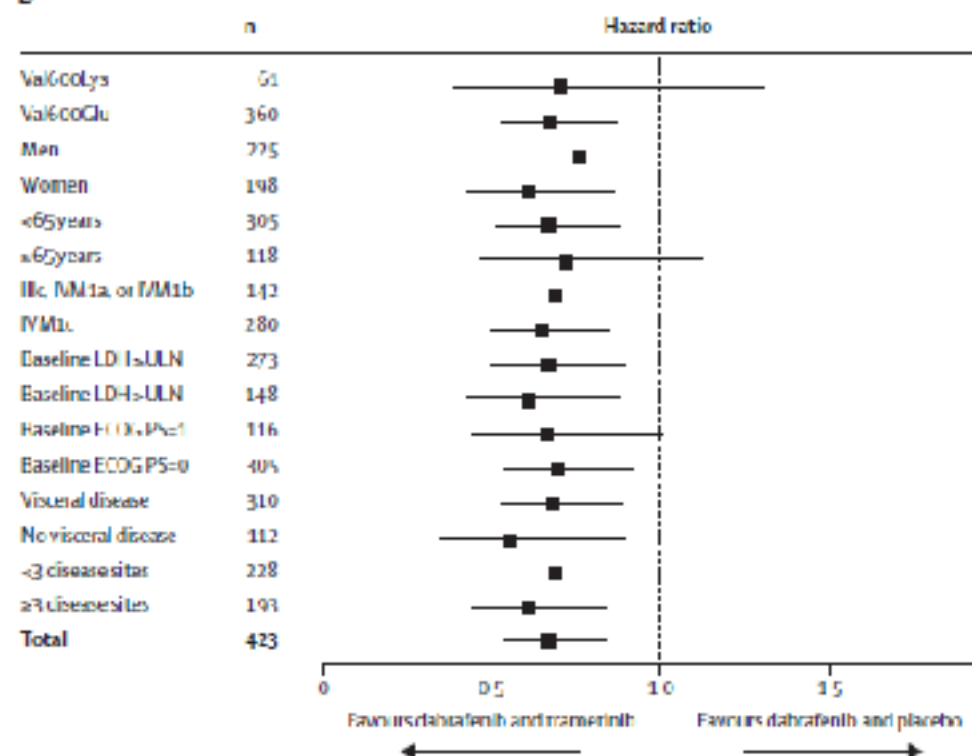
Ryc. 4 Porównanie skuteczności terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem z dabrafenibem: przeżycie wolne od progresji – analiza subgroup (COMBI-D, Long 2014)

B Progression-free Survival, Subgroup Analyses



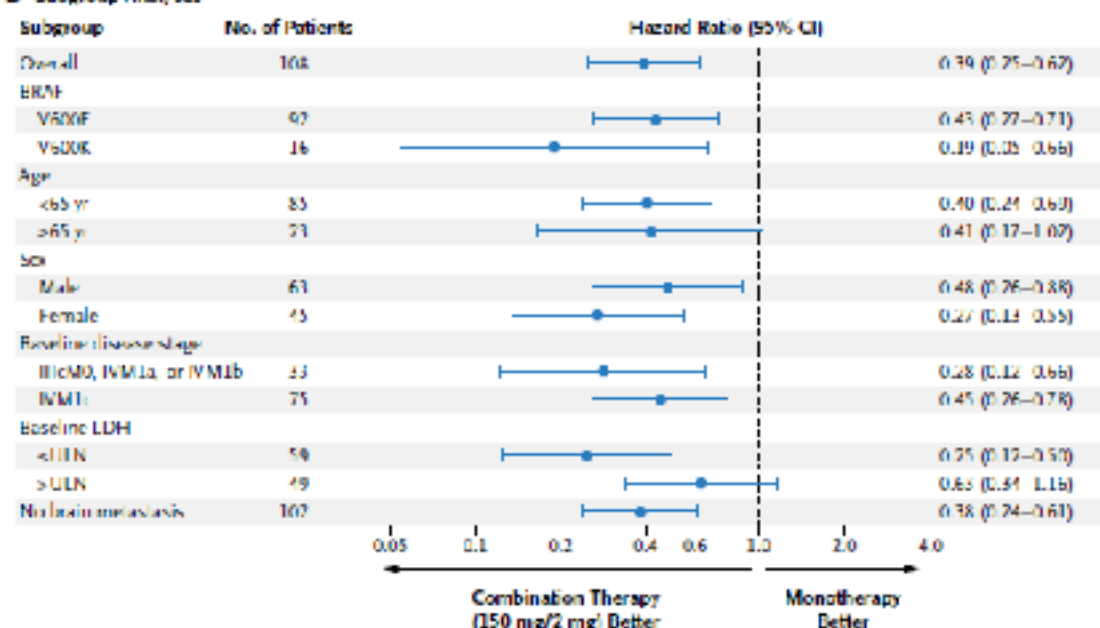
Ryc. 5 Porównanie skuteczności terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem z dabrafenibem: przeżycie wolne od progresji – analiza subgroup (COMBI-D, Long 2015)

B



Ryc. 6 Porównanie skuteczności terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynybem z dabrafenibem: przeżycie wolne od progresji – analiza subgroup (Flaherty 2012)

B Subgroup Analysis



COMBI-V

W analizie podstawowej mediana przeżycia wolnego od progresji była dłuższa w grupie pacjentów leczonych terapią dabrafenibem i trametynybem w porównaniu z pacjentami z grupy wemurafenibu (11,4 miesiąca vs 7,3 miesiąca). Uzyskane dane wykazały, że ryzyko związane z progresją choroby było istotnie niższe w grupie terapii skojarzonej w porównaniu z grupą otrzymującą wemurafenib (HR=0,56; 95% CI: 0,46; 0,69; p<0,001; Tab. 15).

W zaktualizowana analizie¹² mediana PFS dla pacjentów przyjmujących dabrafenib i trametynyb wynosiła 12,6 miesiąca, a dla pacjentów leczonych wemurafenibem 7,3 miesiąca. Stwierdzono, iż ryzyko związane z progresją było z namiennie niższe w grupie dabrafenibu i trametynybu w porównaniu z wemurafenibem (HR=0,61; 95% CI: 0,51; 0,73; p<0,001; Tab. 15).

Analiza w subgroupach wykazała przewagę dabrafenibu i trametynybu nad wemurafenibem pod względem mniejszego ryzyka progresji choroby we wszystkich subgroupach (Ryc. 7).

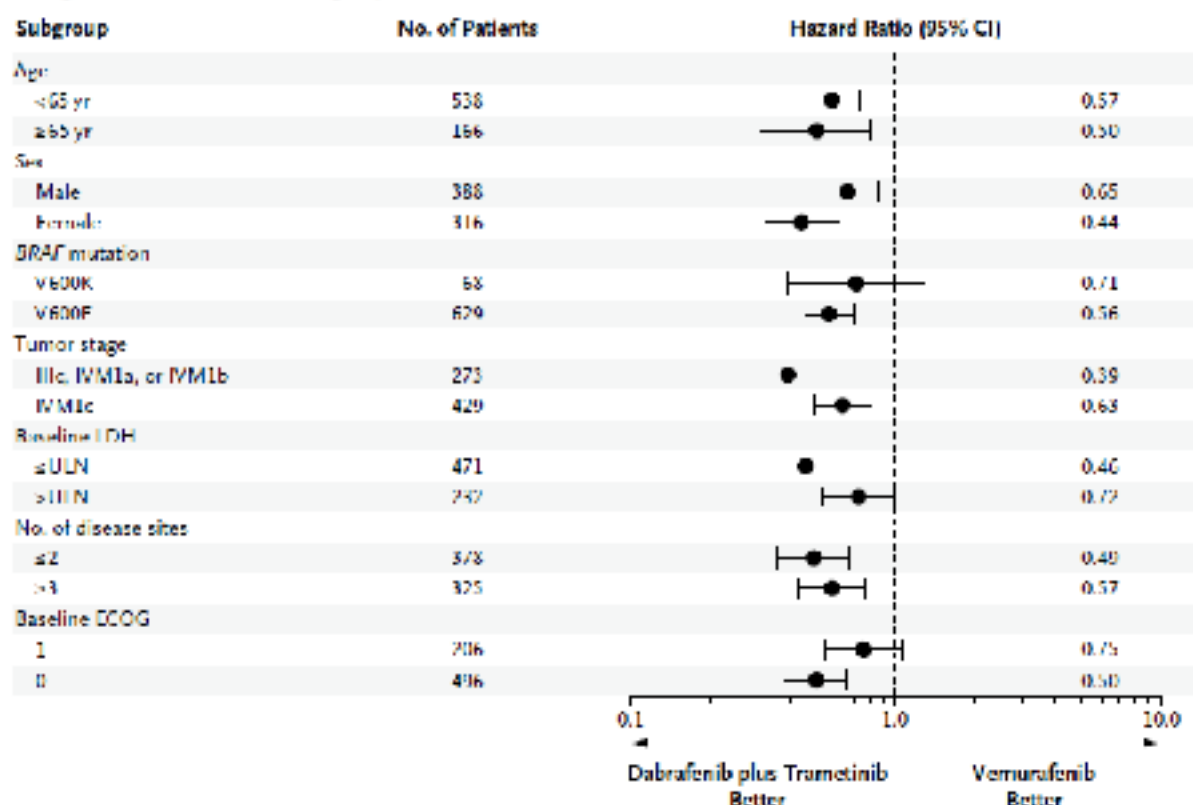
Tab. 15 Porównanie skuteczności terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem z wemurafenibem: przeżycie wolne od progresji

Badanie	Dabrafenib + trametynib			Mediana PFS, m-ce	Wemurafenib			Mediana PFS, m-ce	p	HR (95%CI) p
	n	N	%		n	N	%			
COMBI-V	bd.	352	bd.	11,4	bd.	352	bd.	7,3	-	0,56 (0,46; 0,69) p<0,001
COMBI-V (Updated OS)	bd.	352	bd.	12,6	bd.	352	bd.	7,3	-	0,61 (0,51; 0,73) p<0,001

*abstrakt konferencyjny z wynikami badania COMBI-V

Ryc. 7 Porównanie skuteczności terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem z wemurafenibem: przeżycie wolne od progresji - analiza subgrup (COMBI-V)

B Progression-free Survival in Subgroups



4.2.5.3 Odpowiedź na leczenie

Odpowiedź na leczenie pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem z mutacją BRAF V600 analizowano w badaniach COMBI-D, Flaherty 2012 i COMBI-V. W badaniu COMBI-D wyniki dotyczące odpowiedzi na leczenie raportowano dwukrotnie: w momencie gdy mediana czasu obserwacji wynosiła 9 miesięcy (Long 2014) oraz gdy mediana czasu obserwacji wyniosła 20 miesięcy w grupie dabrafenibu i trametynibu i 16 miesięcy w grupie monoterapii dabrafenibem (Long 2015). Do metaanaliz wyników badań włączono wyniki z badania COMBI-D po krótszym czasie obserwacji, gdyż był on

bardziej zbliżony do czasu obserwacji w pozostałych badaniach. Dodatkowo oddzielnie przedstawiono odsetki odpowiedzi raportowane po dłuższym czasie obserwacji.

Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie w badaniach COMBI-D (Long 2015), Flaherty 2012 i COMBI-V była dłuższa w grupie dabrafenibu i trametynibu, niż w grupie komparatora (odpowiednio 12,9 m-ca vs 10,6 m-ca, 10,5 m-ca vs 5,6 m-ca i 13,8 m-ca vs 7,5 m-ca; Tab. 16). Jedynie dane z publikacji Long 2014 wskazywały na przewagę komparatora pod względem mediany czasu trwania odpowiedzi, jednak były one wysoce cenzurowane, ponieważ większość (60%) odpowiedzi była jeszcze w toku (nie odnotowano jeszcze progresji choroby).

Tab. 16 Porównanie skuteczności terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem z dabrafenibem/wemurafenibem: czas trwania odpowiedzi na leczenie

Badanie	Dabrafenib + trametynib			Mediana OS, m-ce (95%CI)	Komparator			Mediana OS, m-ce (95%CI)	p
	n	N	%		n	N	%		
COMBI-D (Long 2014)*	bd.	bd.	bd.	9,2	bd.	bd.	bd.	10,2	-
COMBI-D (Long 2015)	86	144	60	12,9 (9,4; 19,5)	79	113	70	10,6 (9,1; 13,8)	0,116
Flaherty 2012	bd.	54	bd.	10,5 (7,4; 14,9)	bd.	54	bd.	5,6 (4,5; 7,4)	-
COMBI-V	bd.	351	bd.	13,8 (11,0; NR)	bd.	350	bd.	7,5 (7,3; 9,3)	-

*dane wysoce cenzurowane, ponieważ większość odpowiedzi (60%) była jeszcze w toku

Całkowity odsetek odpowiedzi był wyższy w grupie terapii skojarzonej w porównaniu do grupy komparatora we wszystkich badaniach włączonych do analizy i wynosił:

- 67% (95% CI: 60; 73) vs 51% (95% CI: 45; 58) w badaniu COMBI-D,
- 76% (95% CI: 62; 86) vs 54% (95% CI: 40; 67) w badaniu Flaherty 2012,
- 64% (95% CI: 59,1; 69,4) vs 51% (95% CI: 46,1; 56,8) w badaniu COMBI-V (Tab. 17).

Odsetek odpowiedzi w zależności od rodzaju mutacji BRAF przedstawiono w Tab. 18.

Metaanaliza danych z badań COMBI-D, Flaherty 2012 i COMBI-V wskazała na istotnie większą szansę osiągnięcia odpowiedzi na leczenie wśród pacjentów leczonych dabrafenibem i trametynibem w porównaniu do pacjentów przyjmujących monoterapię dabrafenibem lub wemurafenibem (RR=1,28; 95% CI: 1,17; 1,41; $p<0,0001$; Ryc. 8). Także metaanalizy wyników ze wszystkich badań wykazały znamienne większe prawdopodobieństwo osiągnięcia całkowitej odpowiedzi (RR=1,48; 95% CI 1,05; 2,08; $p=0,02$; Ryc. 9) i częściowej odpowiedzi (RR=1,23; 95% CI: 1,10; 1,38; $p=0,0004$; Ryc. 10) wśród pa-

cyjnych z grupy DT w porównaniu do pacjentów z grupy dabrafenibu lub wemurafenibu.

W wyniku łącznej analizy danych z badań, w których komparatorem dla terapii skojarzonej był dabrafenib lub wemurafenib stwierdzono mniejsze ryzyko wystąpienia progresji choroby w grupie DT, niż u pacjentów leczonych dabrafenibem lub wemurafenibem (RR=0,59; 95% CI: 0,39; 0,87; p=0,009; Ryc. 12).

Tab. 17 Porównanie skuteczności terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem z dabrafenibem/wemurafenibem: odpowiedź na leczenie

Punkt końcowy	Badanie	Dabrafenib + trametynib			Komparator			p	DT vs D		DT vs V		DT vs D/V	
		n	N	% (95%CI)	n	N	% (95%CI)		RR (95%CI)	RD (95%CI)	RR (95%CI)	RD (95%CI)	RR (95%CI)	RD (95%CI)
ORR	COMBI-D (Long 2015)	144	210	69 (62; 75)	112	210	53 (46; 60)	0,001	1,29 (1,10; 1,50) p=0,002	0,15 (0,06; 0,24) p=0,001	-	-	-	-
	COMBI-D (Long 2014)	140	210	67 (60; 73)	108	210	51 (45; 58)	0,001	1,32 (1,15; 1,52)	0,17 (0,08; 0,25)	-	-	-	-
	Flaherty 2012	41	54	76 (62; 86)	29	54	54 (40; 67)	0,026	p=0,0001	p<0,0001	-	-	1,28 (1,17; 1,41) p<0,0001	0,015 (0,09; 0,20) p<0,0001
	COMBI-V	226	351	64 (59,1; 69,4)	180	350	51 (46,1; 56,8)	0,001	-	-	1,25 (1,10; 1,42) p=0,0006	0,13 (0,06; 0,20) p=0,0005	-	-
odpowiedź całkowita	COMBI-D (Long 2015)	33	210	16	28	210	13	0,58	1,18 (0,74; 1,88) p=0,49	-	-	-	-	-
	COMBI-D (Long 2014)	22	210	10	18	210	9	0,618	1,17 (0,69; 1,99)	-	-	-	-	-
	Flaherty 2012	5	54	9	5	54	9	0,437	p=0,55	-	-	-	1,48 (1,05; 2,08) p=0,02	0,04 (0,01; 0,07) p=0,02
	COMBI-V	47	351	13	27	350	8	0,019	-	-	1,74 (1,11; 1,72) p=0,02	0,06 (0,01; 0,10) p=0,01	-	-
odpowiedź częściowa	COMBI-D (Long 2015)	111	210	53	84	210	40	<0,001	1,32 (1,07; 1,63) p=0,009	0,13 (0,03; 0,22) p=0,008	-	-	-	-
	COMBI-D (Long 2014)	118	210	56	90	210	43	0,006	1,32 (1,11; 1,56)	0,14 (0,06; 0,22)	-	-	-	-
	Flaherty 2012	36	54	67	27	54	50	0,118	p=0,001	p=0,001	-	-	1,23 (1,10; 1,38) p=0,0004	0,10 (0,05; 0,160) p=0,0003
	COMBI-V	179	351	51	153	350	44	0,053	-	-	1,17 (1,00; 1,36) p=0,05	-	-	-

Terapia skojarzona dabrafenibem i trametynibem (Tafinlar® i Mekinist®) w leczeniu nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka z mutacją BRAF V600. Analiza kliniczna

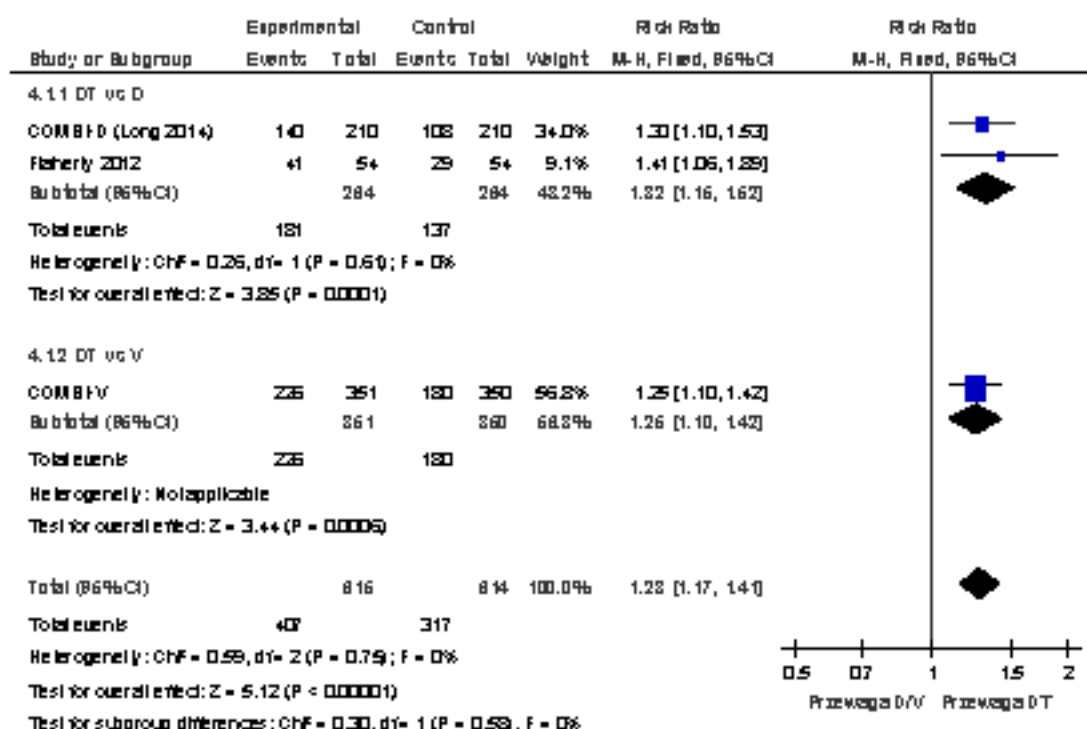
Punkt końcowy	Badanie	Dabrafenib + trametynib		Komparator		p	DT vs D	DT vs V	DT vs D/V					
stabilna choroba	COMBI-D (Long 2015)	50	210	24	66	210	31	0,101	0,76 (0,55; 1,04) p=0,08	-	-	-	-	
	COMBI-D (Long 2014)	54	210	26	69	210	33	0,108	0,74 (0,56; 0,96)	-0,09 [-0,17; -0,01]	-	-	0,81 (0,68; 0,96) p=0,02	-0,06 [-0,11; -0,01] p=0,02
	Flaherty 2012	13	54	24	22	54	41	0,099	p=0,02	p=0,02	-	-	-	-
	COMBI-V	92	351	26	106	350	30	0,231	-	-	0,87 (0,68; 1,10) p=0,23	-	-	-
progresja choroby	COMBI-D (Long 2015)	13	210	6	19	210	9	0,358	0,68 (0,35; 1,35) p=0,27	-	-	-	-	
	COMBI-D (Long 2014)	13	210	6	19	210	9	0,358	0,60 (0,31; 1,15)	-	-	-	-	
	Flaherty 2012	0	54	0	3	54	6	0,243	p=0,12	-	-	0,59 (0,39; 0,87) p=0,009	-0,04 [-0,07; -0,01] p=0,007	
	COMBI-V	22	351	6	38	350	11	0,031	-	-	0,58 (0,35; 0,96) p=0,03	-0,05 (-0,09; 0,00) p=0,03	-	-
nie oceniano	COMBI-D (Long 2015)	3	210	1	13	210	6	0,623	-	-	-	-	-	
	COMBI-D (Long 2014)	3	210	1	14	210	7	0,011	-	-	ND	-	-	
	Flaherty 2012	0	54	0	0	54	0	-	-	-	-	-	-	
	COMBI-V	11	351	3	26	350	7	0,011	-	-	-	-	-	

Tab. 1B Porównanie skuteczności terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem z dabrafenibem/wemurafenibem: odpowiedź na leczenie u pacjentów z mutacją BRAF V600E/V600K

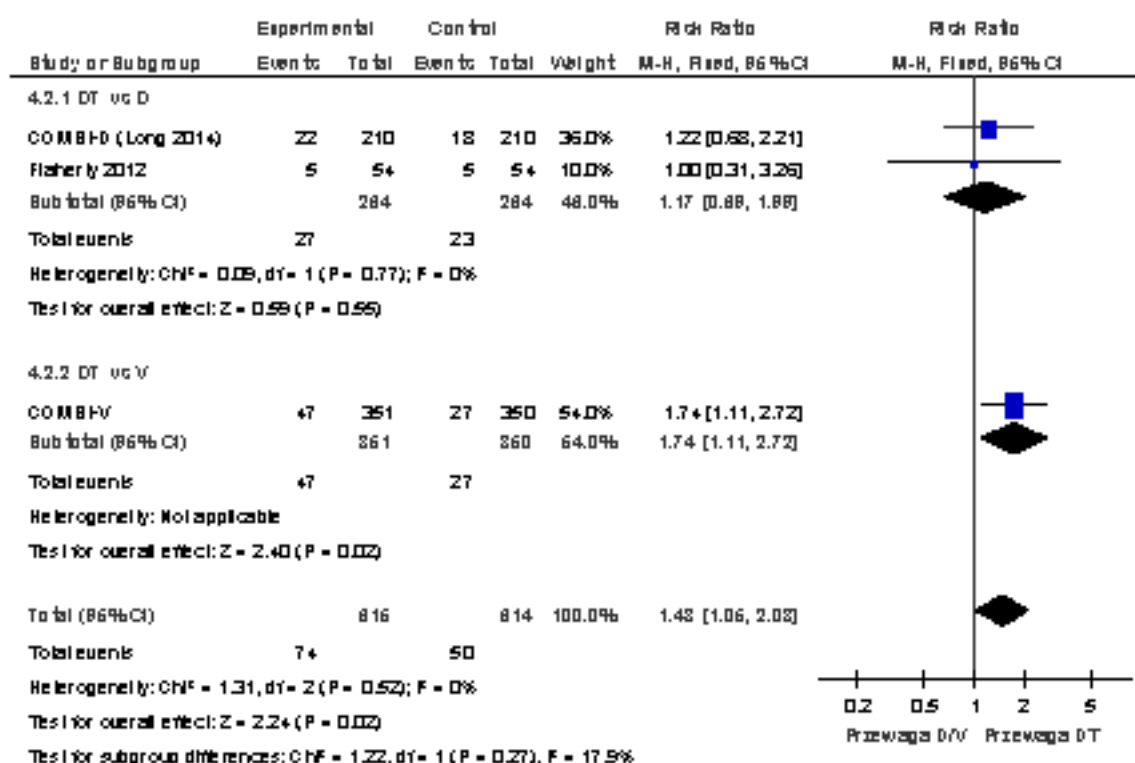
Populacja	Badanie	Dabrafenib + trametynib		Komparator		p	DT vs D	DT vs V	DT vs D/V
-----------	---------	-------------------------	--	------------	--	---	---------	---------	-----------

Populacja	Badanie	Dabrafenib + trametinib			Komparator			p	DT vs D		DT vs V		DT vs D/V		
		n	N	% (95%CI)	n	N	% (95%CI)		RR (95%CI)	RD (95%CI)	RR (95%CI)	RD (95%CI)	RR (95%CI)	RD (95%CI)	
BRAF V600E	COMBI-D (Long 2014)	121	179	68 (60; 74)	96	180	53 (46; 61)	0,006	1,27 (1,07; 1,50) p=0,0006	0,14 (0,04; 0,24) p=0,005	-	-	1,24 (1,12; 1,38) p<0,0001	0,13 (0,07; 0,19) p<0,0001	
	COMBI-V	200	312	64	165	317	52	0,002	-	-	1,23 (1,08; 1,41) p=0,002	0,12 (0,04; 0,20) p=0,002	-	-	
BRAF V600K	COMBI-D (Long 2014)	19	31	61 (42; 78)	12	30	40 (23; 59)	0,127	1,53 (0,91; 2,58) p=0,11	-	-	-	-	1,50 (1,06; 2,11) p=0,02	0,21 (0,04; 0,38) p=0,01
	COMBI-V	22	34	65	15	34	44	0,144	-	-	1,47 (0,93; 2,31) p=0,10	-	-	-	-

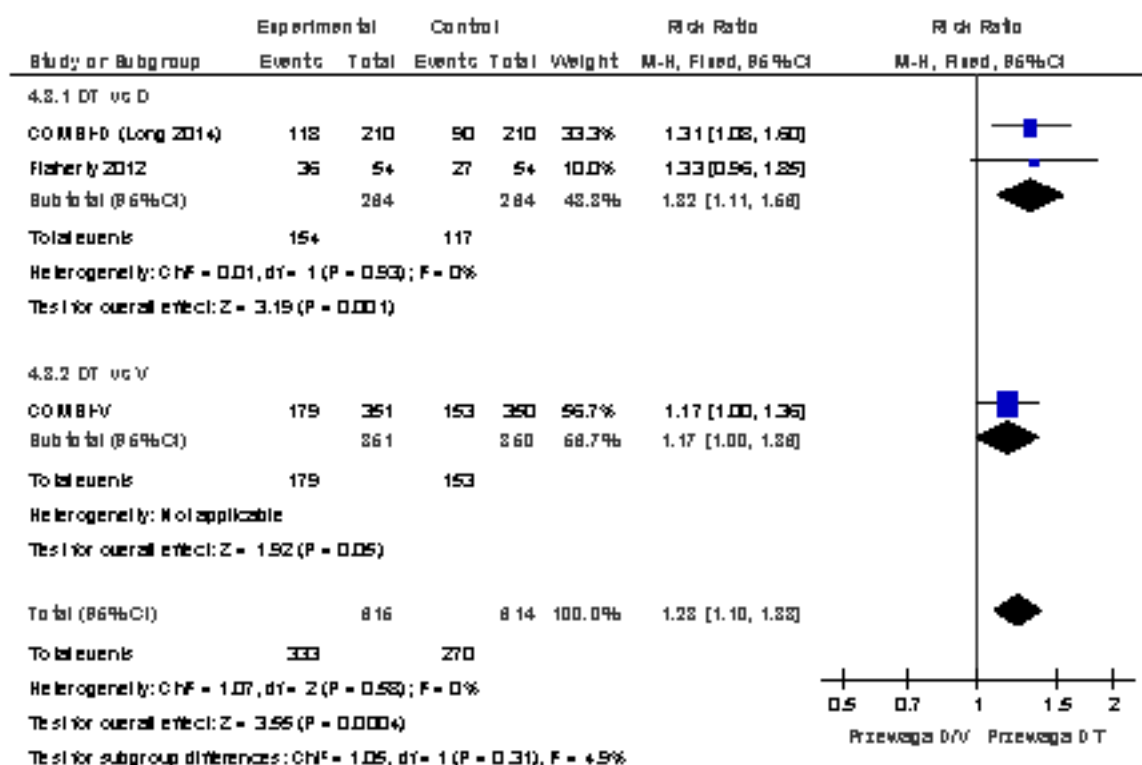
Ryc. 8 Metaanaliza skuteczności terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynybem w porównaniu z dabrafenibem/wemurafenibem: całkowity odsetek odpowiedzi (ORR)



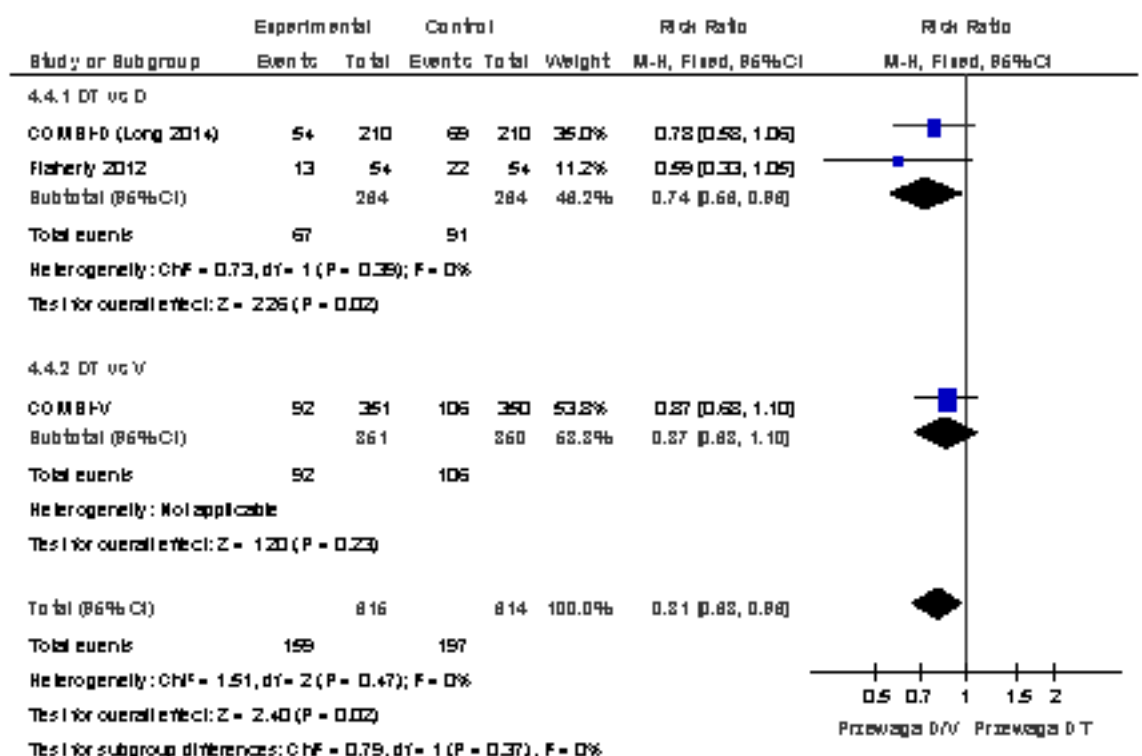
Ryc. 9 Metaanaliza skuteczności terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynybem w porównaniu z dabrafenibem/wemurafenibem: odpowiedź całkowita



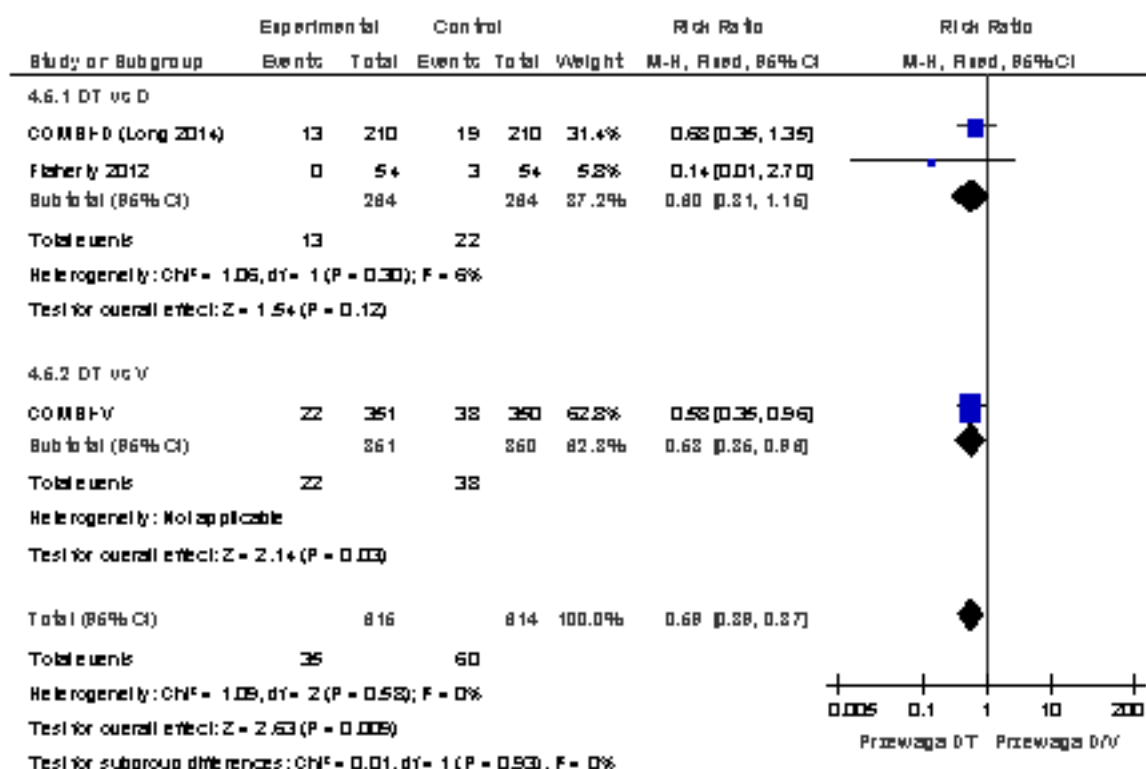
Ryc. 10 Metaanaliza skuteczności terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z dabrafenibem/wemurafenibem: odpowiedź częściowa



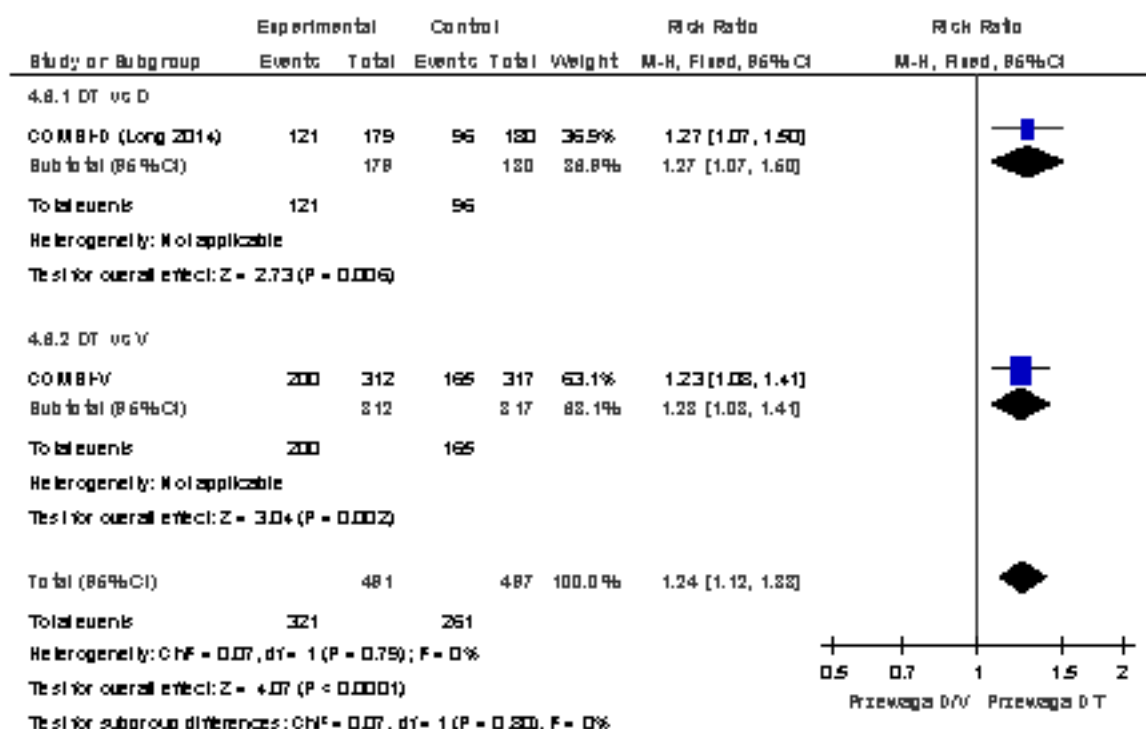
Ryc. 11 Metaanaliza skuteczności terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z dabrafenibem/wemurafenibem: stabilna choroba



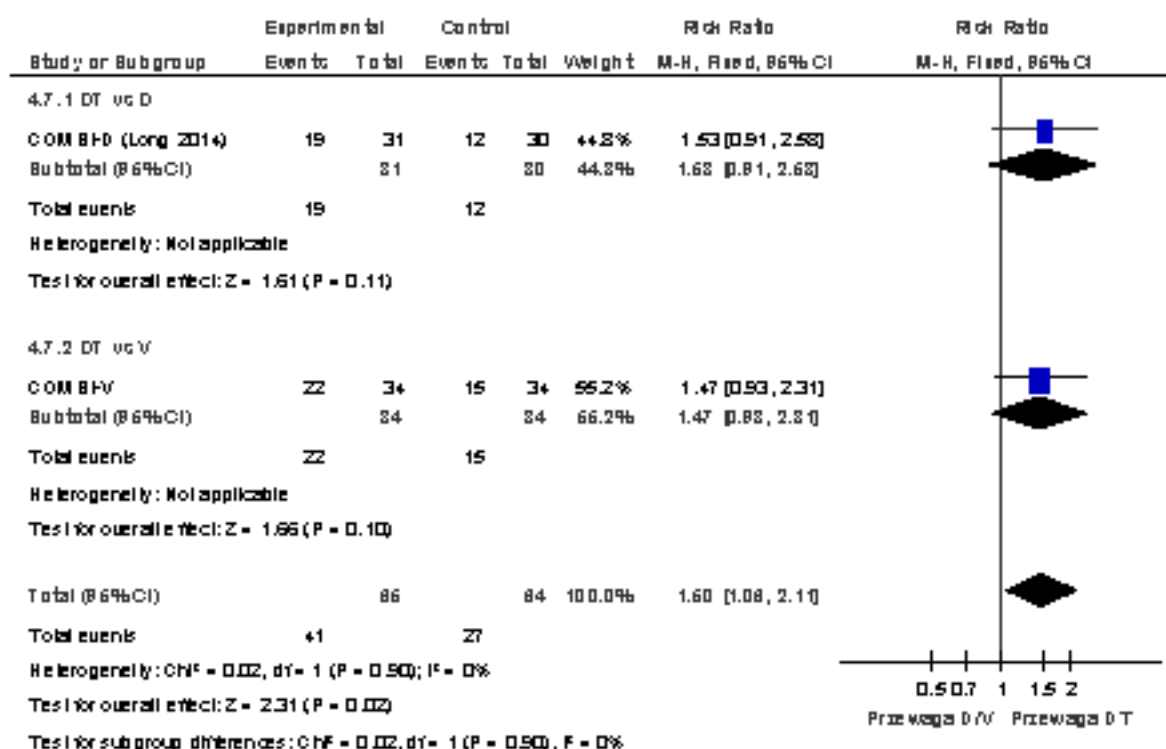
Ryc. 12 Metaanaliza skuteczności terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynybem w porównaniu z dabrafenibem/wemurafenibem: progresja choroby



Ryc. 13 Metaanaliza skuteczności terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynybem w porównaniu z dabrafenibem/wemurafenibem: odpowiedź na leczenie u pacjentów z mutacją BRAF V600E



Ryc. 14 Metaanaliza skuteczności terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z dabrafenibem/wemurafenibem: odpowiedź na leczenie u pacjentów z mutacją BRAF V600K



4.2.5.4 Jakość życia

COMBI-D

Wpływ zastosowanej terapii na jakość życia zależną od zdrowia analizowano w badaniu COMBI-D przy użyciu kwestionariusza EORTC QLQ-C30, który został opracowany przez Europejską Organizację Badań i Leczenia Raka (EORTC, ang. *European Organization for Research and Treatment of Cancer*) w celu oceny jakości życia chorych na raka. Kwestionariusz został zwalidowany i zaadoptowany przez EORTC w 81 wersjach językowych, w tym również polskiej.²²

Kwestionariusz zawiera:

- pięć skal oceniających stan funkcjonalny, dotyczących: funkcjonowania fizycznego, pełnienia ról społecznych, funkcjonowania emocjonalnego, pamięci i koncentracji, funkcjonowania społecznego,
- trzy skale oceniające objawy chorobowe (zmęczenie, nudności i wymioty, ból),
- skalę ogólnej oceny stanu zdrowia/jakości życia,
- dodatkowo pytania oceniające występowanie utraty apetytu, duszności, bezsenności, zaparć, biegunki i trudności finansowych związanych z chorobą.²³

Wyniki każdej z domen kwestionariusza EORTC QLQ-C30 mogą mieścić się w zakresie od 0 do 100 punktów, przy czym w skalach dotyczących stanu funkcjonalnego oraz ogólnej oceny stanu zdrowia/jakości życia wyższa punktacja wskazuje na lepszą jakość

życia, natomiast w skalach dotyczących objawów wyższe wyniki skazują na większe nasilenie objawów chorobowych, a więc gorszą jakość życia. Minimalna klinicznie istotna zmiana wynosi 5 punktów, przy czym ustalono 3 kategorie zmian: 5-10 punktów (mała), 10-20 punktów (umiarkowana) oraz >20 punktów (duża zmiana).

W badaniu COMBI-D wzięto udział łącznie 423 pacjentów (211 w grupie dabrafenibu i trametynibu oraz 212 w grupie monoterapii dabrafenibem). Wyniki dotyczące jakości życia zawarto w publikacji Schadendorf 2015. Udział pacjentów, dla których dostępne były wyniki EORTC QLQ-C30 (jako procent pacjentów w badaniu w danym punkcie czasowym) wynosił >90% w tygodniach 0 - 40 oraz >70% w czasie progresji choroby, w obu ramionach badania (Tab. 19).

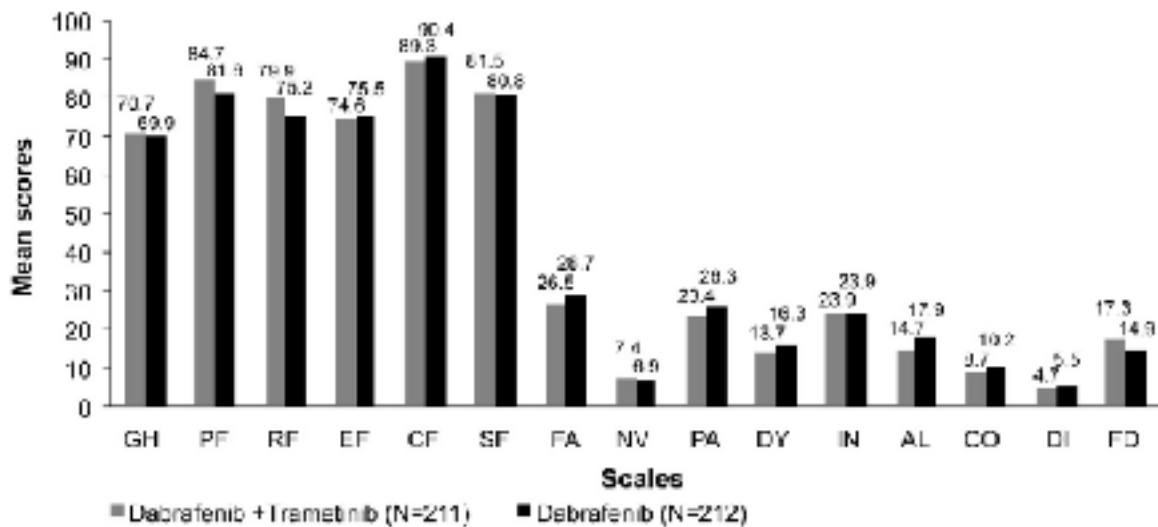
Wyniki kwestionariusza dotyczące ogólnej oceny stanu zdrowia/jakości życia, a także stanu funkcjonalnego i objawów chorobowych były podobne w obu grupach przed rozpoczęciem badania (Ryc. 15).

Tab. 19 Udział pacjentów, którzy ukończyli kwestionariusz EORTC QLQ-C30 w poszczególnych punktach czasowych (populacja ITT).

Czas	Dabrafenib + trametynib			Dabrafenib		
	n	N	Udział pacjentów, %	n	N	Udział pacjentów, %
Tydzień 0*	204	211	97	202	212	95
Tydzień 8	194	206	94	193	200	97
Tydzień 16	182	195	93	166	174	95
Tydzień 24	163	170	96	139	145	96
Tydzień 32	145	152	95	117	122	96
Tydzień 40	79	91	87	64	70	91
Tydzień 48	37	41	90	32	37	86
Tydzień 56	14	46	88	8	12	67
Progresja choroby	74	103	72	81	114	71
5 tyg. po progresji choroby	27	27	100	44	44	100

*Badanie HRQoL przed podaniem pierwszej dawki leku

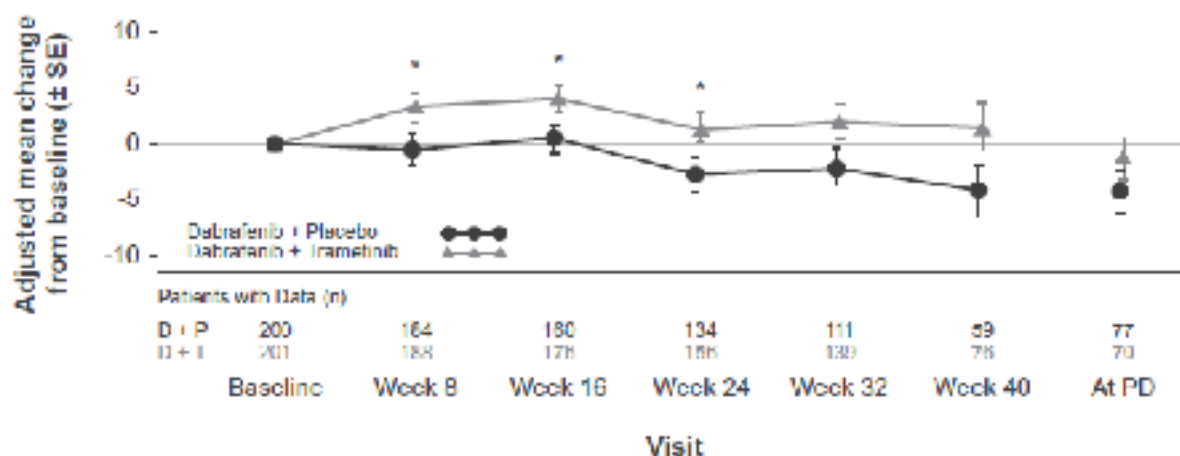
Ryc. 15 Wyniki kwestionariusza EORTC QLQ-C30 przed rozpoczęciem terapii* (za Schadendorf 2015)



* Skala funkcjonalna: GH – ogólna ocena stanu zdrowia/jakości życia, PF – funkcjonowanie fizyczne, RF – pełnienie ról społecznych, EF – funkcjonowanie emocjonalne, CF – pamięć i koncentracja, SF – funkcjonowanie społeczne; skala objawów chorobowych: FA – zmęczenie, NV – nudności i wymioty, PA – ból, DY – duszności, IN – bezsenność, AL – utrata apetytu, CO – zaparcia, DI – biegunka, FD – trudności finansowe.

U pacjentów z grupy dabrafenibu i trametynybu jakość życia związana ze zdrowiem określona na podstawie zmiany ogólnej ceny stanu zdrowia wg EORTC QLQ-C30 była statystycznie istotnie lepsza w 8, 16 i 24 tygodniu (odpowiednio $p=0,049$, $p=0,035$, $p=0,045$) oraz klinicznie istotnie lepsza w tyg. 40 w porównaniu z pacjentami z grupy monoterapii dabrafenibem (od 3,7 do 5,8 punktów różnicy, Ryc. 16).

Ryc. 16 Zmiana ogólnej oceny stanu zdrowia wg kwestionariusza EORTC QLQ-C30. * wynik statystycznie istotny. (za Schadendorf 2015)



W przypadku większości wyników zmian w skalach funkcjonalnych kwestionariusza EORTC QLQ-C30 stwierdzono tendencję w kierunku przewagi terapii skojarzonej dabra-

fenibem i trametynybem nad monoterapią dabrafenibem. Istotną statystycznie poprawę zaobserwowano w domenach:

- funkcjonowania fizycznego w 16 i 40 tyg.,
- ról społecznych w 24 i 32 tyg.,
- pamięci i koncentracji w 40 tyg.,
- funkcjonowania społecznego w 32 i 40 tyg. (Tab 20)

Zmiany w wymienionych wyżej punktach czasowych były także istotne klinicznie (z wyjątkiem domeny funkcjonowania fizycznego).

Wyniki dotyczące objawów chorobowych (Tab 21) wskazują na istotne statystycznie i klinicznie zmniejszenie bólu pacjentów z grupy terapii skojarzonej w porównaniu z grupą monoterapii we wszystkich punktach czasowych, a także przy progresji choroby. Największą poprawę zaobserwowano w 40 tygodniu - spadek o średnio 12,57 punktu (95% CI: -19,39; -5,75) w grupie dabrafenibu i trametynybu w porównaniu z dabrafenibem. Wyniki dotyczące pozostałych objawów nie różniły się istotnie pomiędzy grupami, z wyjątkiem nudności i wymiotów w 16 i 24 tyg. (przewaga dabrafenibu nad terapią skojarzoną).

Tab. 20 Zmiany w skali funkcjonalnej kwestionariusza EORTC QLQ-C30 (terapia skojarzona dabrafenibem i trametynybem vs monoterapia dabrafenibem).

Skala funkcjonalna	Tydzień 8	Tydzień 16	Tydzień 24	Tydzień 32	Tydzień 40	Progresja choroby
Funkcjonowanie fizyczne	1,86 [-0,89; 4,60]	4,05 (1,20; 6,89)	3,01 [-0,22; 6,24]	3,07 [-0,36; 6,49]	4,93 (0,70; 9,17)	3,24 [-0,70; 7,18]
Pełnienie ról społecznych	4,41 [-0,07; 8,90]	4,58 [-0,11; 9,27]	5,36 (0,01; 10,71)	5,85 (0,15; 11,55)	5,26 [-1,67; 12,19]	5,40 [-0,84; 11,64]
Funkcjonowanie emocjonalne	1,87 [-1,66; 5,40]	1,78 [-1,63; 5,19]	0,99 [-2,61; 4,59]	0,12 [-4,17; 4,42]	4,23 [-1,34; 9,79]	2,27 [-2,50; 7,04]
Pamięć i koncentracja	1,08 [-1,82; 3,98]	-0,55 [-3,52; 2,42]	-1,24 [-4,59; 2,11]	-0,08 [-3,56; 3,40]	5,68 (1,12; 10,23)	-0,29 [-4,26; 3,68]
Funkcjonowanie społeczne	2,99 [-1,25; 7,23]	2,24 [-1,82; 6,30]	2,18 [-2,15; 6,50]	5,38 (0,40; 10,37)	6,20 (0,07; 12,32)	2,33 [-3,01; 7,68]

Tab. 21 Zmiany w skali objawów chorobowych kwestionariusza EORTC QLQ-C30 (terapia skojarzona dabrafenibem i trametynybem vs monoterapia dabrafenibem).

Objawy chorobowe	Tydzień 8	Tydzień 16	Tydzień 24	Tydzień 32	Tydzień 40	Progresja choroby
Zmęczenie	0,95 [-3,30; 5,21]	-2,32 [-6,33; 1,68]	-2,63 [-6,95; 1,70]	-3,09 [-8,03; 1,85]	-4,08 [-10,54; 2,39]	-3,43 [-8,63; 1,77]
Nudności i wymioty	1,32 [-1,46; 4,09]	2,65 (0,28; 5,03)	3,73 (0,89; 6,56)	1,48 [-0,94; 3,89]	1,85 [-1,92; 3,89]	2,17 [-1,22; 5,57]
Ból	-6,25 [-10,65; -1,85]	-8,16 [-12,67; -3,65]	-10,28 [-15,26; -5,31]	-7,09 [-12,82; -1,35]	-12,57 [-19,39; -5,75]	-12,09 [-18,25; -5,93]
Duszności	1,08 [-2,57; 4,73]	1,31 [-2,49; 5,11]	2,62 [-1,39; 6,62]	0,42 [-4,00; 4,83]	-0,36 [-4,52; 3,81]	0,14 [-4,70; 4,79]

Objawy chorobowe	Tydzień 8	Tydzień 16	Tydzień 24	Tydzień 32	Tydzień 40	Progresja choroby
Bezsennaść	-0,26 [-5,01; 4,50]	-2,99 [-7,54; 1,56]	-3,51 [-8,69; 1,67]	-2,82 [-8,12; 2,48]	-6,86 [-14,40; 0,67]	-5,74 [-12,08; 0,61]
Utrata apetytu	2,06 [-2,40; 6,52]	0,63 [-3,22; 4,49]	-0,90 [-5,14; 3,33]	1,29 [-2,93; 5,52]	-0,77 [-7,52; 5,98]	-3,09 [-8,29; 2,10]
Zaparcia	3,15 [-0,45; 6,74]	0,73 [-3,10; 4,56]	1,42 [-1,79; 4,63]	0,96 [-3,32; 5,25]	-2,22 [-7,5; 3,06]	-1,28 [-5,30; 2,74]
Biegunka	1,79 [-1,53; 5,11]	1,39 [-2,19; 4,98]	2,81 [-0,52; 6,13]	2,06 [-1,23; 5,35]	-	1,40 [-2,69; 5,48]
Trudności finansowe	-0,84 [-5,30; 3,62]	-0,98 [-5,19; 3,23]	-0,17 [-4,58; 4,24]	1,89 [-3,07; 6,85]	-5,50 [-11,53; 0,52]	0,71 [-5,15; 6,56]

COMBI-V

Zgodnie z protokołem badania do eksploracyjnych punktów końcowych w badaniu COMBI-V należała zmiana jakości życia związanej ze zdrowiem. Wyniki dotyczące HRQL opublikowano w formie abstraktu konferencyjnego.¹⁵ Jakość życia w badaniu oceniano za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30, a także EQ-5D i FACT-M.

Udział pacjentów, dla których dostępne były wyniki kwestionariuszy jakości życia wynosił 95% w tygodniu 0, >80% w czasie obserwacji oraz >70% w momencie progresji choroby.

Zaobserwowano statystycznie oraz klinicznie istotną poprawę większości domen kwestionariusza EORTC QLQ-C30 (ogólna ocena stanu zdrowia, pełnienie ról społecznych, funkcjonowanie społeczne, funkcjonowanie fizyczne) oraz domen dotyczących objawów (utrata apetytu, biegunka, zmęczenie, bezsenność, ból) w tygodnia 0-48 oraz w momencie progresji. Stwierdzono także statystycznie oraz klinicznie istotną poprawę wyników kwestionariusza EQ-5D oraz FACT-M.

4.2.5.5 Kolejna linia leczenia

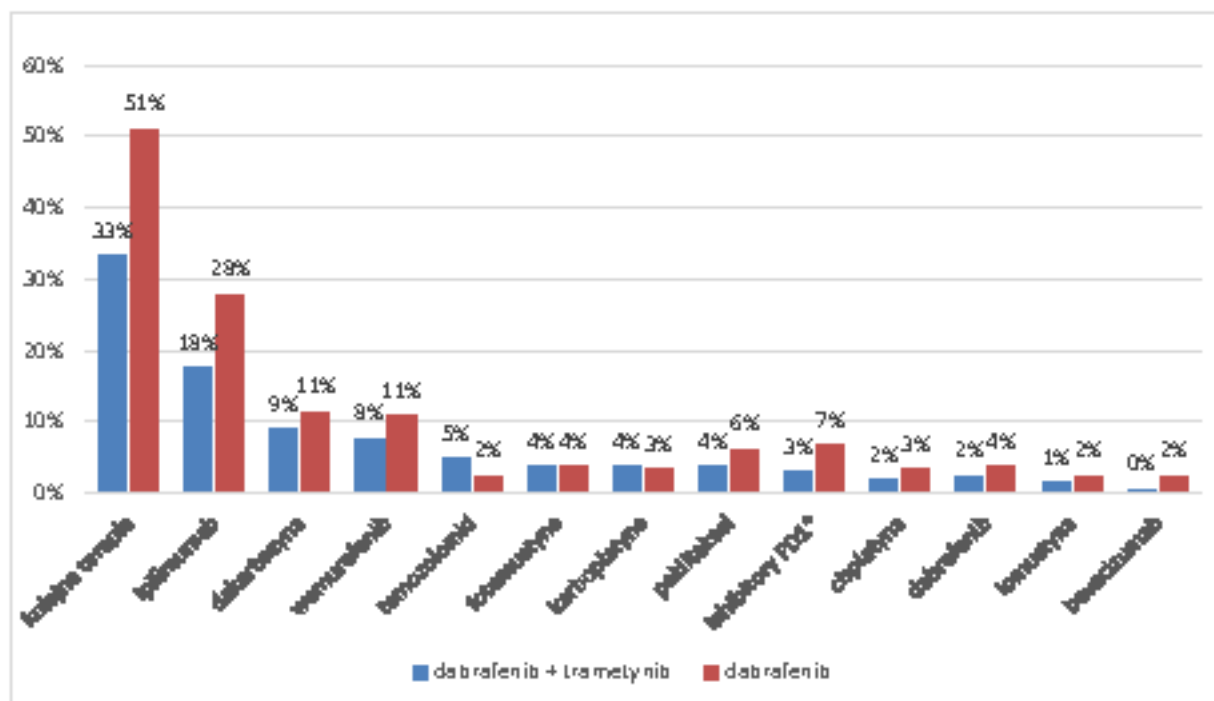
W badaniu COMBI-D i COMBI-V raportowano jakie kolejne linie leczenia przyjmowali pacjenci po rezygnacji z badanych terapii.

W badaniu COMBI-D kolejną terapię systemową przyjmowało więcej pacjentów z grupy monoterapii dabrafenibem niż pacjentów z grupy terapii skojarzonej (51% vs 33%). Najwięcej pacjentów w kolejnej linii leczenia przyjmowało ipilimumab (18% w grupie DT i 28% w grupie D), dakarbazynę (9% w grupie DT i 11% w grupie D) oraz wemurafenib (8% w grupie DT i 11% w grupie D; Ryc. 17). Ponadto 29% pacjentów leczonych dabrafenibem i trametynibem oraz 31% pacjentów przyjmujących dabrafenib pozostało na przydzielonej terapii przez co najmniej 15 dni po stwierdzeniu progresji choroby.

W badaniu COMBI-V kolejną terapię systemową przyjmowało więcej pacjentów z grupy wemurafenibu niż terapii skojarzonej (43% vs 20%), przy czym najwięcej pacjentów otrzymywało ipilimumab (12% w grupie DT i 22% w grupie V), wemurafenib (5% w grupie DT i 7% w grupie V), dabrafenib i dakarbazynę (po 3% w grupie DT i 8% w grupie V). Ponadto po 13% pacjentów z obu ramion badania pozostało na przydzielonej

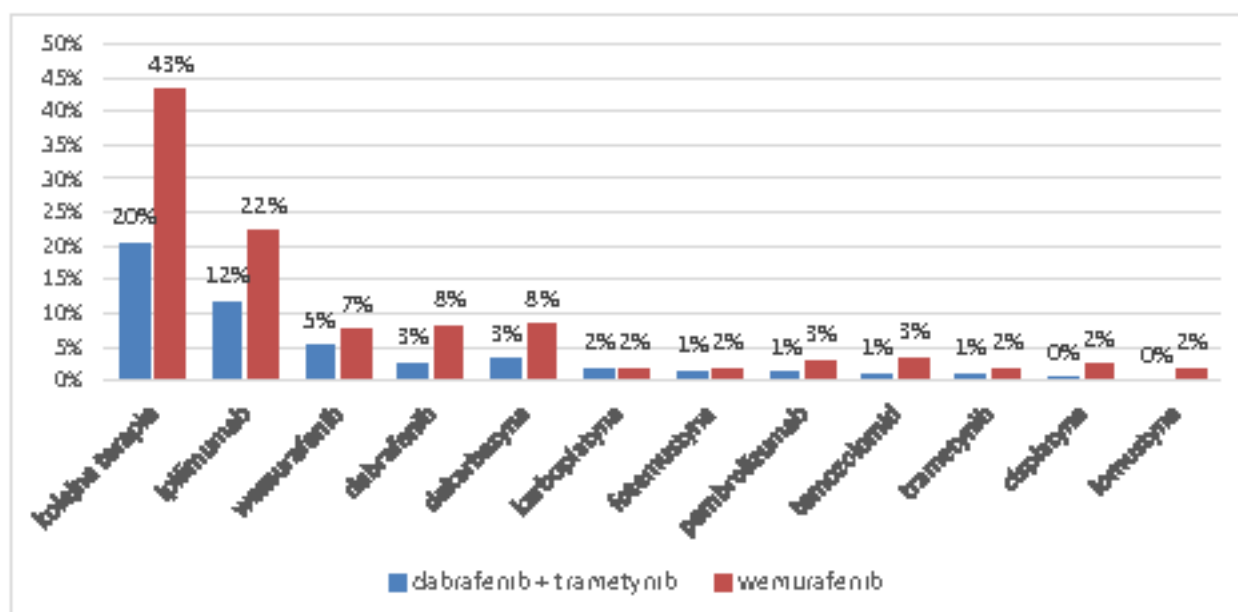
terapii pomimo progresji choroby przez średnio 2,4 miesiąca w grupie DT (SD=2,56) i 1,5 miesiąca w grupie wemurafenibu (SD=1,43, Tab. 22).

Ryc. 17 Kolejna systemowa terapia przeciwnowotworowa stosowana u $\geq 2\%$ pacjentów w badaniu COMBI-D (Long 2015)



*inhibitory PD1 = pembrolizumab i niwolumab

Ryc. 18 Kolejna systemowa terapia przeciwnowotworowa stosowana u $\geq 2\%$ pacjentów w badaniu COMBI-V



Tab. 2.2 Czas trwania terapii po progresji choroby w populacji ITT w badaniu COMBI-V

Czas trwania terapii po progresji choroby	Dabrafenib + trametinib (n=80)	Wemurafenib (n=81)
Średnia, miesiące (SD)	2,4 (2,56)	1,5 (1,43)
Mediana, miesiące (min, max)	1,5 (0, 11)	1,0 (0, 7)
<3 miesięcy, n (%)	54 (68)	64 (79)
>3-6 miesięcy, n (%)	19 (24)	16 (20)
>6-12 miesięcy, n (%)	7 (9)	1 (1)

4.2.6 Bezpieczeństwo

Bezpieczeństwo terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem oceniano w trzech badaniach RCT: COMBI-V, w którym komparatorem dla terapii skojarzonej był wemurafenib, oraz w badaniach COMBI-D i Flaherty 2012, w których porównanie stanowiła monoterapia dabrafenibem.

W niniejszej analizie bezpieczeństwa przedstawiono wyniki porównania bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem z monoterapią dabrafenibem (oznaczone dalej DT vs D) oraz terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem z monoterapią wemurafenibem (oznaczone dalej DT vs V). Ze względu na podobny mechanizm działania wemurafenibu i dabrafenibu oraz przynależność do tej samej grupy farmakoterapeutycznej, w miarę dostępności danych, wykonano także łączne metaanalizy porównujące terapię dabrafenibem i trametynibem z wemurafenibem i dabrafenibem (oznaczone dalej DT vs D/V).

W badaniu COMBI-D wyniki dotyczące bezpieczeństwa raportowano dwukrotnie: w momencie analizy głównego punktu końcowego - PFS (mediana czasu obserwacji 9 miesięcy, publikacja Long 2014) oraz w momencie analizy drugorzędowego punktu końcowego - OS (mediana czasu obserwacji 20 miesięcy w grupie DT i 16 miesięcy w grupie dabrafenibu, publikacja Long 2015). W publikacji Long 2014 przedstawiono wyniki dotyczące zdarzeń niepożądanych ogólnie, a w Long 2015 jedynie zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaną terapią. Ze względu na sposób raportowania zdarzeń oraz czas obserwacji zbliżony do czasu obserwacji w badaniach COMBI-V i Flaherty 2012 w większości analiz w tym rozdziale przedstawiono wyniki z publikacji Long 2014 i dla nich przeprowadzono metaanalizy. W rozdziale 4.2.6.8 przedstawiono wyniki dla zdarzeń raportowanych w publikacji Long 2015.

Wyniki bezpieczeństwa w badaniach przedstawiano z podziałem na stopień nasilenia zdarzenia (ogólnie, stopień 2., stopień 3., stopień 3. lub 4.).

4.2.6.1 Zdarzenia niepożądane ogólnie

W badaniach COMBI-V, COMBI-D i Flaherty 2012 analizowano występowanie co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego w populacjach pacjentów leczonych terapią skojarzoną dabrafenibem i trametynibem oraz monoterapią dabrafenibem lub wemurafenibem. Analiza danych z badań wykazała brak istotnej różnicy w częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem u pacjentów z grupy terapii skojarzonej w porównaniu z grupą dabrafenibu i wemurafenibu (Tab. 23, Ryc. 19).

Metaanaliza danych z badań COMBI-D i COMBI-V wykazała istotnie mniejsze ryzyko wystąpienia zdarzenia niepożądanego 3 stopnia w grupie pacjentów leczonych terapią skojarzoną w porównaniu do terapii dabrafenibem lub wemurafenibem (RR=0,86; 95% CI: 0,76; 0,98; p=0,02; Tab. 23, Ryc. 20).

We wszystkich badaniach włączonych do analizy oceniano częstość występowania zdarzeń niepożądanych 3. lub 4. stopnia (Tab. 23, Ryc. 19 - Ryc. 21). Analiza danych z badań COMBI-D i Flaherty 2012 wykazała brak istotnej różnicy w ryzyku wystąpienia zdarzenia niepożądanego 3. lub 4. stopnia pomiędzy pacjentami leczonymi terapią skojarzoną DT, a pacjentami z grupy monoterapii dabrafenibem. Dane charakteryzowały się jednak dużą heterogenicznością (>50%), dlatego należy je interpretować z odpowiednią ostrożnością.

Wyniki badania COMBI-V wskazują na istotnie mniejsze ryzyko wystąpienia zdarzenia niepożądanego 3. lub 4. stopnia w grupie dabrafenibu i trametynibu w porównaniu z grupą wemurafenibu (RR=0,82; 95% CI: 0,73; 0,94; p=0,003).

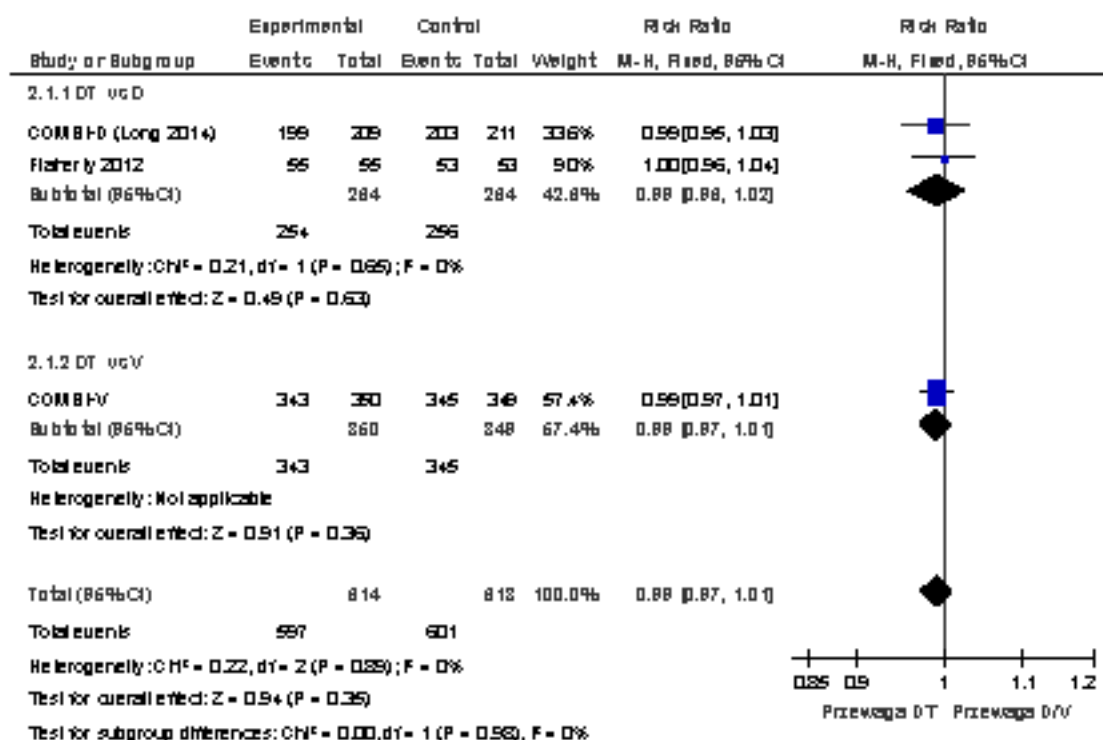
Metaanaliza danych ze wszystkich badań wykazała brak znamiennej różnicy pomiędzy badanymi grupami pod względem prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń niepożądanych 3. lub 4. stopnia, jednak dane charakteryzowały się dużą heterogenicznością (>50%).

W badaniu COMBI-V określono, iż u 91% pacjentów z grupy dabrafenibu i trametynibu oraz u 98% pacjentów z gr. wemurafenibu wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z leczeniem.

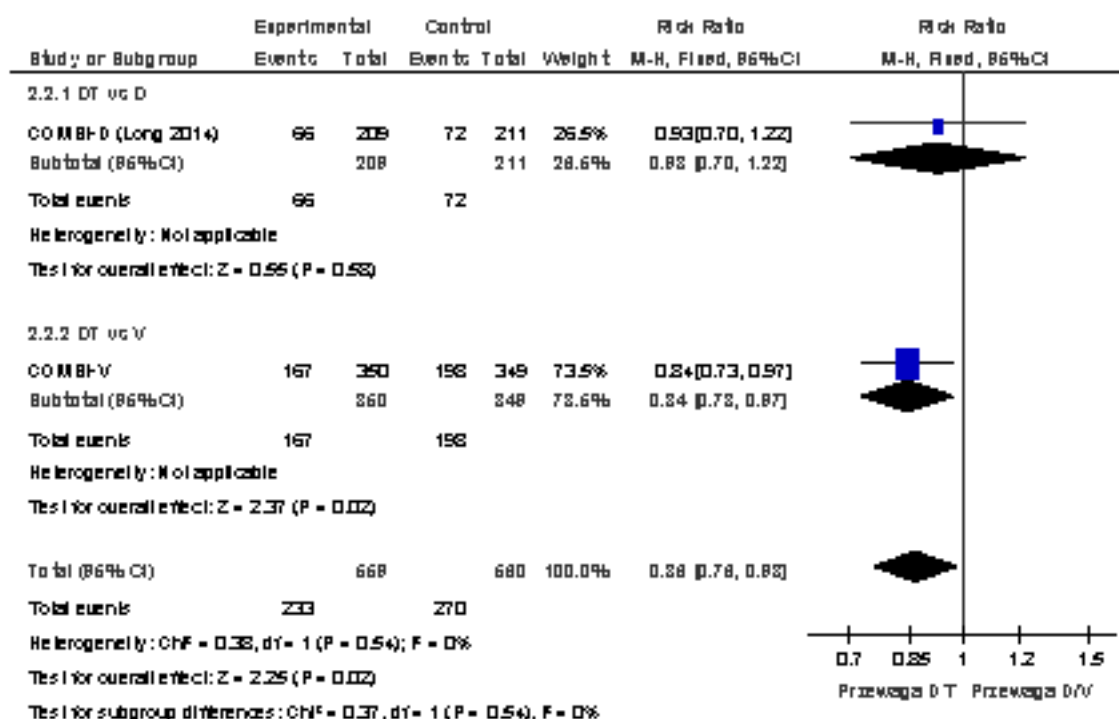
Tab. 23. Porównanie bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem z dabrafenibem/wemurafenibem: zdarzenia niepożądane ogólnie

Stopień	Badanie	Dabrafenib + trametynib			Komparator			p	DT vs D		DT vs V		DT vs D/V	
		n	N	%	n	N	%		RR (95%CI)	RD (95%CI)	RR (95%CI)	RD (95%CI)	RR (95%CI)	RD (95%CI)
ogółem	COMBI-D (Long 2014)	199	209	95	203	211	96	0,639	0,99 (0,96; 1,02) p=0,93	-	-	-	0,99 (0,97; 1,01) p=0,35	-
	Flaherty 2012	55	55	100	53	53	100	-						
	COMBI-V	343	350	98	345	349	99	0,546						
3	COMBI-D (Long 2014)	66	209	32	72	211	34	0,579	0,93 (0,70; 1,22) p=0,58	-	-	-	0,86 (0,76; 0,98) p=0,02	-0,07 (-0,12; -0,1) p=0,02
	COMBI-V	167	350	48	198	349	57	0,017	-	-	0,84 (0,73; 0,97) p=0,02	-0,09 (-0,16; - 0,02) p=0,02	-	-
3 lub 4	COMBI-D (Long 2014)	73	209	35	79	211	37	0,592	1,09 (0,76; 1,55) p=0,64 [z=59%]	-	-	-	0,96 (0,75; 1,22) p=0,72 P=66%	-
	Flaherty 2012	32	55	58	23	53	43	0,178						
	COMBI-V	182	350	52	220	349	63	0,003						

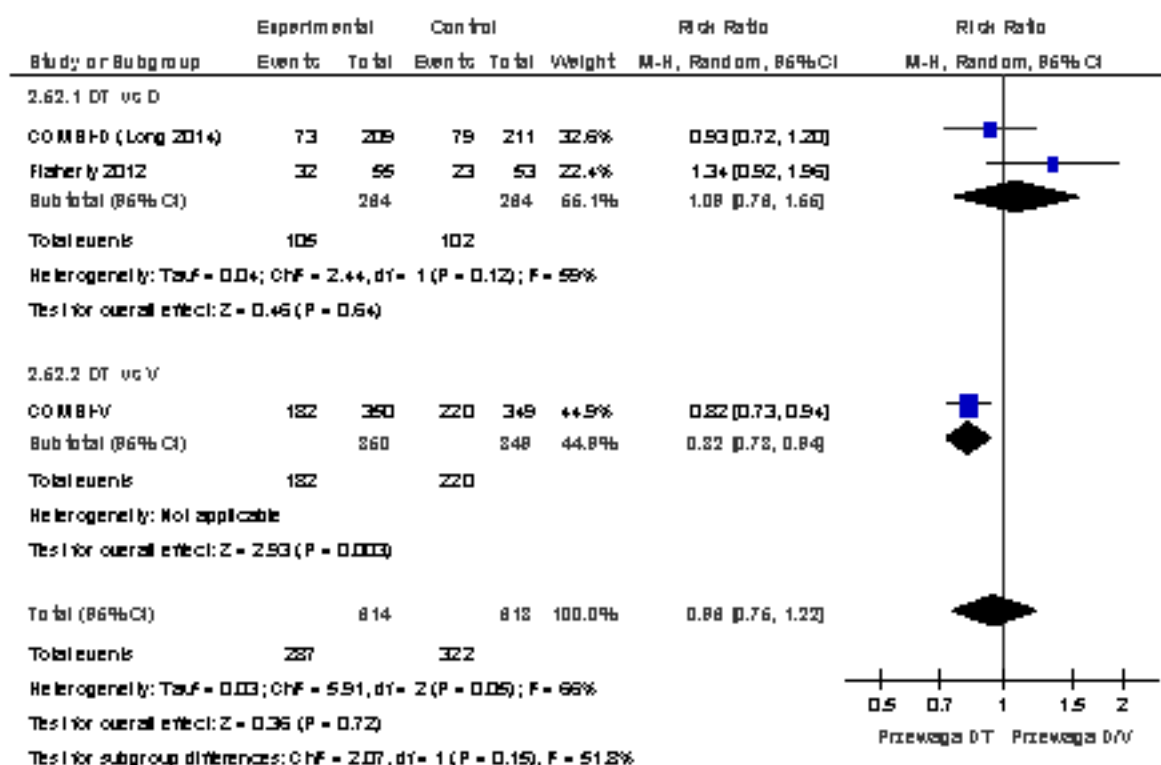
Ryc. 19 Metaanaliza bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z dabrafenibem/wemurafenibem: zdarzenia niepożądane – ogółem



Ryc. 20 Metaanaliza bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z dabrafenibem/wemurafenibem: zdarzenia niepożądane – stopień 3



Ryc. 21 Metaanaliza bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z dabrafenibem/wemurafenibem: zdarzenia niepożądane stopnia 3. lub 4.



4.2.6.2 Zdarzenie niepożądane prowadzące do zmian w dawkowaniu

Metaanalizy danych ze wszystkich badań dotyczące zdarzeń niepożądanych prowadzących do redukcji dawki oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerw w dawkowaniu charakteryzowały się bardzo dużą heterogenicznością (>75%), a ich wykresy przedstawiono w celach poglądowych w aneksie 8.11

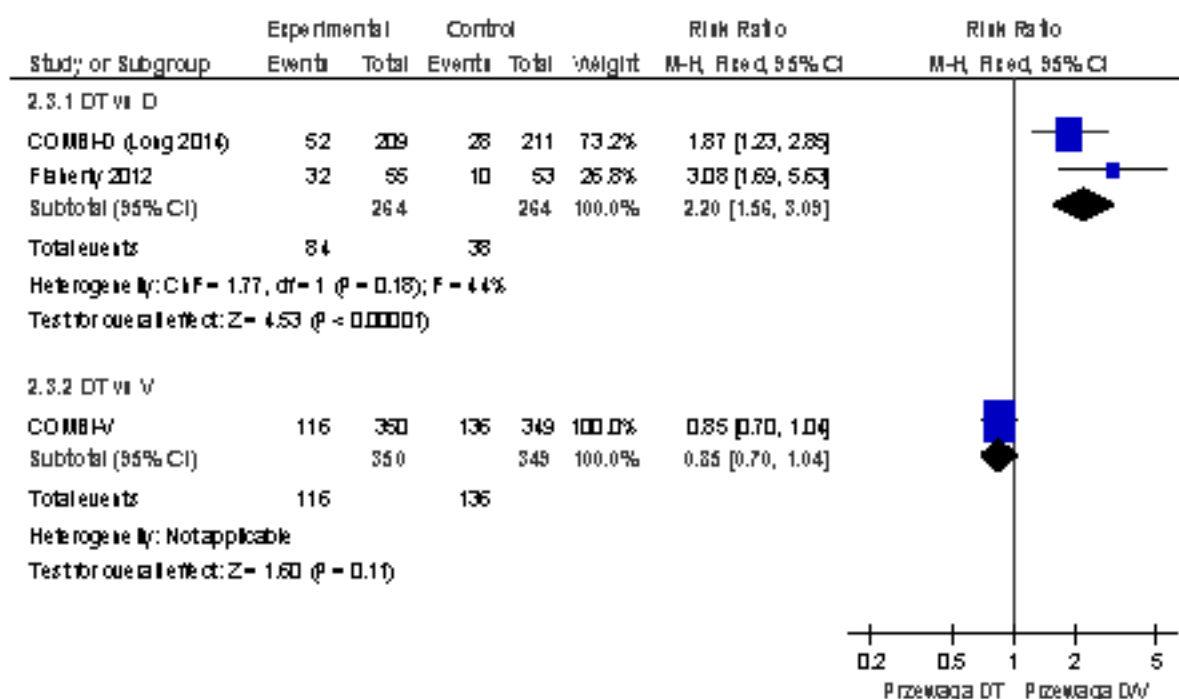
Wyniki dla badanie COMBI-V w obu przypadkach wskazały na brak istotnej różnicy w ryzyku wystąpienia tych zdarzeń pomiędzy grupami terapii skojarzonej i terapii wemurafenibem ($p=0,11$ i $p=0,85$; Tab. 24).

W badaniu COMBI-D stwierdzono istotnie większe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzących do redukcji dawki u pacjentów leczonych dabrafenibem i trametynibem w porównaniu do grupy dabrafenibu (RR=2,20; 95% CI: 1,56; 3,09; $p<0,001$; Ryc. 22). Stwierdzono także większe ryzyko wystąpienia zdarzeń prowadzących do przerw w dawkowaniu w grupie DT w porównaniu do pacjentów z grupy dabrafenibu, jednak dane charakteryzowały się dużą heterogenicznością i należy je interpretować z odpowiednią ostrożnością (RR=1,80; 95% CI: 1,14; 2,82; $p=0,01$; $I^2=68\%$; Ryc. 25).

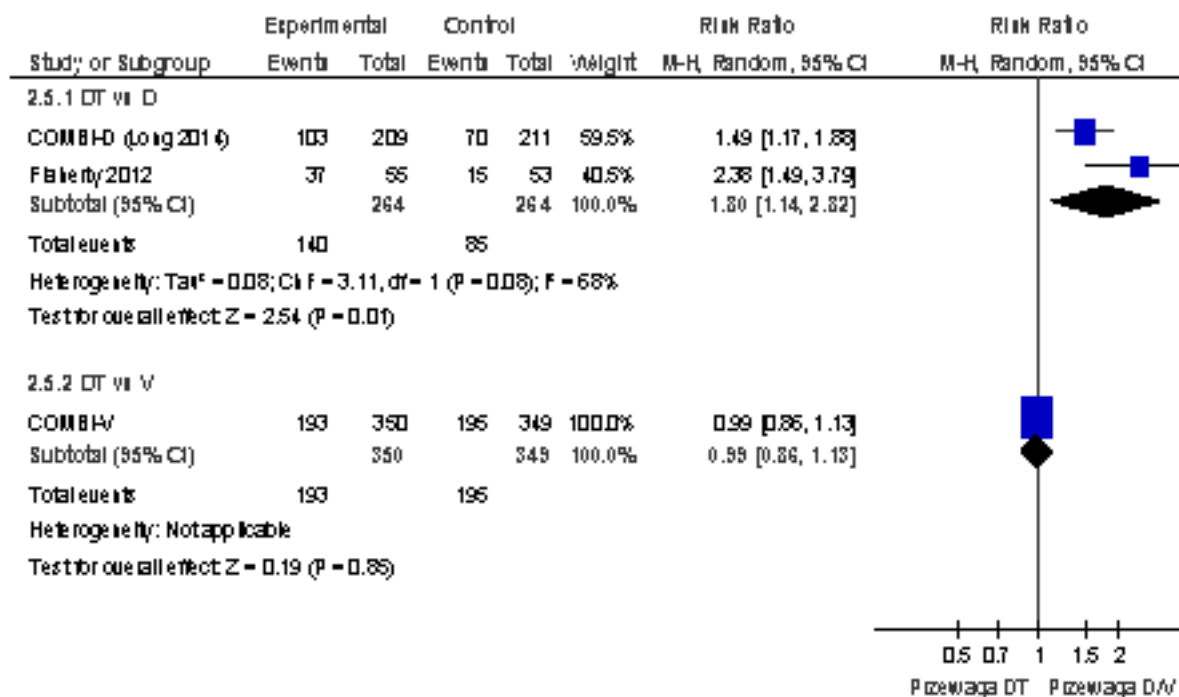
Tab. 24 Porównanie bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem z dabrafenibem/wemurafenibem: zdarzenia niepożądane prowadzące do zmian w dawkowaniu

Stopień	Badanie	Dabrafenib + trametynib			Komparator			p	DT vs D		DT vs V		DT vs D/V	
		n	N	%	n	N	%		RR (95%CI)	RD (95%CI)	RR (95%CI)	RD (95%CI)	RR (95%CI)	RD (95%CI)
Zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki														
ogółem	COMBI-D (Long 2014)	52	209	25	28	211	13	0,003	2,20 (1,56; 3,09) p<0,001	0,24 (-0,03; 0,52) p=0,08 I ² =89%	-	-	1,64 (0,75; 3,57) p=0,21 I ² =92%	-
	Flaherty 2012	32	55	58	10	53	19	<0,001						
	COMBI-V	116	350	33	136	349	39	0,109						
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerw w dawkowaniu														
ogółem	COMBI-D (Long 2014)	103	209	49	70	211	33	0,001	1,80 (1,14; 2,82) p=0,01 I ² =68%	0,26 (0,04; 0,49) p=0,02 I ² =81%	-	-	1,45 (0,93; 2,26) p=0,10 I ² =90%	-
	Flaherty 2012	37	55	67	15	53	28	<0,001						
	COMBI-V	193	350	55	195	349	56	0,846						

Ryc. 22 Metaanaliza bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynybem w porównaniu z dabrafenibem/wemurafenibem: zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki – ogółem (DT vs D, DT vs V)



Ryc. 23 Metaanaliza bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynybem w porównaniu z dabrafenibem/wemurafenibem: zdarzenia niepożądane prowadzące do przerw w dawkowaniu – ogółem (DT vs D, DT vs V)



4.2.6.3 Zdarzenie niepożądane prowadzące do rezygnacji z badania

W badaniach COMBI-D i COMBI-V raportowano zdarzenia niepożądane prowadzące do rezygnacji z badania. Ryzyko wystąpienia zdarzenia niepożądanego prowadzącego do rezygnacji z badania nie różniło się istotnie pomiędzy pacjentami przyjmującymi terapię dabrafenibem i trametynibem, a pacjentami leczonymi dabrafenibem lub wemurafenibem (RR=1,23; 95% CI: 0,87; 1,73; p=0,24; Tab. 25, Ryc. 24).

Najczęstszym powodem rezygnacji z badania COMBI-V w grupie terapii skojarzonej było wystąpienie gorączki (>38,5°C) oraz zmniejszenie frakcji wyrzutowej (po 3% pacjentów), a w grupie wemurafenibu bóle stawów (2% pacjentów). W badaniu COMBI-D najczęstszym powodem rezygnacji z badania w grupie dabrafenibu i trametynibu była gorączka (2% pacjentów), a w grupie monoterapii dabrafenibem zmniejszenie frakcji wyrzutowej (2% pacjentów).

4.2.6.4 Zdarzenia niepożądane prowadzące do śmierci

Metaanaliza danych z badań COMBI-D i COMBI-V wskazała na brak istotnej różnicy w prawdopodobieństwie wystąpienia zdarzenia niepożądanego prowadzącego do zgonu pomiędzy pacjentami z grupy dabrafenibu i trametynibu, a pacjentami leczonymi monoterapią dabrafenibem lub wemurafenibem (RR=2,15; 95% CI: 0,61; 7,59; p=0,24; Tab. 26, Ryc. 25).

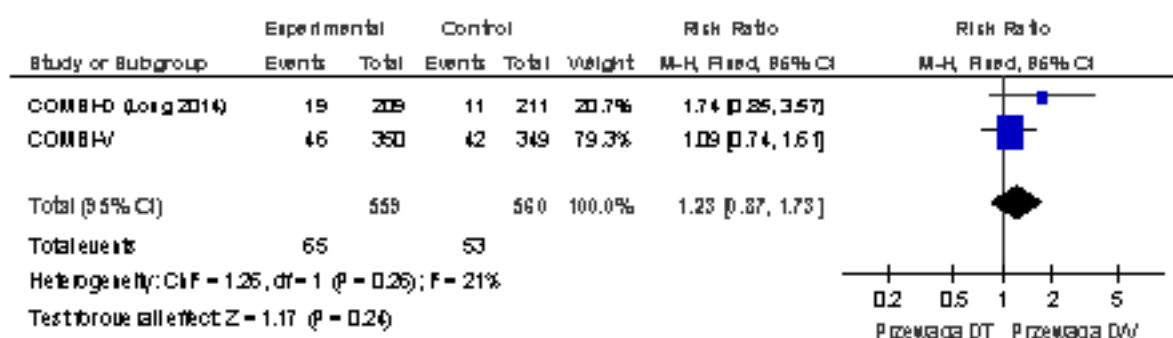
Tab. 25 Porównanie bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem z dabrafenibem/wemurafenibem: zdarzenia niepożądane prowadzące do rezygnacji z badania

Stopień	Badanie	Dabrafenib + trametynib			Komparator			p	DT vs D		DT vs V		DT vs D/V	
		n	N	%	n	N	%		RR (95%CI)	RD (95%CI)	RR (95%CI)	RD (95%CI)	RR (95%CI)	RD (95%CI)
ogółem	COMBI-D (Long 2014)	19	209	9	11	211	5	0,133	1,74 (0,85; 3,57) p=0,1288	-	-	-	1,23 (0,87; 1,73) p=0,24	-
	COMBI-V	46	350	13	42	349	12	0,733	-	-	1,09 (0,74; 1,61) p=0,6588	-	-	-

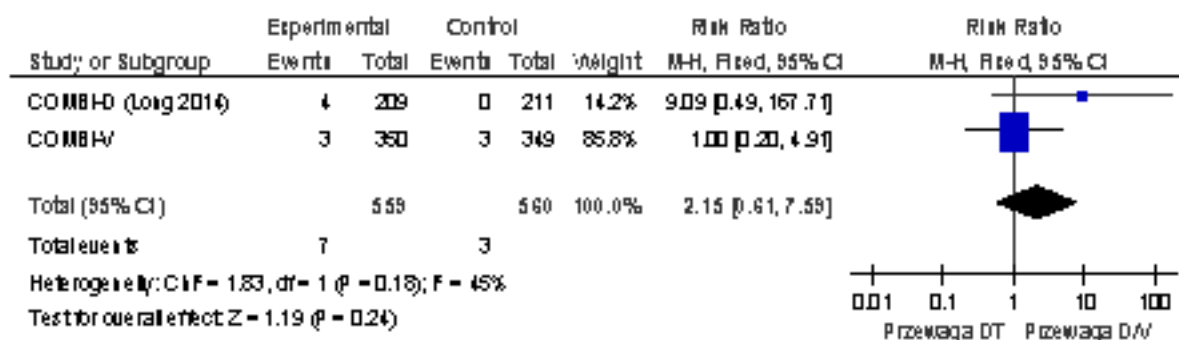
Tab. 26 Porównanie bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem z dabrafenibem/wemurafenibem: zdarzenia niepożądane prowadzące do śmierci

Stopień	Badanie	Dabrafenib + trametynib			Komparator			p	DT vs D		DT vs V		DT vs D/V	
		n	N	%	n	N	%		RR (95%CI)	RD (95%CI)	RR (95%CI)	RD (95%CI)	RR (95%CI)	RD (95%CI)
ogółem	COMBI-D (Long 2014)	4	209	2	0	211	0	0,06	9,09 (0,49; 167,71) p=0,1379	-	-	-	2,15 (0,61; 7,59) p=0,24	-
	COMBI-V	3	350	1	3	349	1	1	-	-	1,00 (0,20; 4,91) p=0,9972	-	-	-

Ryc. 24 Metaanaliza bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z dabrafenibem/wemurafenibem: zdarzenia niepożądane prowadzące do rezygnacji z badania (DT vs D/V)



Ryc. 25 Metaanaliza bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z dabrafenibem/wemurafenibem: zdarzenia niepożądane prowadzące do śmierci (DT vs D/V)



4.2.6.5 Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane

W Tab. 27 przedstawiono porównanie bezpieczeństwa terapii skojarzonej DT z dabrafenibem oraz wemurafenibem pod względem najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych (występujących u co najmniej 20% pacjentów z grupy dabrafenibu i trametynibu, raportowane we wszystkich badaniach włączonych do analizy).

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych u pacjentów leczonych terapią skojarzoną dabrafenibem i trametynibem należą: gorączka, zmęczenie, nudności, dreszcze, ból głowy, biegunka, bóle stawów, wysypka, wymioty, kaszel, zaparcia, bóle mięśni, obrzęki obwodowe, zmniejszenie apetytu i nadciśnienie.

Najczęstszym zdarzeniem niepożądany raportowanym we wszystkich badaniach była gorączka (powyżej 38,5°C). Analiza danych wykazała większe prawdopodobieństwo wystąpienia tego zdarzenia u pacjentów z grupy DT w porównaniu z pacjentami leczonymi dabrafenibem, jak i wemurafenibem (odpowiednio RR=2,00; 95% CI: 1,60; 2,50; p<0,0001 oraz RR=2,51; 95% CI: 2,00; 3,15; p<0,0001; Ryc. 26). Wyniki dotyczące różnicy ryzyka (RD) charakteryzowały się dużą heterogenicznością danych, co mogło wynikać z różnic w ryzyku wyjściowym pomiędzy badanymi grupami. Metaanaliza danych

dla badania COMBI-D i COMBI-V wykazała także większe ryzyko wystąpienia gorączki o 3. stopniu nasilenia u pacjentów leczonych DT w porównaniu z dabrafenibem i wemurafenibem (RR=4,52; 95% CI: 1,88; 10,86; p=0,0007; Ryc. 27). Natomiast wyniki z badania Flaherty 2012 dot. 3. i 4. stopnia nasilenia gorączki nie wykazały istotnej różnicy w prawdopodobieństwie wystąpienia zdarzenia pomiędzy badanymi grupami.

Stwierdzono większe prawdopodobieństwo wystąpienia dreszczy ogółem (RR=2,93; 95% CI: 1,73; 4,96; p<0,0001; duża heterogeniczność danych; Ryc. 32) i wymiotów ogółem (RR=1,83; 95% CI: 1,45; 2,30; p<0,001; Ryc. 41) u pacjentów leczonych dabrafenibem i trametynibem w porównaniu do terapii dabrafenibem lub wemurafenibem. Stwierdzono natomiast brak istotnej różnicy w ryzyku wystąpienia tych zdarzeń niepożądanych o 3. lub 4. stopniu nasilenia pomiędzy badanymi grupami.

Analiza danych wskazała na większe ryzyko wystąpienia u pacjentów z grupy DT w porównaniu do grupy wemurafenibu bólu głowy ogółem (RR=1,31; 95% CI: 1,01; 1,69; p=0,0405, Ryc. 33), kaszlu ogółem (RR=2,02; 95% CI: 1,38; 2,97; p=0,0003, Ryc. 43) i zaparć ogółem (RR=1,95, 95% CI: 1,21; 3,15; p=0,0064, Ryc. 45). W przypadku zaparć stwierdzono większe ryzyko wystąpienia zdarzenia także w porównaniu z dabrafenibem i wemurafenibem łącznie.

Zaobserwowano mniejsze ryzyko wystąpienia u pacjentów przyjmujących terapię skojarzoną dabrafenibem i trametynibem:

- bólu stawów ogółem i 3. stopnia w porównaniu z wemurafenibem (odpowiednio RR=0,47; 95% CI: 0,38; 0,58; p<0,0001 i RR=0,20; 95% CI: 0,06; 0,68; p=0,0102; Ryc. 37 i Ryc. 38),
- wysypki ogółem i 3 stopnia w porównaniu z wemurafenibem (odpowiednio RR=0,51; 95% CI: 0,40; 0,64; p<0,0001 i RR=0,13; 95% CI: 0,05; 0,37; p=0,0001; Ryc. 39 i Ryc. 40) oraz wysypki 3. stopnia w porównaniu z dabrafenibem i wemurafenibem (RR=0,14; 95% CI: 0,05; 0,37; p<0,0001, Ryc. 40; wyniki dotyczące RD charakteryzowały się dużą heterogenicznością danych, co mogło wynikać z różnic w ryzyku wyjściowym pomiędzy badanymi grupami),
- zmniejszenia apetytu ogółem w porównaniu z wemurafenibem, jak i łącznie dabrafenibem i wemurafenibem (odpowiednio RR=0,60; 95% CI: 0,42; 0,85; p=0,0043 i RR=0,73; 95% CI: 0,56; 0,96; p=0,02; Ryc. 51).

Analiza danych wskazała na większe ryzyko wystąpienia biegunki (RR=1,57; 95% CI: 1,13; 2,18; p=0,007), obrzęków obwodowych (RR=2,40; 95% CI: 1,46; 3,95; p=0,0006) i nadciśnienia (RR=1,65; 95% CI: 1,10; 2,49; p=0,02) u chorych z grupy DT w porównaniu do grupy dabrafenibu.

Nie stwierdzono znamiennej różnicy w występowaniu zmęczenia, nudności i bólu mięśni pomiędzy grupami terapii skojarzonej oraz monoterapii dabrafenibem i wemurafenibem.

Tab. 27 Porównanie bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem z dabrafenibem/wemurafenibem: najczęściej występujące zdarzenia niepożądane

Stopień	Badanie	Dabrafenib + trametynib			Komparator			p	DT vs D		DT vs V		DT vs D/V	
		n	N	%	n	N	%		RR (95%CI)	RD (95%CI)	RR (95%CI)	RD (95%CI)	RR (95%CI)	RD (95%CI)
Gorączka (≥38,5°C)														
ogółem	COMBI-D (Long 2014)	107	209	51	59	211	28	<0,001	2,00 (1,60; 2,50) p<0,0001	0,33 (0,12; 0,53) p=0,002 I ² =79%	-	-	2,26 (1,92; 2,65) p<0,0001	0,31 (0,24; 0,40) p<0,0001 I ² =68%
	Flaherty 2012	39	55	71	14	53	26	<0,001			2,51 (2,00; 3,15) p<0,0001	0,32 (0,25; 0,38) p<0,0001		
	COMBI-V	184	350	53	73	349	21	<0,001	-	-				
3	COMBI-D (Long 2014)	12	209	6	4	211	2	0,044	3,03 (0,99; 9,24) p=0,05	-	-	-	4,52 (1,88; 10,86) p=0,0007	0,04 (0,02; 0,06) p=0,0002
	COMBI-V	15	350	4	2	349	1	0,002	-	-	7,48 (1,72; 32,46) p=0,007	0,04 (0,01; 0,06) p=0,001		
3 lub 4	Flaherty 2012	3	55	5	0	53	0	0,243	6,75 (0,36; 127,63) p=0,2029	-	-	-	-	-
Zmęczenie														
ogółem	COMBI-D (Long 2014)	74	209	35	74	211	35	0,943	1,08 (0,87; 1,35) p=0,48	-	-	-	0,97 (0,83; 1,13) p=0,69	-
	Flaherty 2012	29	55	53	21	53	40	0,183			0,88 (0,70; 1,09) p=0,2423	-		
	COMBI-V	101	350	29	115	349	33	0,241	-	-				

*Terapia skojarzona dabrafenibem i trametynibem (Tafinlar® i Mekinist®) w leczeniu nieresekcyjnego
lub przerzutowego czerniaka z mutacją BRAF V600. Analiza kliniczna*

Stopień	Badanie	Dabrafenib + trametynib		Komparator		p	DT vs D		DT vs V		DT vs D/V			
3	COMBI-D (Long 2014)	4	209	2	2	211	1	0,448	2,02 (0,37; 10,91) p=0,4142	-	-	1,00 (0,38; 2,65) p=1,0	-	
	COMBI-V	4	350	1	6	349	2	0,546	-	-	0,66 (0,19; 2,34) p=0,5241	-	-	
3 lub 4	Flaherty 2012	2	55	4	3	53	6	0,676	0,64 (0,11; 3,69) p=0,6200	-	-	-	-	
Nudności														
ogółem	COMBI-D (Long 2014)	63	209	30	54	211	26	0,328	1,48 (0,85; 2,58) p=0,17	-	-	1,21 (0,86; 1,70) p=0,27	-	
	Flaherty 2012	24	55	44	11	53	21	0,014	[z=64%	-	-	[z=68%	-	
	COMBI-V	121	350	35	125	349	36	0,73	-	-	0,97 (0,79; 1,18) p=0,73	-	-	
3	COMBI-D (Long 2014)	0	209	0	3	211	1	0,248	0,14 (0,01; 2,78) p=0,1993	-	-	0,27 (0,05; 1,66) p=0,16	-	
	COMBI-V	1	350	<1	2	349	1	0,624	-	-	0,50 (0,05; 5,47) p=0,5691	-	-	
3 lub 4	Flaherty 2012	1	55	2	0	53	0	1	2,89 (0,12; 69,48) p=0,5125	-	-	-	-	
Dreszcze														
ogółem	COMBI-D (Long 2014)	62	209	30	33	211	16	0,001	2,41 (1,36; 4,25) p=0,002	0,27 (0,00; 0,53) p=0,05	-	-	2,93 (1,73; 4,96) p<0,0001	0,24 (0,13; 0,35) p<0,0001
	Flaherty 2012	32	55	58	9	53	17	<0,001	[z=59%	[z=88%	-	-	[z=75%	[z=79%
	COMBI-V	110	350	31	27	349	8	<0,001	-	-	4,06 (2,74; 6,02) p<0,0001	0,24 (0,18; 0,29) p<0,0001	-	-

Stopień	Badanie	Dabrafenib + trametynib		Komparator		p	DT vs D	DT vs V	DT vs D/V					
3	COMBI-D (Long 2014)	0	209	0	0	211	0	-	-	-	-	-		
	COMBI-V	3	350	1	0	349	0	0,249	-	-	6,98 (0,36; 134,63) p=0,20	-	-	
3 lub 4	Flaherty 2012	1	55	2	0	53	0	1	2,89 (0,12; 69,48) p=0,5125	-	-	-	-	
Ból głowy														
ogółem	COMBI-D (Long 2014)	63	209	30	62	211	29	0,865	1,03 (0,79; 1,34)	-	-	-	-	
	Flaherty 2012	16	55	29	15	53	28	1	p=0,85	-	-	1,17 (0,97; 1,40) p=0,10	-	
	COMBI-V	101	350	29	77	349	22	0,039	-	-	1,31 (1,01; 1,69) p=0,0405	0,07 (0,00; 0,13) p=0,04	-	
3	COMBI-D (Long 2014)	1	209	<1	3	211	1	0,623	0,34 (0,04; 3,21) p=0,3439	-	-	-	0,80 (0,22; 2,98) p=0,74	-
	COMBI-V	3	350	<1	2	349	<1	1	-	-	1,50 (0,25; 8,90) p=0,6581	-	-	
3 lub 4	Flaherty 2012	0	55	0	0	53	0	-	-	-	-	-	-	
Biegunka														
ogółem	COMBI-D (Long 2014)	51	209	24	30	211	14	0,009	1,57 (1,13; 2,18) p=0,007	0,10 (0,03; 0,17) p=0,006	-	-	1,20 (0,74; 1,95) p=0,46 F=80%	-
	Flaherty 2012	20	55	36	15	53	28	0,415	-	-	0,85 (0,70; 1,05) p=0,1254	-	-	
	COMBI-V	112	350	32	131	349	38	0,124	-	-	-	-	-	

Terapia skojarzona dabrafenibem i trametynibem (Tafinlar® i Mekinist®) w leczeniu nieresekcyjnego
lub przerzutowego czerniaka z mutacją BRAF V600. Analiza kliniczna

Stopień	Badanie	Dabrafenib + trametynib		Komparator		p	DT vs D		DT vs V		DT vs D/V	
3	COMBI-D (Long 2014)	2	209	1	2	211	1	1	1,01 (0,14; 7,10) p=0,9924	-	-	2,01 (0,50; 8,00) p=0,32
	COMBI-V	4	350	1	1	349	<1	0,373	-	-	3,99 (0,45; 35,51) p=0,2149	-
3 lub 4	Flaherty 2012	1	55	2	0	53	0	1	2,89 (0,12; 69,48) p=0,5125	-	-	-
Bóle stawów												
ogółem	COMBI-D (Long 2014)	51	209	24	58	211	27	0,505	0,87 (0,65; 1,15)	-	-	0,68 (0,42; 1,09)
	Flaherty 2012	15	55	27	18	53	34	0,532	p=0,32	-	-	p=0,11 F=83%
	COMBI-V	84	350	24	178	349	51	<0,001	-	-	0,47 (0,38; 0,58) p<0,0001	-0,27 (-0,34; -0,20) p<0,0001
3	COMBI-D (Long 2014)	1	209	<1	0	211	0	0,498	3,03 (0,12; 73,93) p=0,4966	-	-	0,51 (0,04; 6,50) p=0,61 F=59%
	COMBI-V	3	350	1	15	349	4	0,004	-	-	0,20 (0,06; 0,68) p=0,0102	-0,03 (-0,06; -0,01) p=0,004
3 lub 4	Flaherty 2012	0	55	0	0	53	0	-	-	-	-	-
Wysypka												
ogółem	COMBI-D (Long 2014)	48	209	23	46	211	22	0,815	0,97 (0,72; 1,31)	-	-	0,73 (0,44; 1,21) p=0,22 F=83%
	Flaherty 2012	15	55	27	19	53	36	0,409	p=0,82	-	-	-

Stopień	Badanie	Dabrafenib + trametynib		Komparator		p	DT vs D	DT vs V	DT vs D/V					
	COMBI-V	76	350	22	149	349	43	<0,001	-	-	0,51 (0,40; 0,64) p<0,0001	-0,21 (-0,28; -0,14) p<0,0001		
3	COMBI-D (Long 2014)	0	209	0	2	211	1	0,499	0,20 (0,01; 4,18) p=0,3008	-	-	-	-0,04 (-0,13; 0,05)	
	COMBI-V	4	350	1	30	349	9	<0,001	-	-	0,13 (0,05; 0,37) p=0,0001	-0,07 (-0,11; 0,04) p<0,0001	0,14 (0,05; 0,37) p<0,0001	p=0,38 ($I^2=96\%$)
3 lub 4	Flaherty 2012	0	55	0	0	53	0	-	-	-	-	-	-	
Wymioty														
ogółem	COMBI-D (Long 2014)	42	209	20	29	211	14	0,091	1,72 (1,19; 2,49) p=0,004	0,14 (-0,04; 0,32) p=0,12 $I^2=72\%$	-	-	1,83 (1,45; 2,30) p<0,0001	0,13 (0,05; 0,21) p=0,002 $I^2=61\%$
	Flaherty 2012	22	55	40	8	53	15	0,005	-	-	1,90 (1,41; 2,56) p<0,0001	0,14 (0,08; 0,20) p<0,0001	-	-
	COMBI-V	101	350	29	53	349	15	<0,001	-	-	-	-	-	-
3	COMBI-D (Long 2014)	2	209	1	1	211	<1	0,622	2,02 (0,18; 22,10) p=0,5649	-	-	-	1,50 (0,43; 5,29) p=0,53	-
	COMBI-V	4	350	1	3	349	1	1	-	-	1,33 (0,30; 5,90) p=0,7078	-	-	-
3 lub 4	Flaherty 2012	1	55	2	0	53	0	1	2,89 (0,12; 69,48) p=0,5125	-	-	-	-	
Kaszleł														
ogółem	COMBI-D (Long 2014)	34	209	16	35	211	17	1	1,08 (0,75; 1,56)	-	-	-	1,42 (0,88; 2,30)	-

Terapia skojarzona dabrafenibem i trametynibem (Tafinlar® i Mekinist®) w leczeniu nieresekcyjnego
lub przerzutowego czerniaka z mutacją BRAF V600. Analiza kliniczna

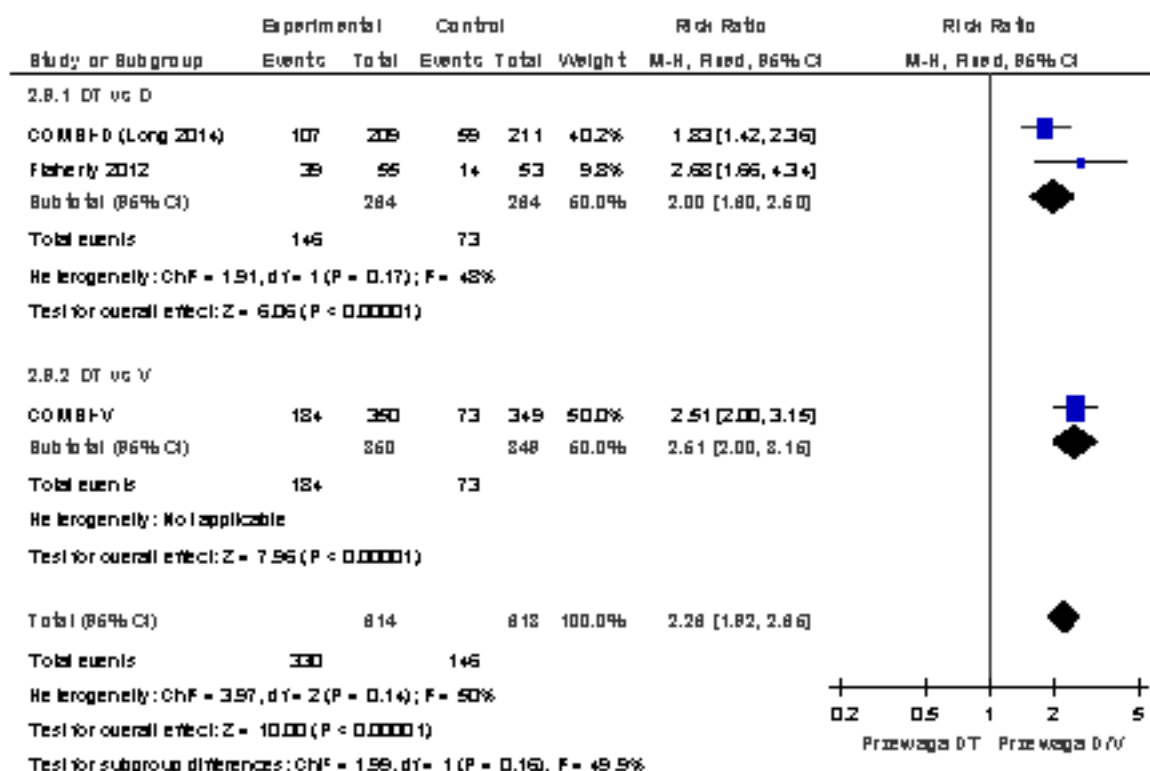
Stopień	Badanie	Dabrafenib + trametynib			Komparator			p	DT vs D		DT vs V		DT vs D/V	
	Flaherty 2012	16	55	29	11	53	21	0,377	p=0,67				p=0,16 P=067%	
	COMBI-V	69	350	20	34	349	10	<0,001	-	-	2,02 (1,38; 2,97) p=0,0003	0,10 (0,05; 0,15) p=0,0002		
3	COMBI-D (Long 2014)	0	209	0	0	211	0	-	-	-	-	-	-	-
	COMBI-V	0	350	0	0	349	0	-	-	-	-	-	-	-
3 lub 4	Flaherty 2012	0	55	0	0	53	0	-	-	-	-	-	-	-
Zaparcia														
	COMBI-D (Long 2014)	22	209	11	18	211	9	0,51	1,41 (0,86; 2,31)					
ogółem	Flaherty 2012	12	55	22	6	53	11	0,198	p=0,17				1,67 (1,19; 2,36) p=0,003	0,05 (0,02; 0,09) p=0,003
	COMBI-V	45	350	13	23	349	7	0,007	-	-	1,95 (1,21; 3,15) p=0,0064	0,06 (0,02; 0,11) p=0,005		
3	COMBI-D (Long 2014)	1	209	<1	0	211	0	0,498	3,03 (0,12; 73,93) p=0,4966					
	COMBI-V	0	350	0	0	349	0	-	-	-	-	-	-	-
3 lub 4	Flaherty 2012	0	55	0	0	53	0	-	-	-	-	-	-	-
Bóle mięśni														
	COMBI-D (Long 2014)	22	209	11	24	211	11	0,876	0,94 (0,61; 1,45)					
ogółem	Flaherty 2012	12	55	22	12	53	23	1	p=0,77				1,05 (0,80; 1,38) p=0,71	-
	COMBI-V	58	350	17	51	349	15	0,532	-	-	1,13 (0,80; 1,60) p=0,4760	-		

Stopień	Badanie	Dabrafenib + trametynib			Komparator			p	DT vs D		DT vs V		DT vs D/V	
3	COMBI-D (Long 2014)	1	209	<1	0	211	0	0,498	3,03 (0,12; 73,93) p=0,4966	-	-	-	0,54 (0,02; 14,24)	-
	COMBI-V	0	350	0	4	349	1	0,062	-	-	0,11 (0,01; 2,05) p=0,1395	-	p=0,71 R=56%	-
3 lub 4	Flaherty 2012	1	55	2	1	53	2	1	0,96 (0,06; 15,01) p=0,9789	-	-	-	-	-
Obrzęki obwodowe														
ogółem	COMBI-D (Long 2014)	30	209	14	10	211	5	0,001	2,40 (1,46; 3,95) p=0,0006	0,10 (0,05; 0,16) p=0,0003	-	-	1,75 (1,00; 3,06) p=0,06 R=61%	-
	Flaherty 2012	16	55	29	9	53	17	0,173	-	-	1,20 (0,78; 1,83) p=0,4061	-	-	-
	COMBI-V	42	350	12	35	349	10	0,469	-	-	-	-	-	-
3	COMBI-D (Long 2014)	1	209	<1	1	211	<1	1	1,01 (0,06; 16,04) p=0,9946	-	-	-	1,00 (0,14; 7,10) p=1,0	-
	COMBI-V	1	350	<1	1	349	<1	1	-	-	1,00 (0,06; 15,88) p=0,9984	-	-	-
3 lub 4	Flaherty 2012	0	55	0	0	53	0	-	-	-	-	-	-	-
Zmniejszenie apetytu														
ogółem	COMBI-D (Long 2014)	23	209	11	25	211	12	0,878	0,99 (0,64; 1,54) p=0,98	-	-	-	0,73 (0,56; 0,96) p=0,02	-0,05 (-0,09; -0,01) p=0,02
	Flaherty 2012	12	55	22	10	53	19	0,813	-	-	-	-	-	-

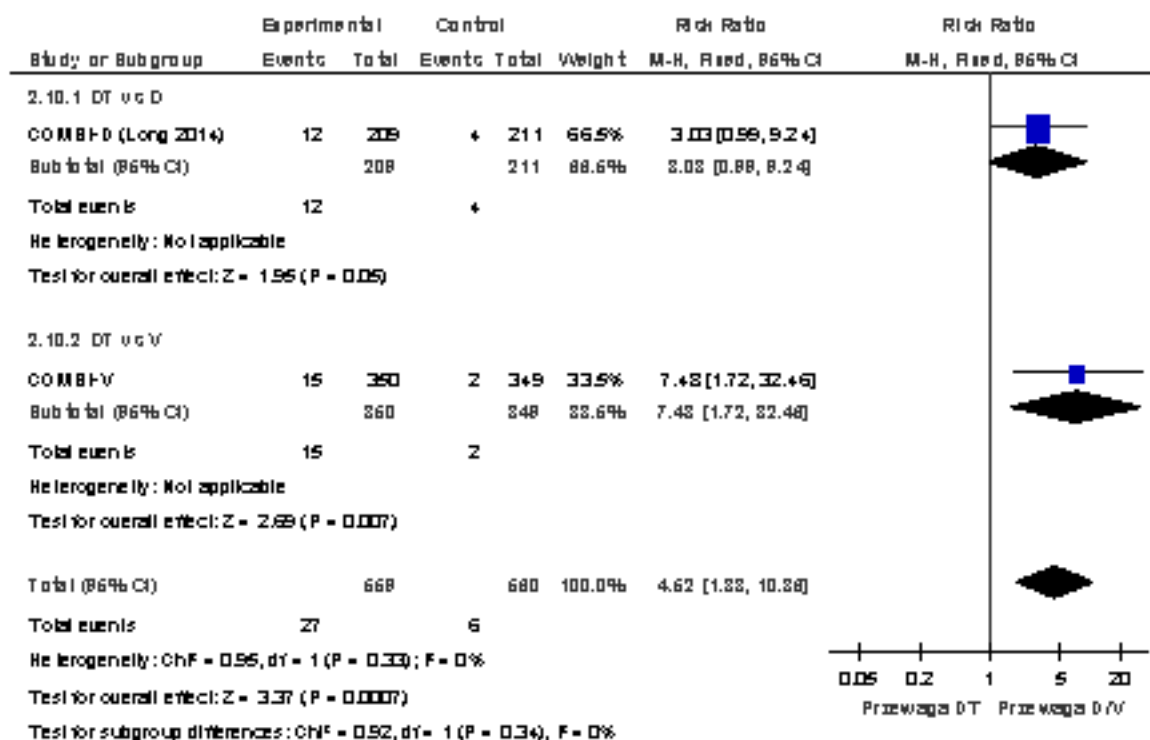
Terapia skojarzona daбраfenibem i trametynimem (Tafinlar® i Mekinist®) w leczeniu nieresekcyjnego
lub przerzutowego czerniaka z mutacją BRAF V600. Analiza kliniczna

Stopień	Badanie	Dabrafenib + trametynim			Komparator			p	DT vs D		DT vs V		DT vs D/V
	COMBI-V	42	350	12	70	349	20	0,004	-	-	0,60 (0,42; 0,85) p=0,0043	-0,08 (-0,13; -0,03) p=0,003	
3	COMBI-D (Long 2014)	1	209	<1	2	211	1	1	0,50 (0,05; 5,52) p=0,5755	-	-	-	1,41 (0,28; 7,12) p=0,68
	COMBI-V	2	350	<1	0	349	0	0,499	-	-	4,99 (0,24; 103,48) p=0,2991	-	-
3 lub 4	Flaherty 2012	0	55	0	0	53	0	-	-	-	-	-	-
Nadciśnienie													
ogółem	COMBI-D (Long 2014)	46	209	22	29	211	14	0,03	1,65 (1,10; 2,49) p=0,02	0,08 (0,02; 0,14) p=0,01	-	-	1,24 (1,00; 1,54) p=0,05
	Flaherty 2012	5	55	9	2	53	4	0,438	-	-	1,09 (0,85; 1,41) p=0,4998	-	-
	COMBI-V	92	350	26	84	349	24	0,5	-	-	-	-	-
3	COMBI-D (Long 2014)	8	209	4	10	211	5	0,81	0,91 (0,38; 2,15) p=0,83	-	-	-	1,35 (0,93; 1,97) p=0,12
	Flaherty 2012	1	55	2	0	53	0	1	-	-	1,50 (0,98; 2,28) p=0,0615	-	-
	COMBI-V	48	350	14	32	349	9	0,074	-	-	-	-	-

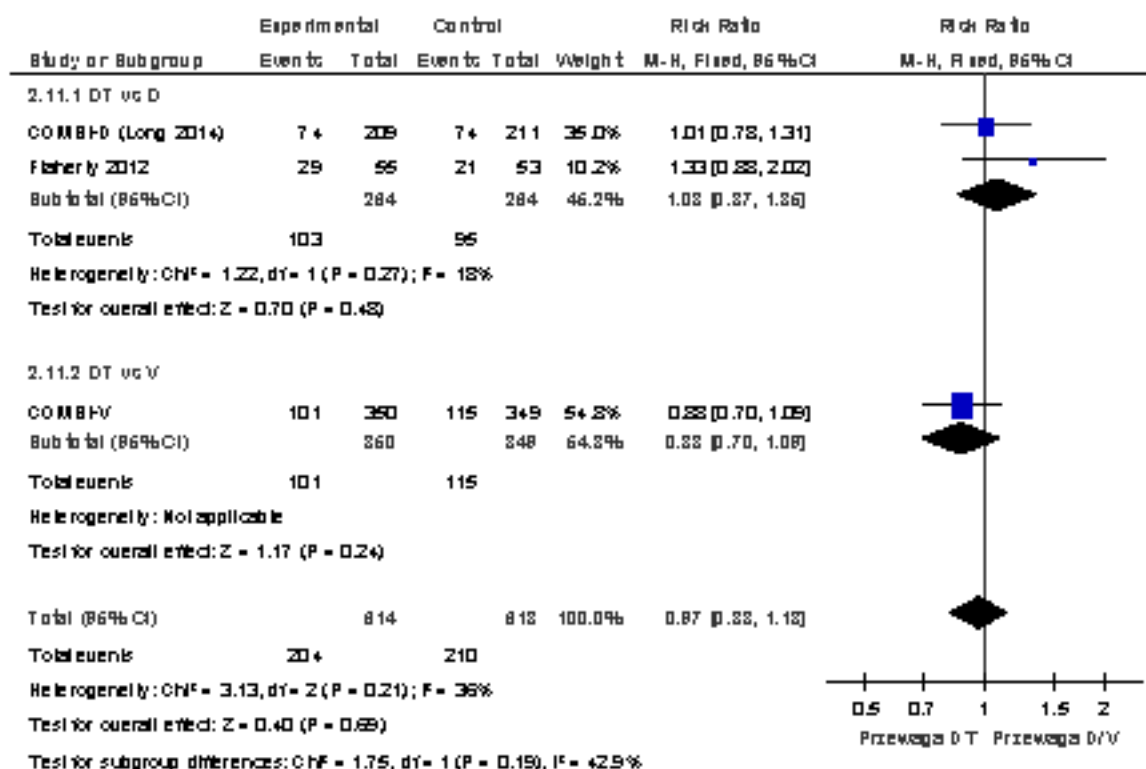
Ryc. 26 Metaanaliza bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z dabrafenibem/wemurafenibem: gorączka – ogółem



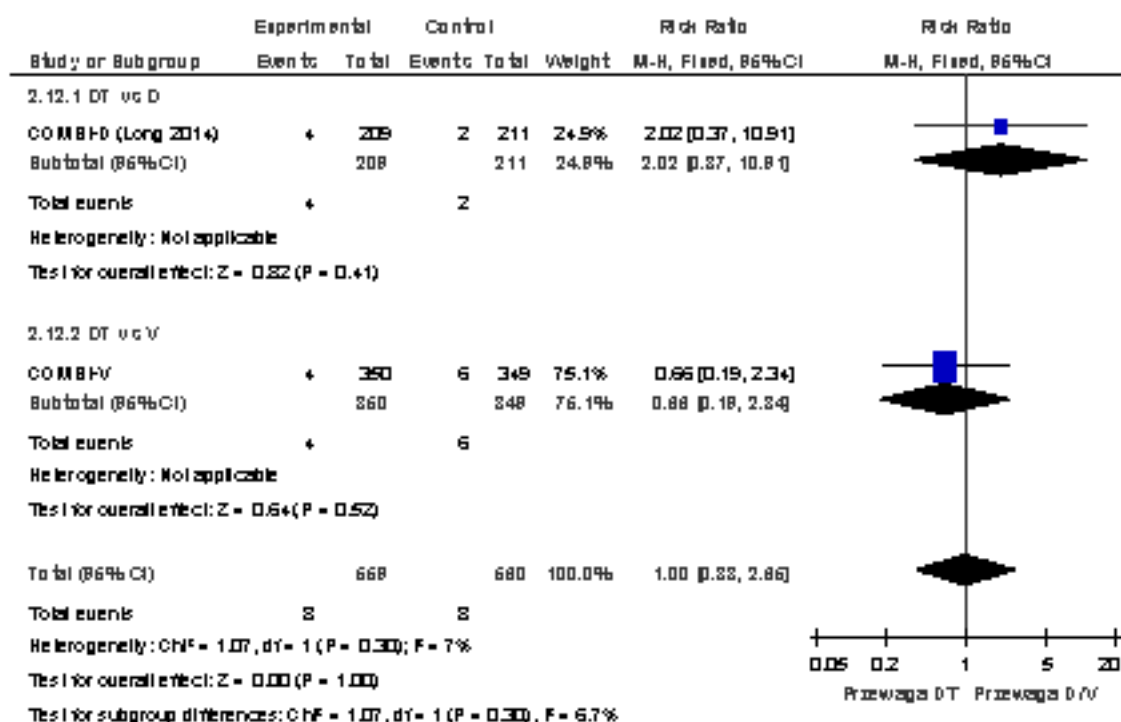
Ryc. 27 Metaanaliza bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z dabrafenibem/wemurafenibem: gorączka – stopień 3



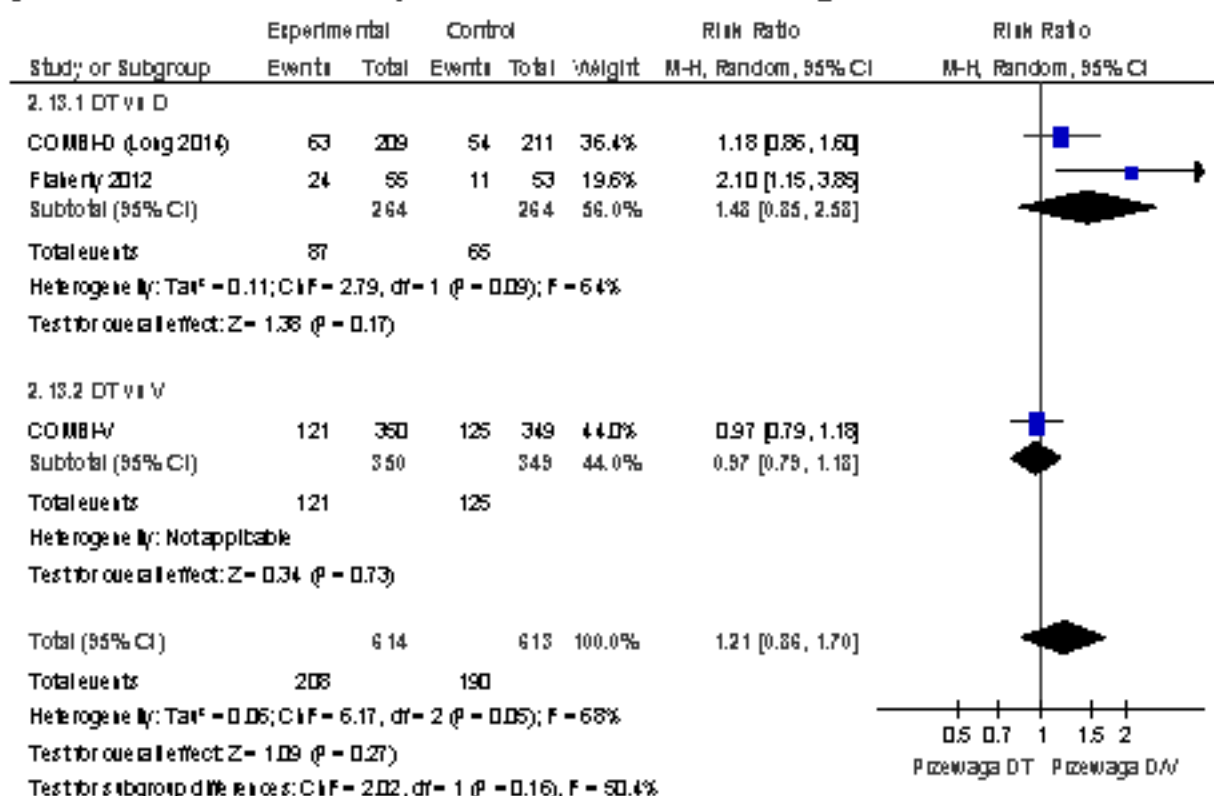
Ryc. 28 Metaanaliza bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z dabrafenibem/wemurafenibem: zmęczenie – ogółem



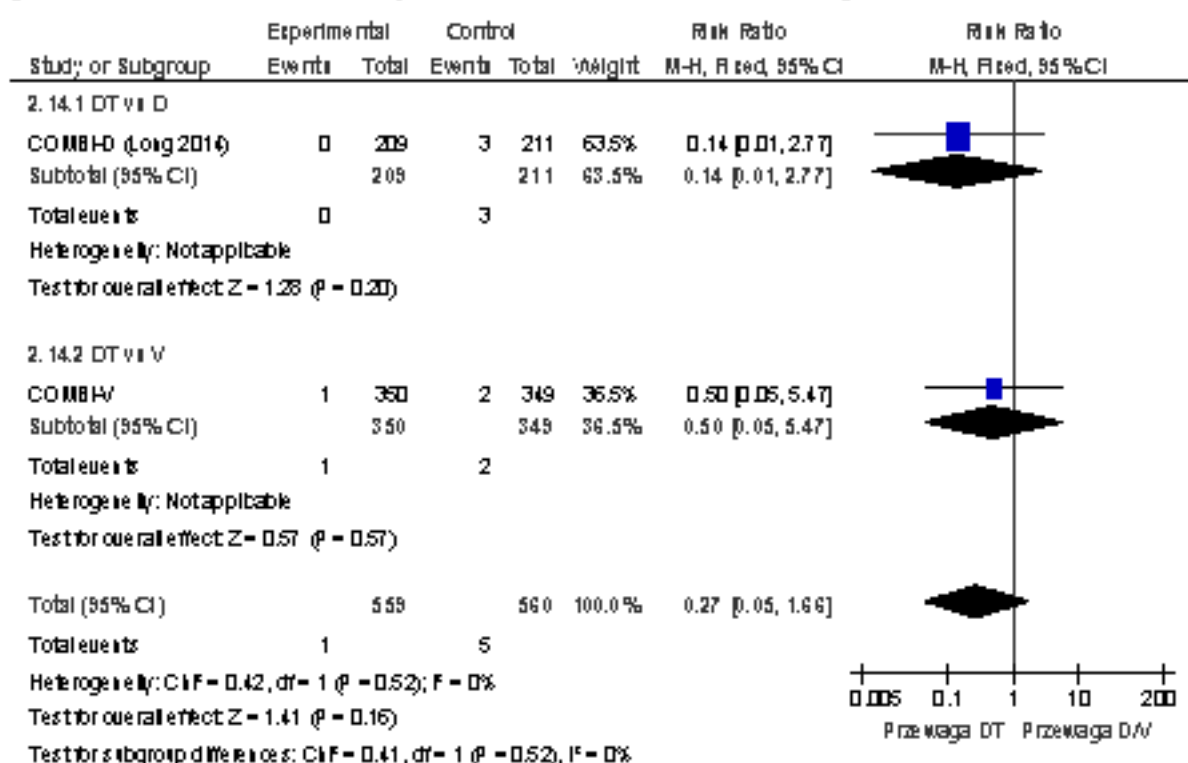
Ryc. 29 Metaanaliza bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z dabrafenibem/wemurafenibem: zmęczenie – stopień 3



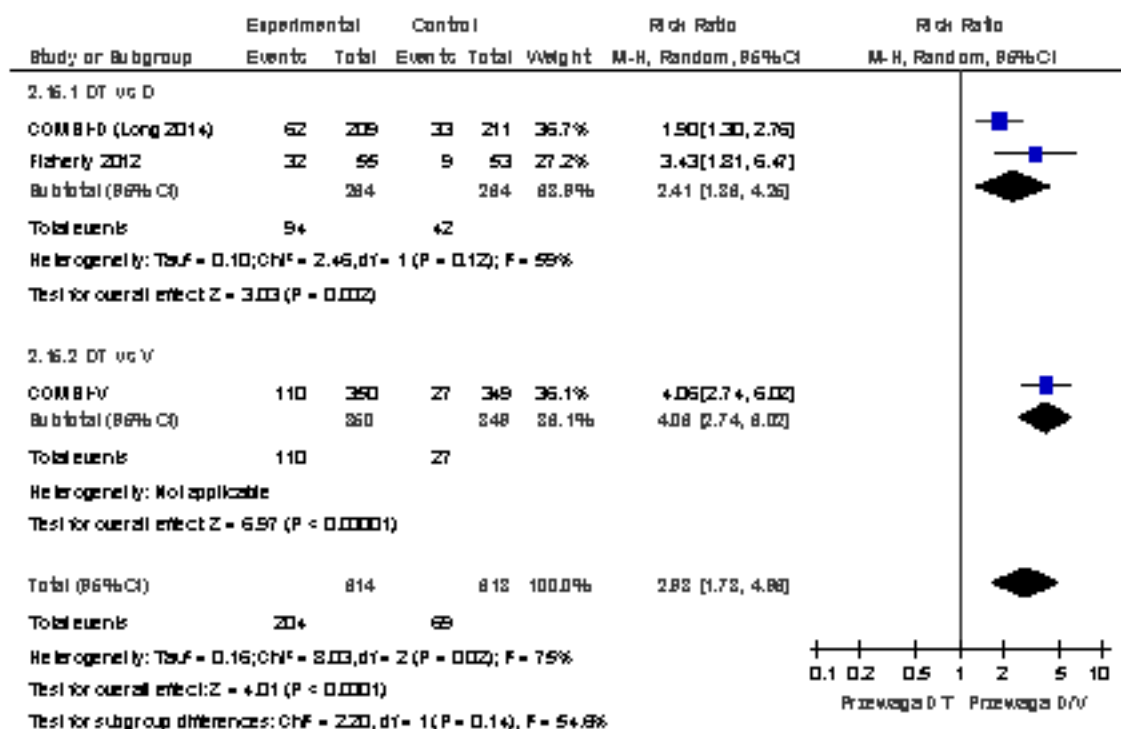
Ryc. 30 Metaanaliza bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z dabrafenibem/wemurafenibem: nudności – ogółem



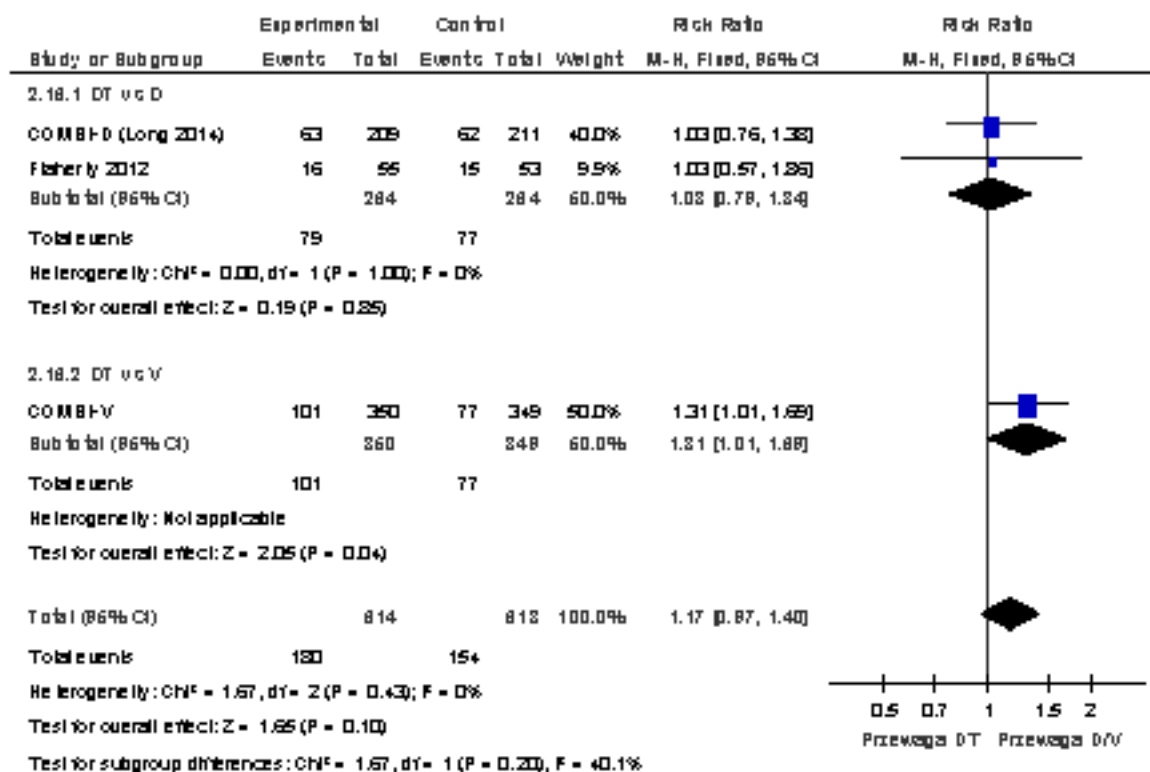
Ryc. 31 Metaanaliza bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z dabrafenibem/wemurafenibem: nudności – stopień 3



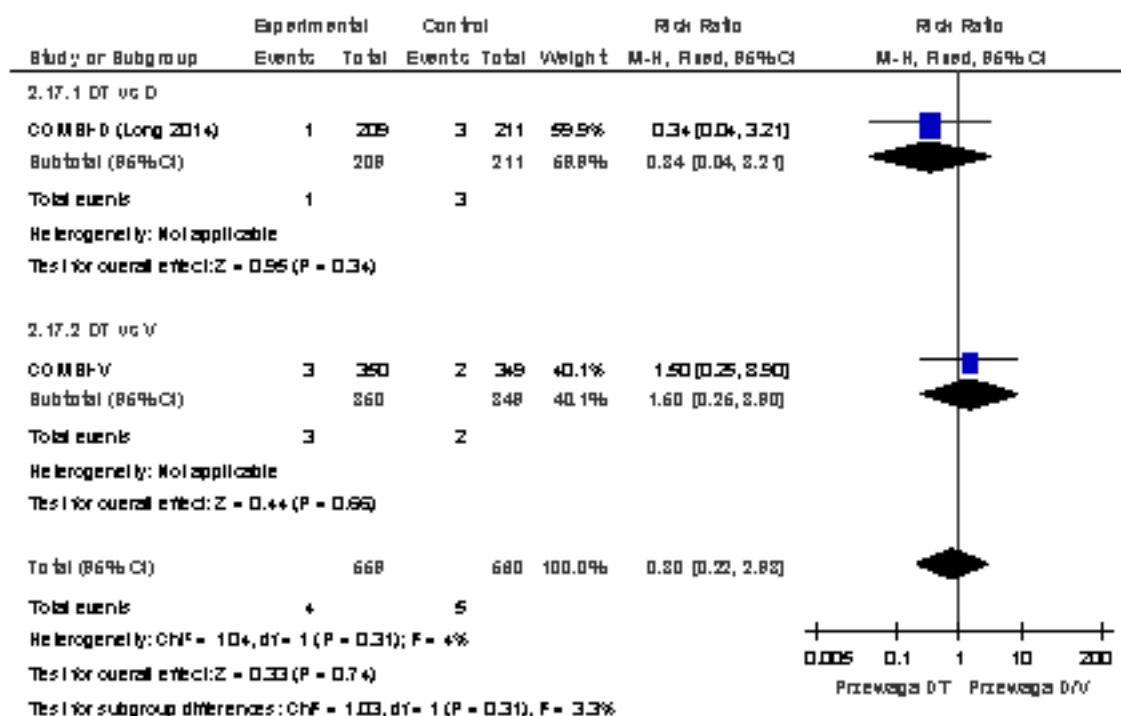
Ryc. 32 Metaanaliza bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z dabrafenibem/wemurafenibem: dreszcze – ogółem



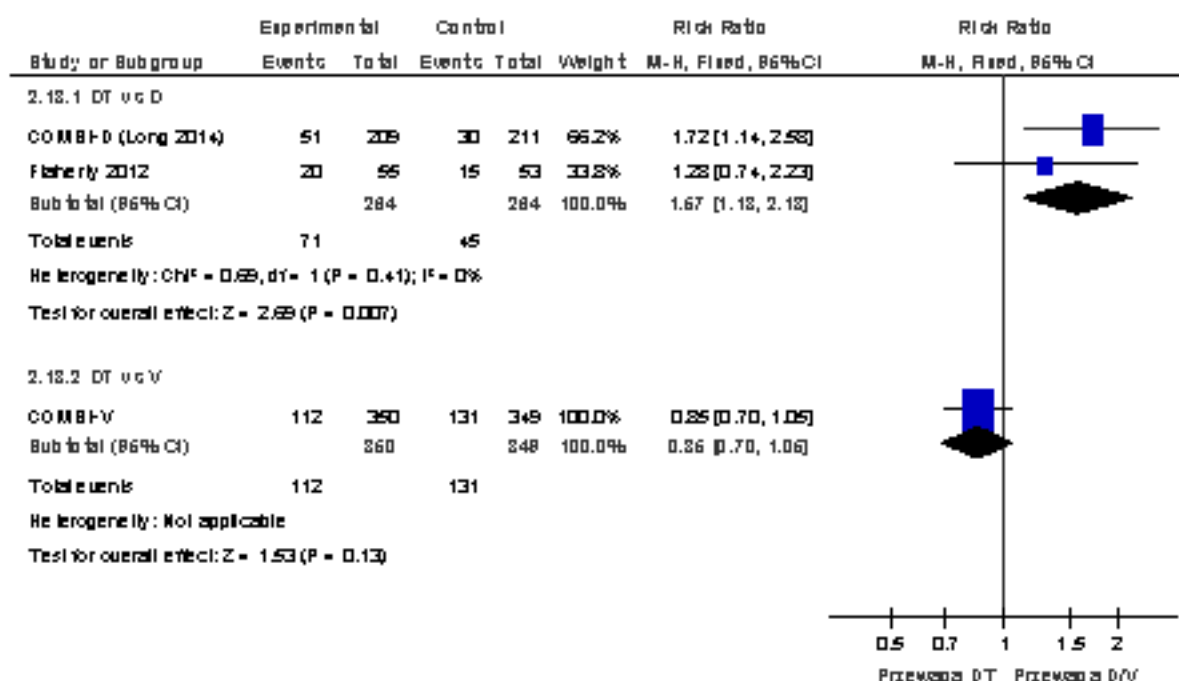
Ryc. 33 Metaanaliza bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z dabrafenibem/wemurafenibem: ból głowy – ogółem



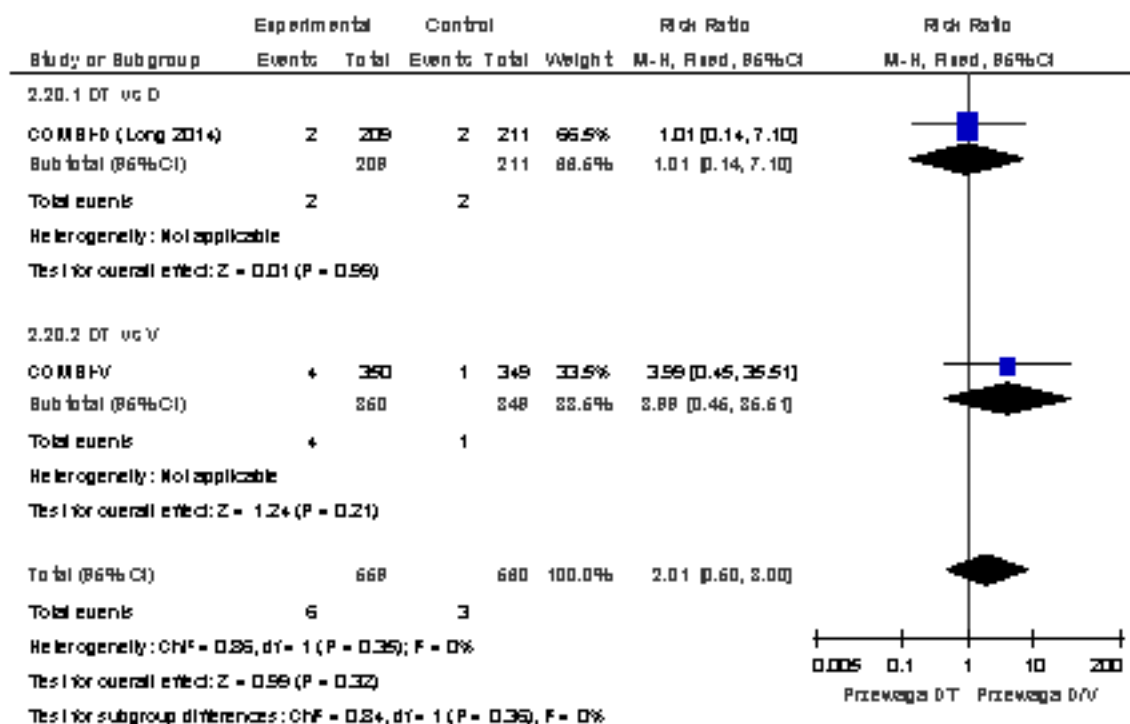
Ryc. 34 Metaanaliza bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z dabrafenibem/wemurafenibem: ból głowy – stopień 3



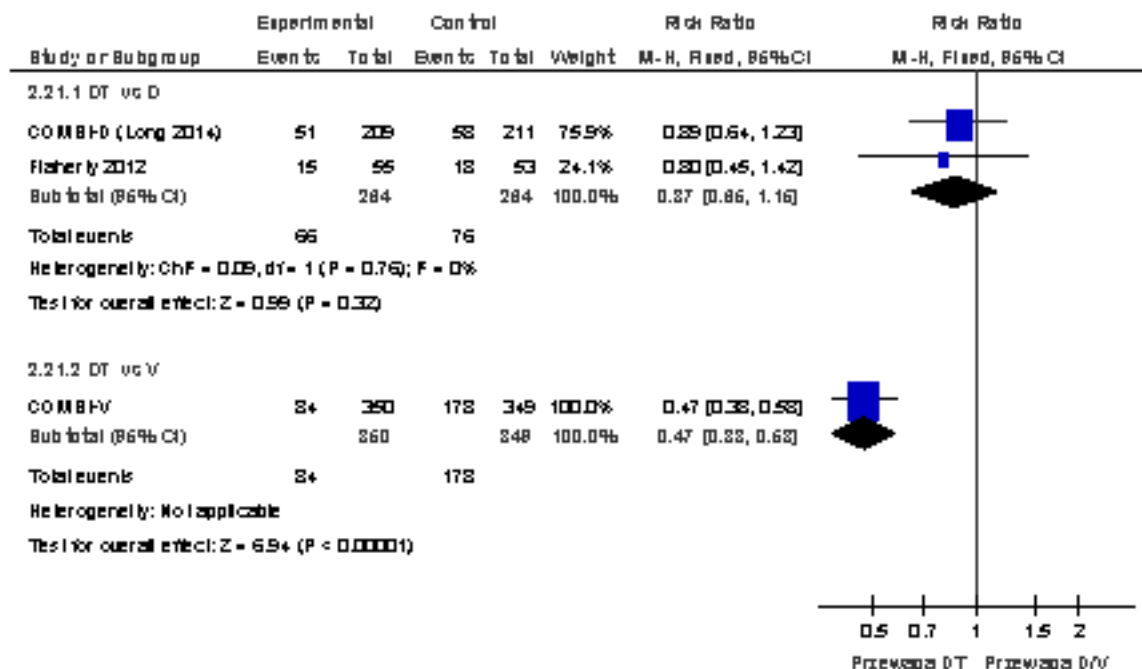
Ryc. 35 Metaanaliza bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z dabrafenibem/wemurafenibem: biegunka – ogółem (DT vs D, DT vs V)



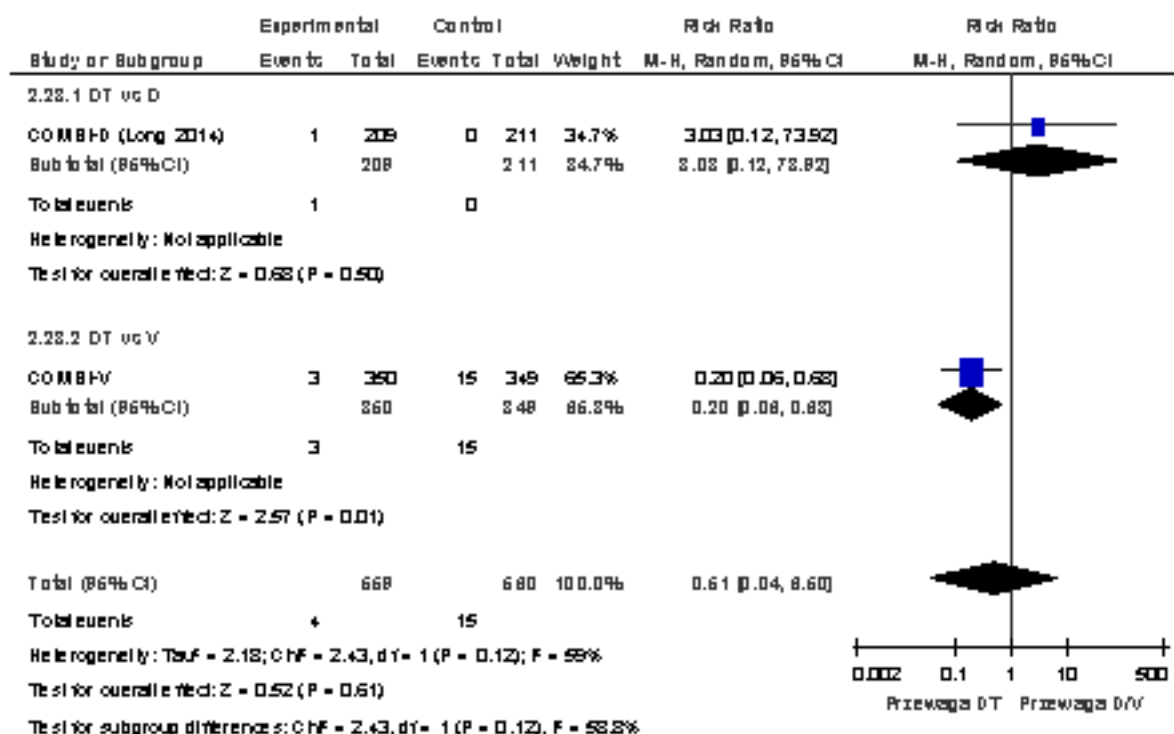
Ryc. 36 Metaanaliza bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z dabrafenibem/wemurafenibem: biegunka – stopień 3



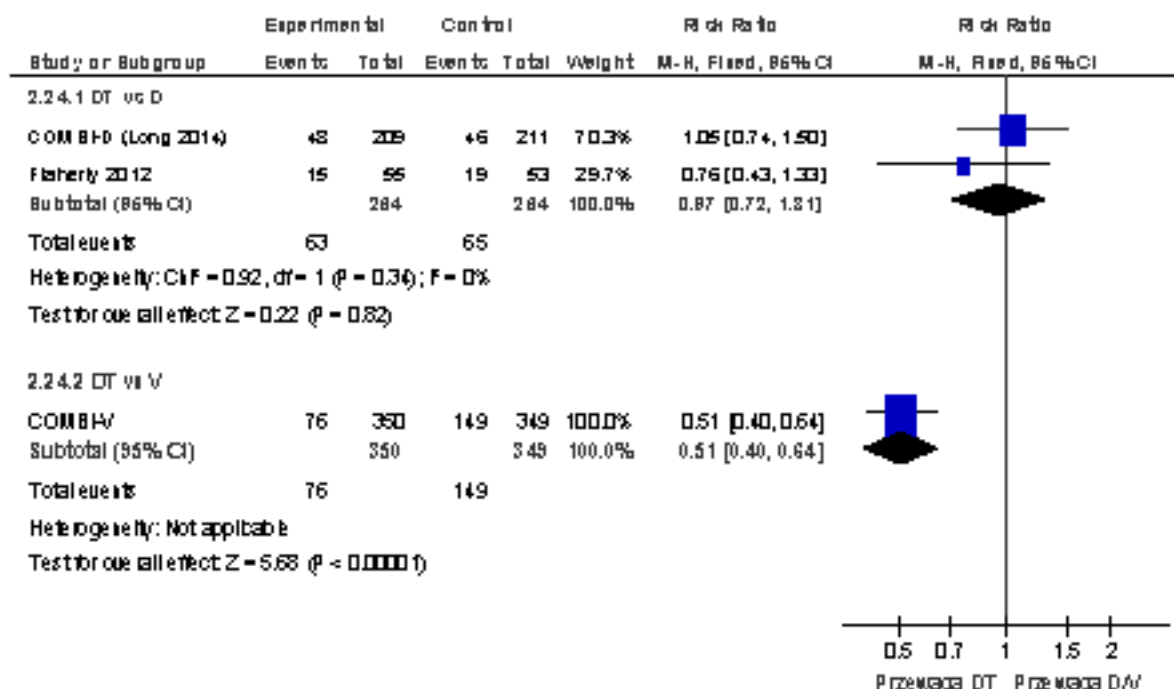
Ryc. 37 Metaanaliza bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z dabrafenibem/wemurafenibem: bóle stawów – ogółem (DT vs D, DT vs V)



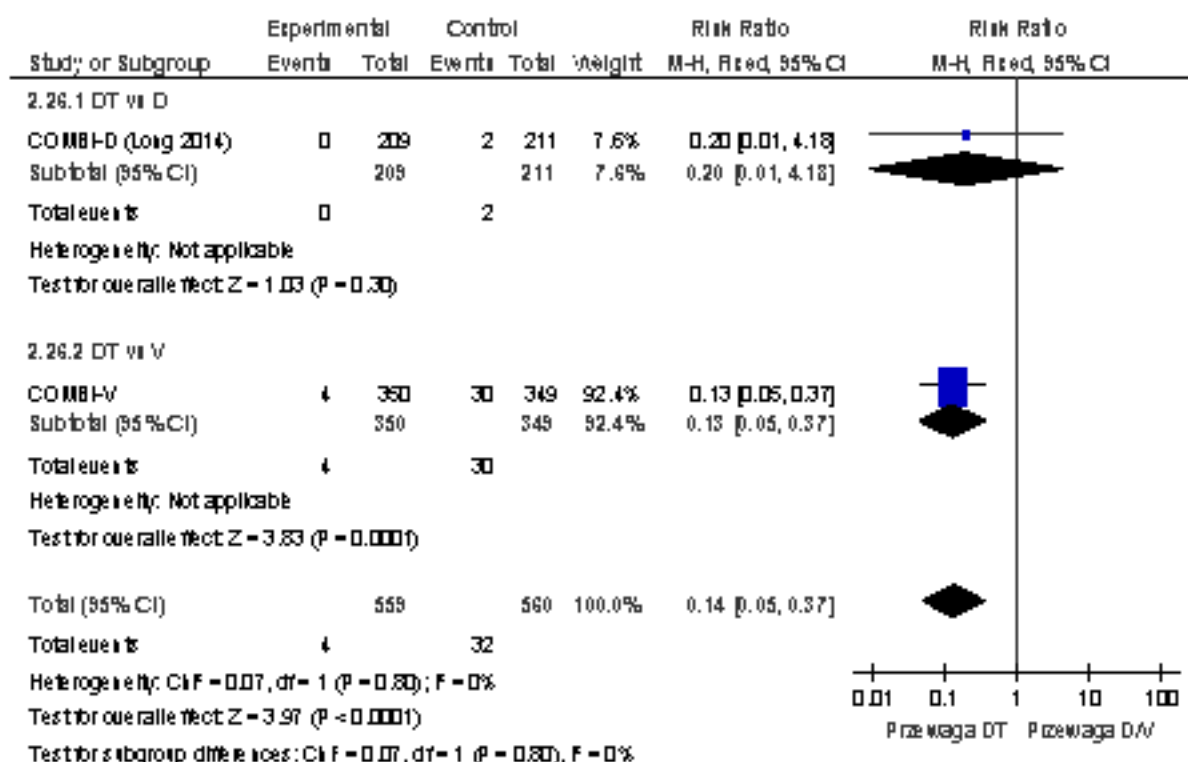
Ryc. 38 Metaanaliza bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z dabrafenibem/wemurafenibem: bóle stawów – stopień 3



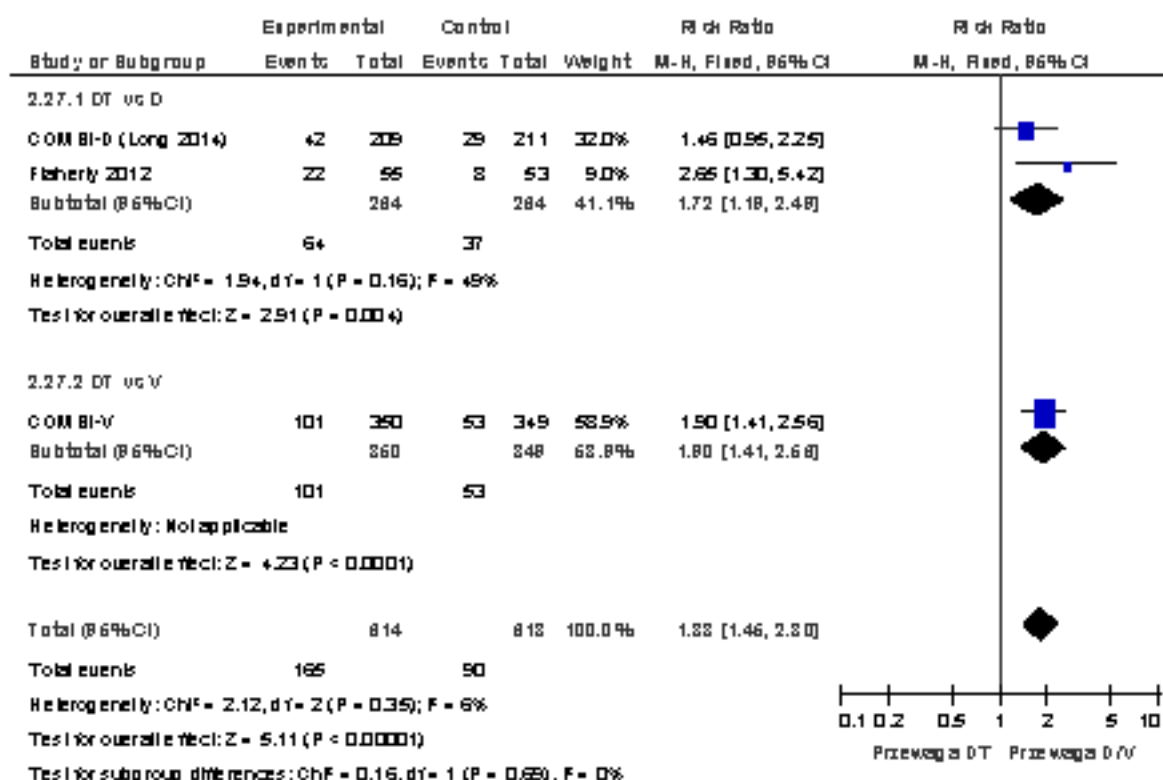
Ryc. 39 Metaanaliza bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z dabrafenibem/wemurafenibem: wysypka – ogółem (DT vs D, DT vs V)



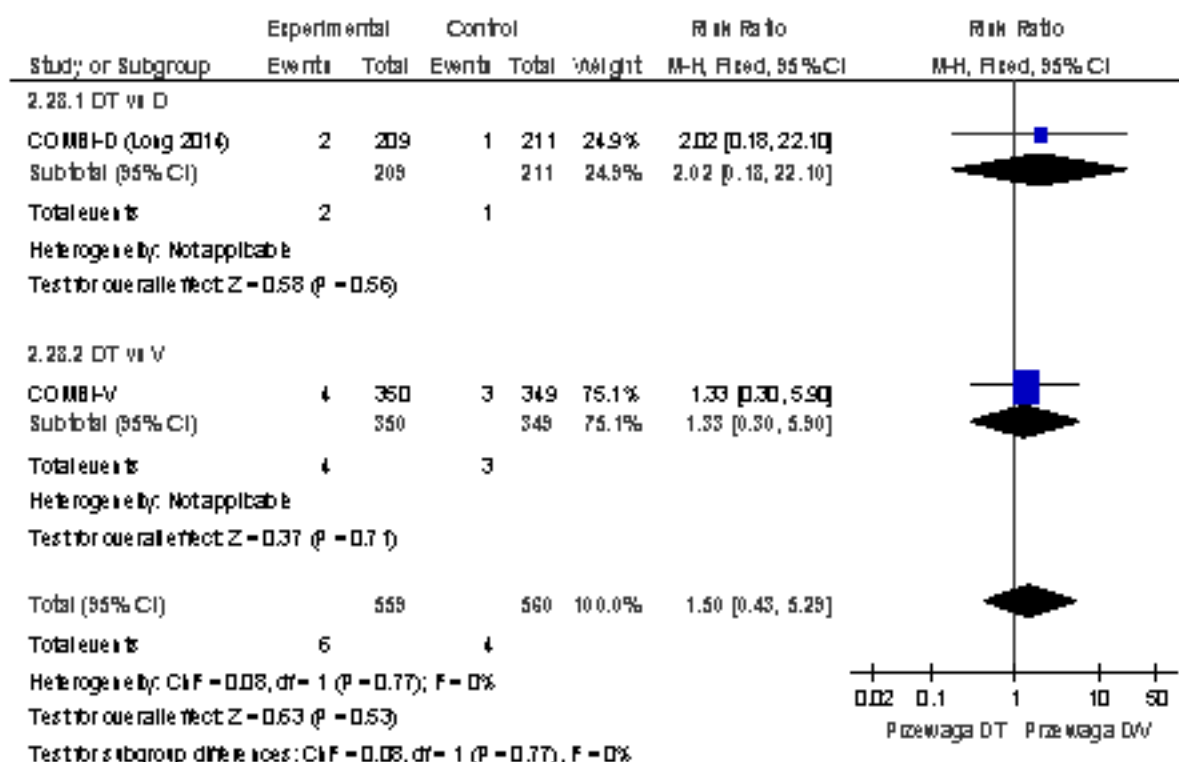
Ryc. 40 Metaanaliza bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z dabrafenibem/wemurafenibem: wysypka – stopień 3



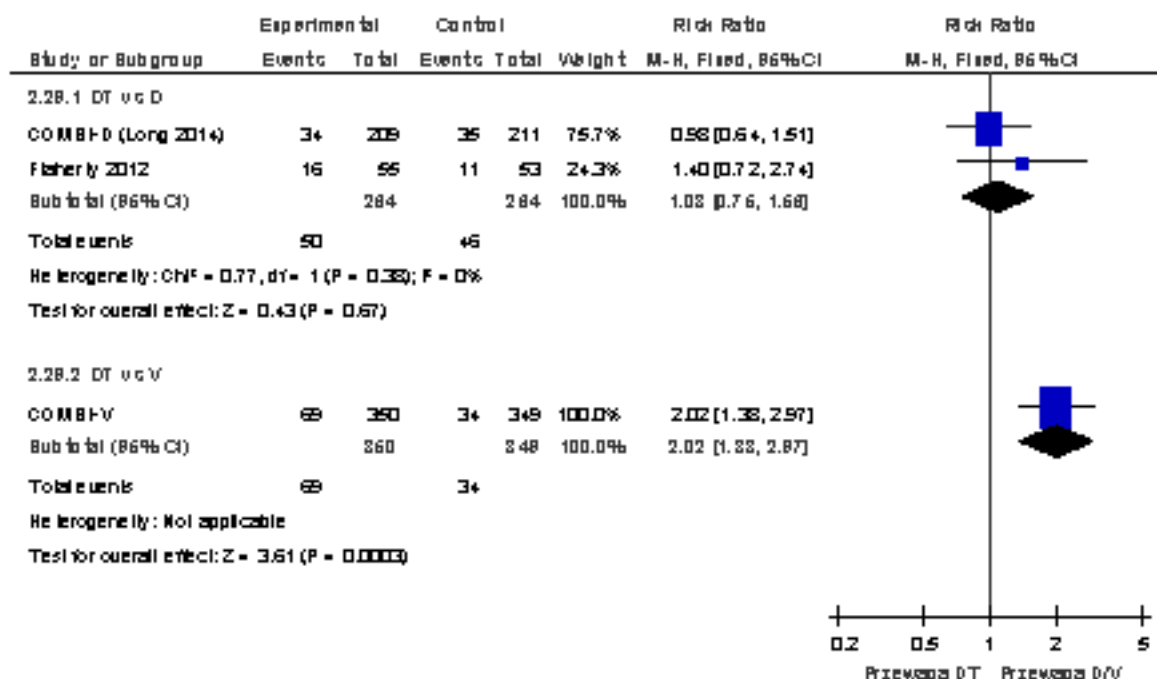
Ryc. 41 Metaanaliza bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z dabrafenibem/wemurafenibem: wymioty – ogółem



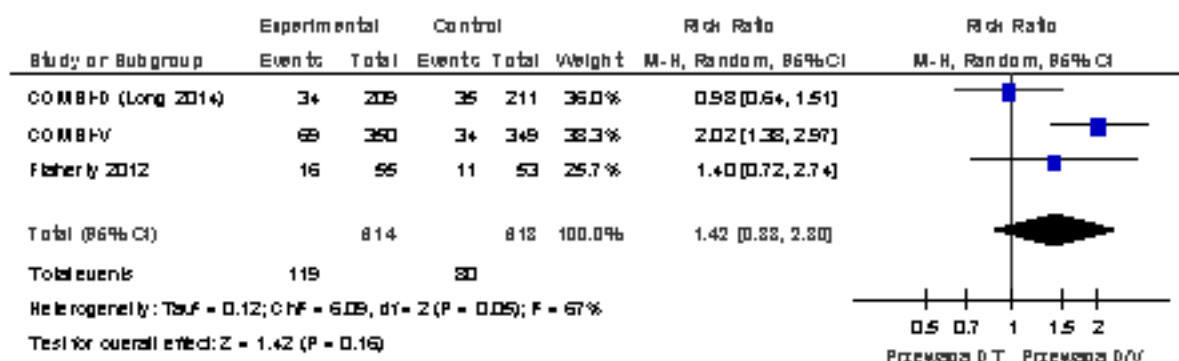
Ryc. 42 Metaanaliza bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z dabrafenibem/wemurafenibem: wymioty – stopień 3



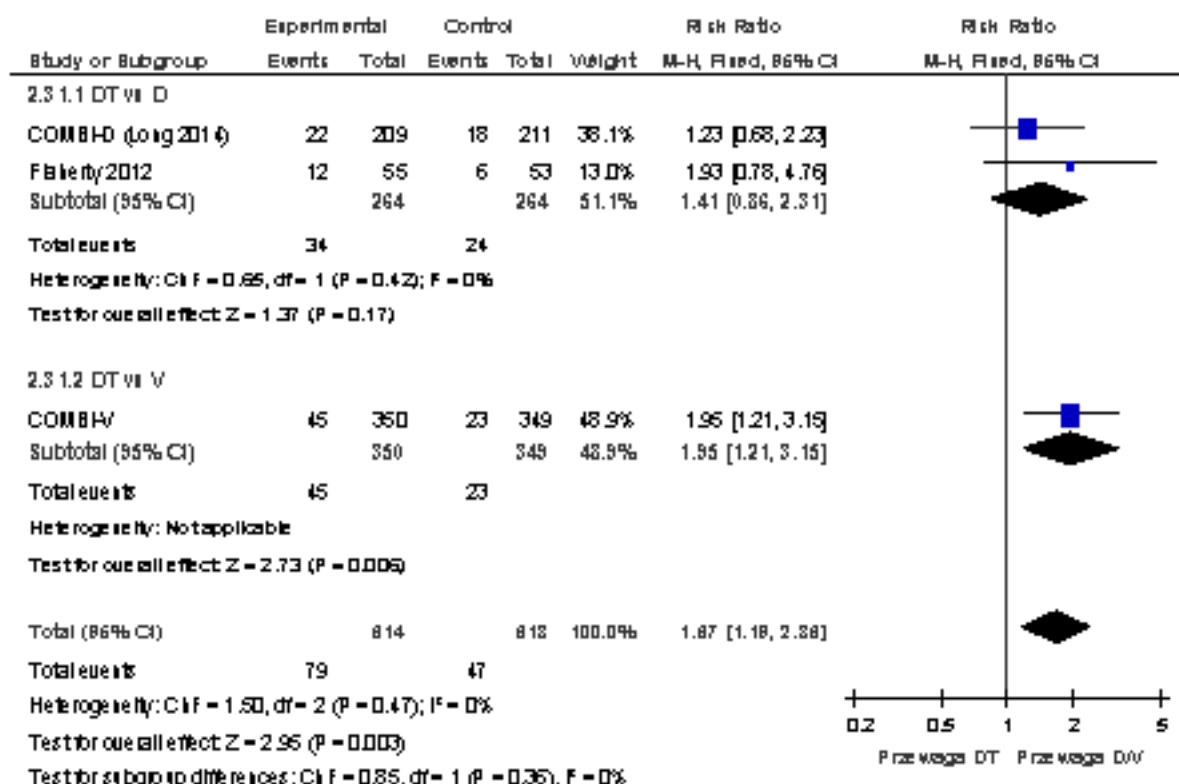
Ryc. 43 Metaanaliza bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z dabrafenibem/wemurafenibem: kaszel – ogółem (DT vs D, DT vs V)



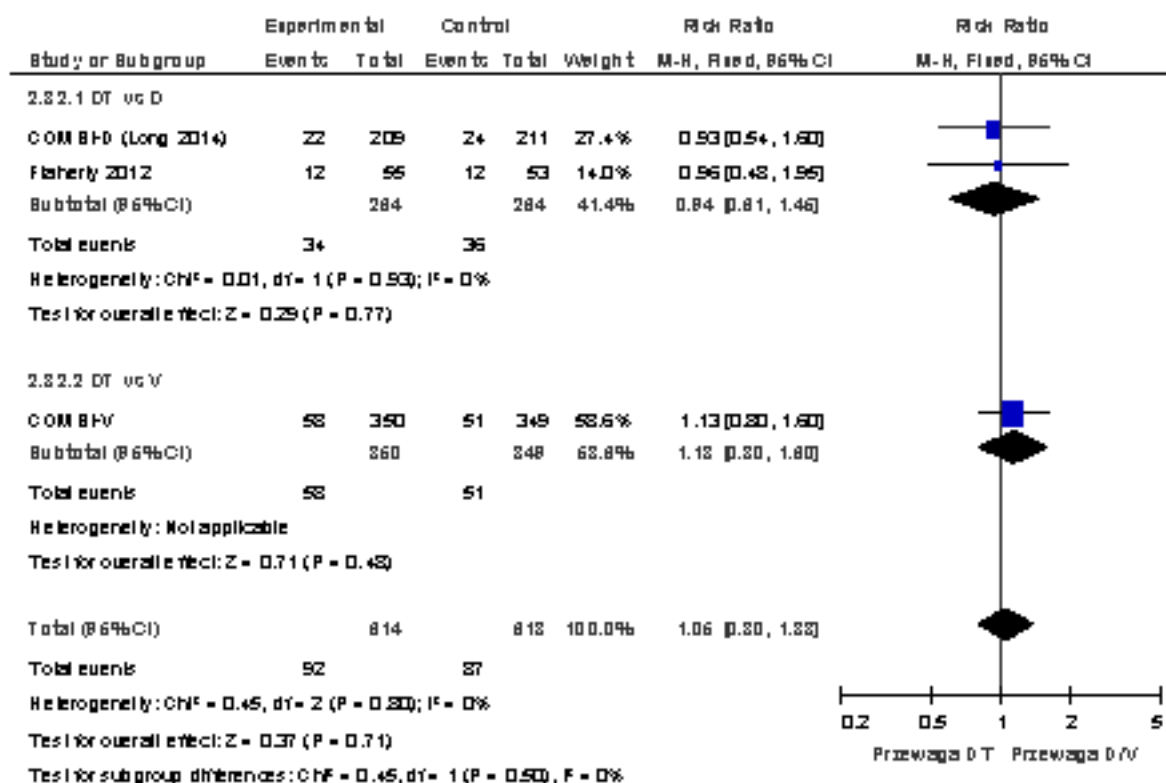
Ryc. 44 Metaanaliza bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynybem w porównaniu z dabrafenibem/wemurafenibem: kaszel – ogółem (DT vs D/V)



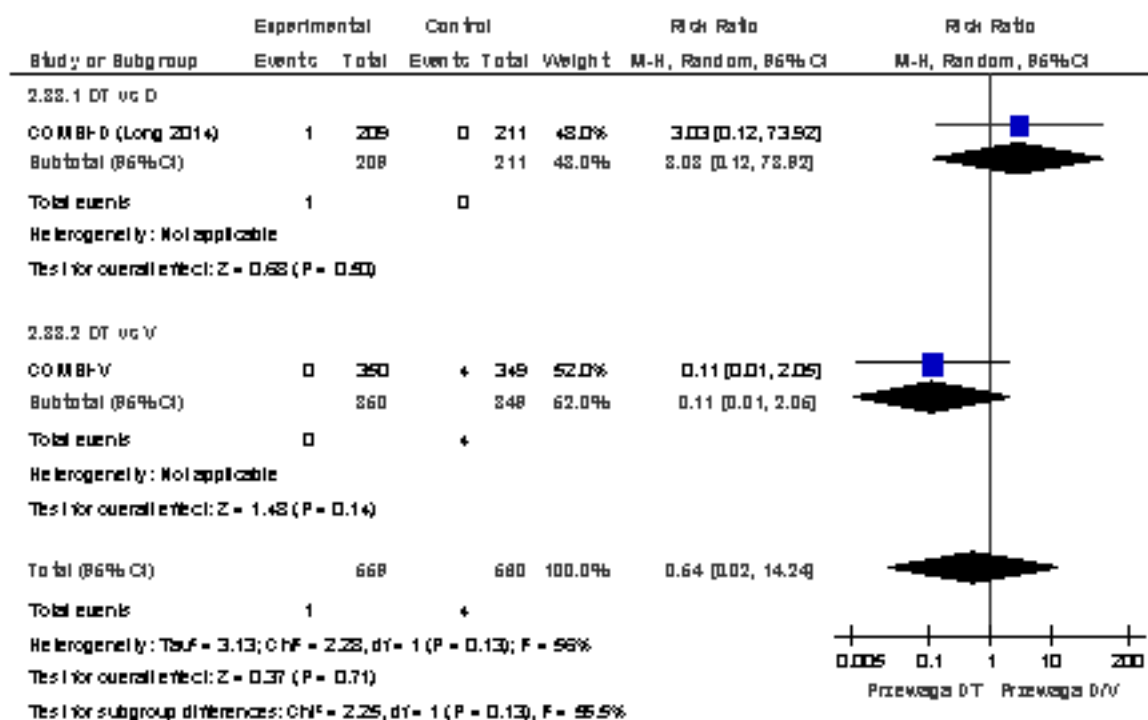
Ryc. 45 Metaanaliza bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynybem w porównaniu z dabrafenibem/wemurafenibem: zaparcia – ogółem



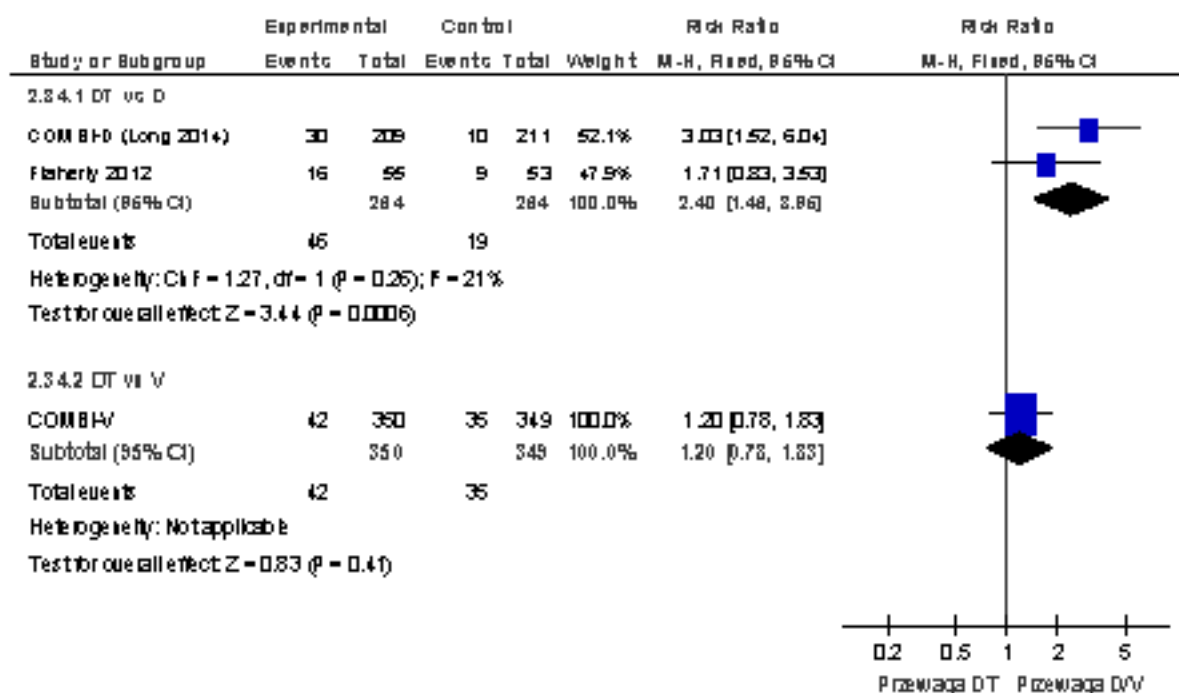
Ryc. 46 Metaanaliza bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z dabrafenibem/wemurafenibem: bóle mięśni – ogółem



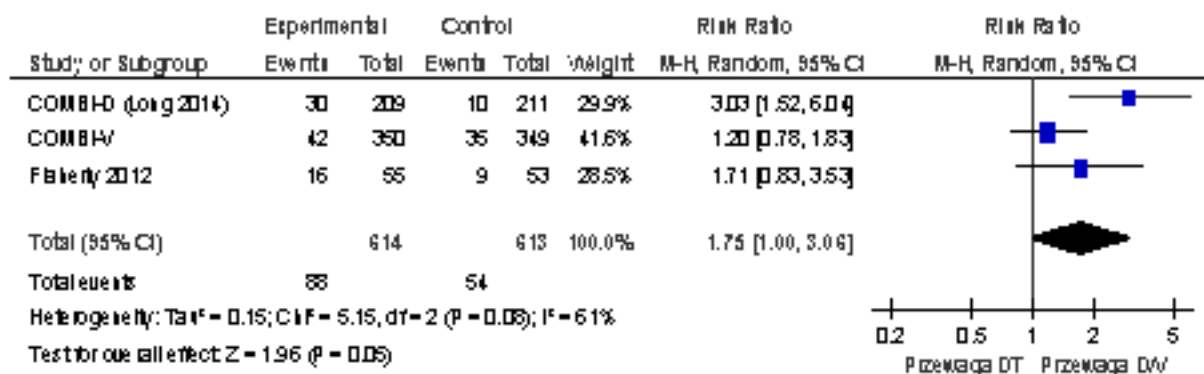
Ryc. 47 Metaanaliza bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z dabrafenibem/wemurafenibem: bóle mięśni – stopień 3



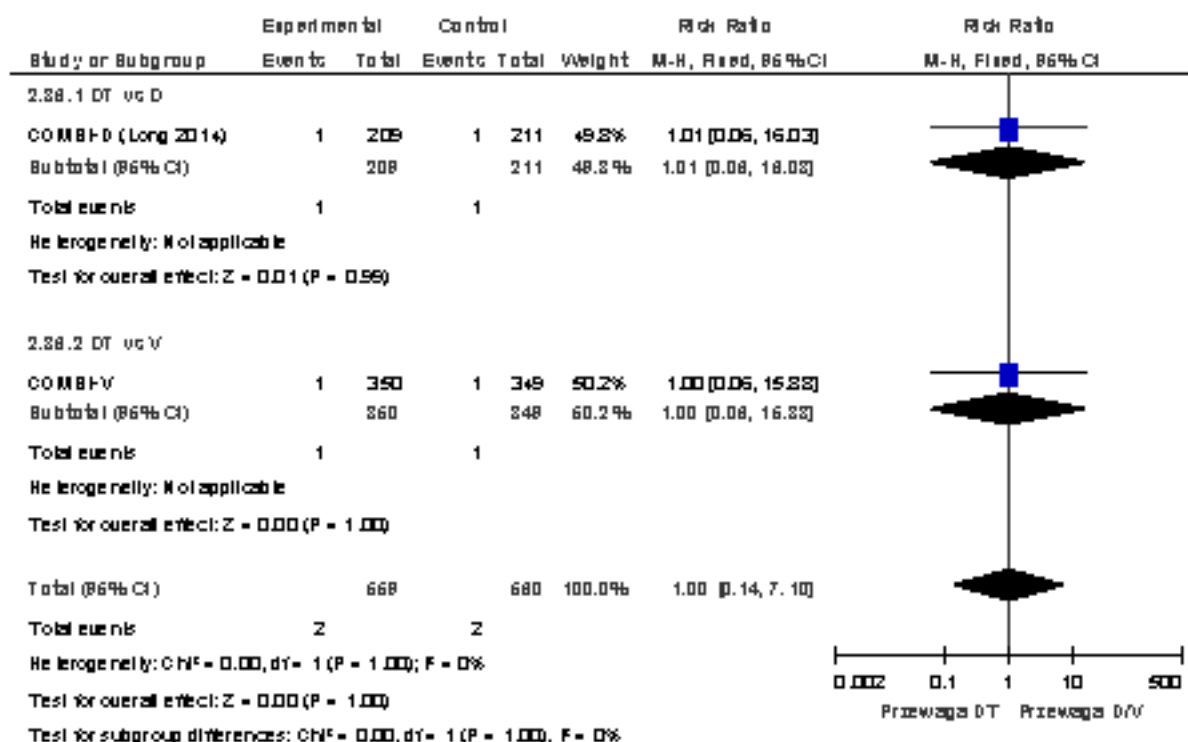
Ryc. 48 Metaanaliza bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z dabrafenibem/wemurafenibem: obrzęki obwodowe – ogółem (DT vs D, DT vs V)



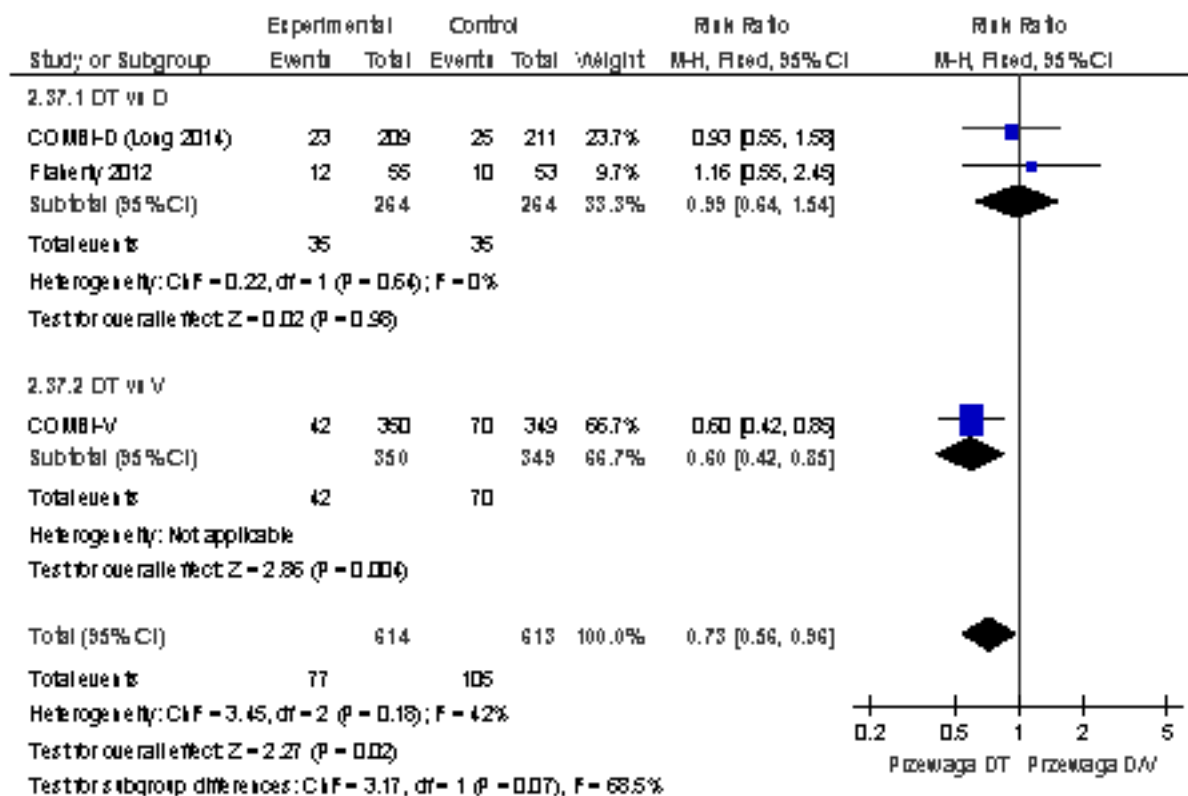
Ryc. 49 Metaanaliza bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z dabrafenibem/wemurafenibem: obrzęki obwodowe – ogółem (DT vs D/V)



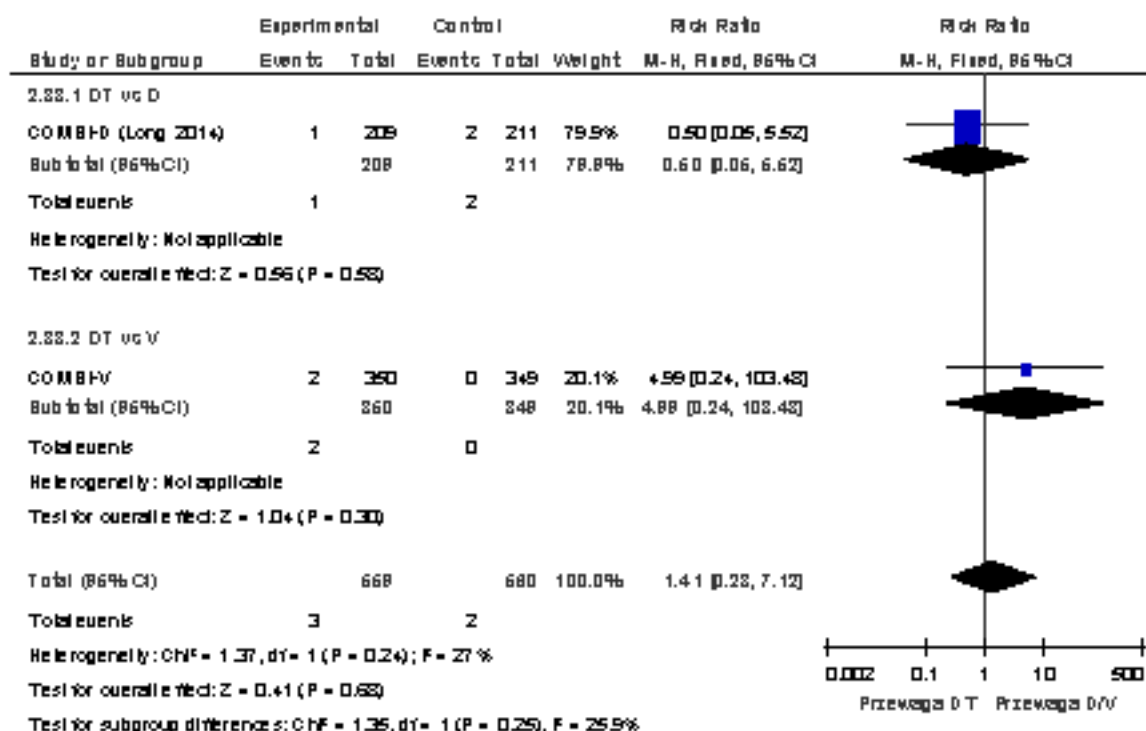
Ryc. 50 Metaanaliza bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z dabrafenibem/wemurafenibem: obrzęki obwodowe – stopień 3



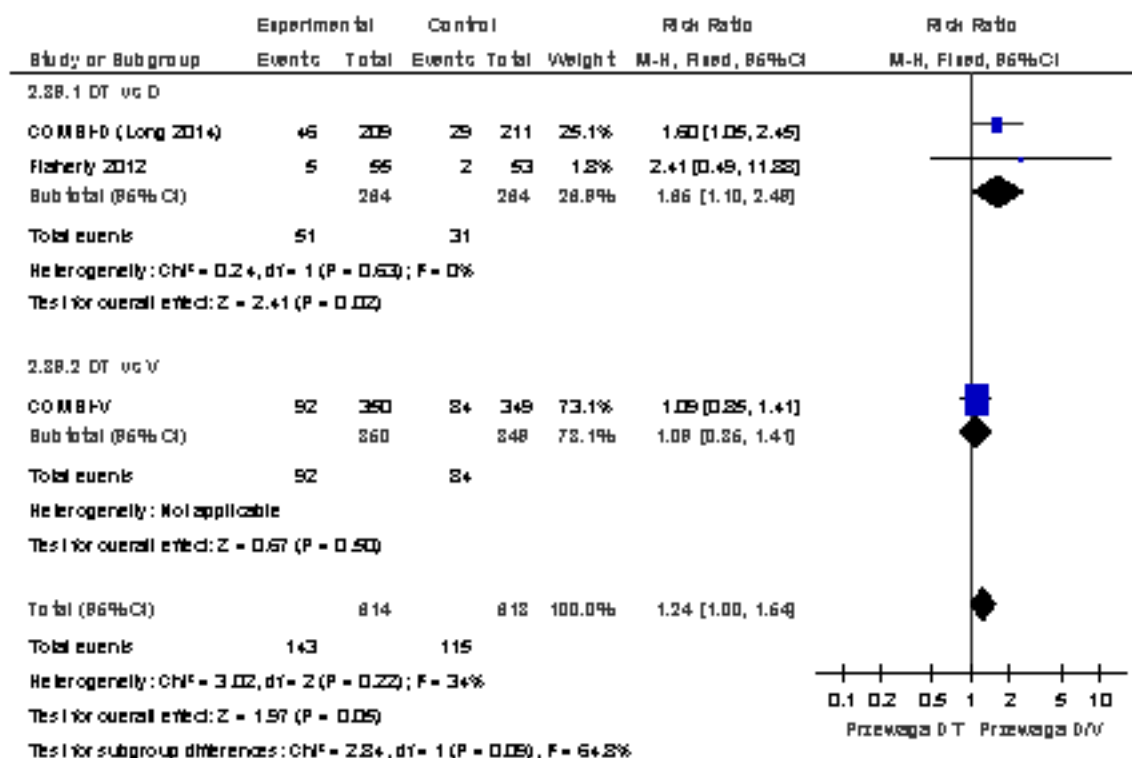
Ryc. 51 Metaanaliza bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z dabrafenibem/wemurafenibem: zmniejszenie apetytu – ogółem



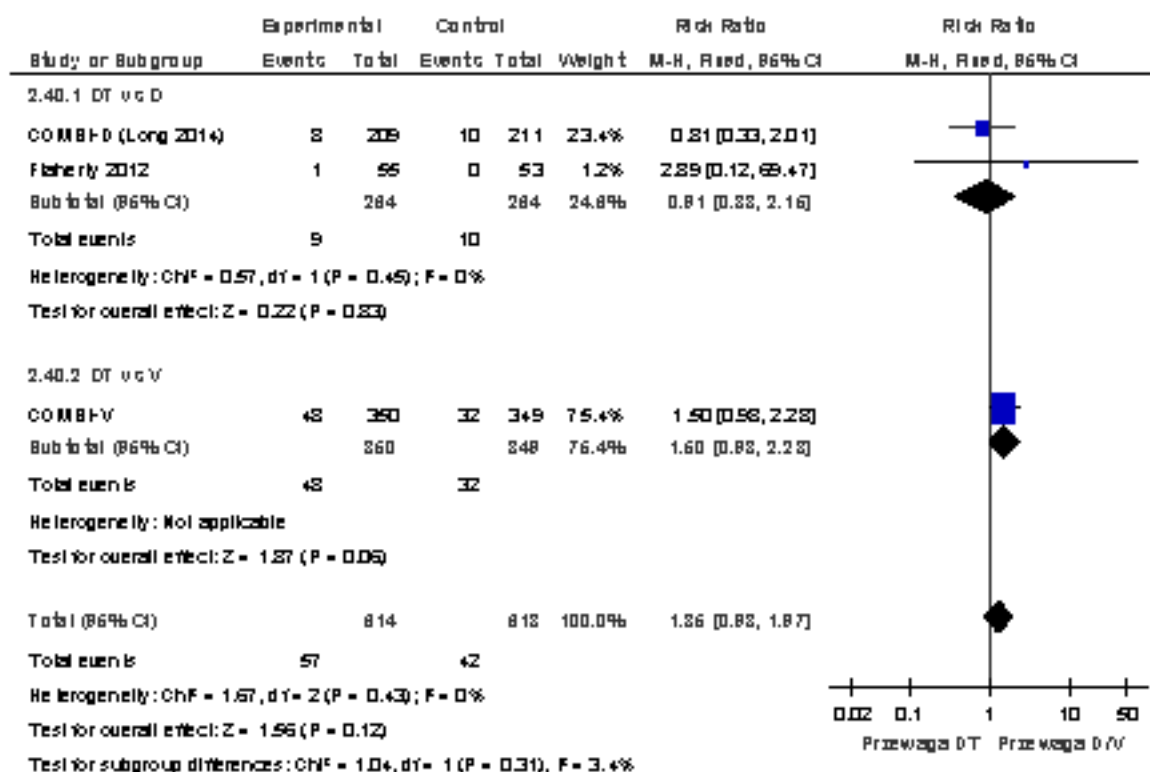
Ryc. 52 Metaanaliza bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z dabrafenibem/wemurafenibem: zmniejszenie apetytu – stopień 3



Ryc. 53 Metaanaliza bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z dabrafenibem/wemurafenibem: nadciśnienie – ogółem



Ryc. 54 Metaanaliza bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z dabrafenibem/wemurafenibem: nadciśnienie – stopień 3



4.2.6.6 Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania

W badaniach włączonych do analizy bezpieczeństwa do zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania należały: rak kolczystokomórkowy (w tym rogowiak kolczystokomórkowy), zmniejszenie frakcji wyrzutowej, chorioretinopatia, wysypka trądzikopodobna, nieostre widzenie, nowotwór złośliwy innego pochodzenia niż skóra oraz nowy pierwotny czerniak. Porównanie bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem z trametynibem z monoterapią dabrafenibem lub wemurafenibem pod względem zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania przedstawiono w Tab 28.

Analiza danych z badań wykazała istotnie mniejsze ryzyko wystąpienia raka kolczystokomórkowego ogółem wśród pacjentów leczonych terapią DT w porównaniu z pacjentami z grupy dabrafenibu oraz z pacjentami z grupy wemurafenibu (odpowiednio RR=0,30; 95% CI: 0,14; 0,61; p=0,001 oraz RR=0,08; 95% CI: 0,03; 0,19; p<0,0001; Ryc. 55). W łącznej metaanalizie wszystkich badań wykazano przewagę dabrafenibu i trametynibu nad dabrafenibem/wemurafenibem, jednak dane charakteryzowały się dużą heterogenicznością i należy je interpretować z odpowiednią ostrożnością (I²>50%; Ryc. 56). Stwierdzono również znamienne mniejsze ryzyko wystąpienia omawianego zdarzenia w 3. stopniu nasilenia u chorych leczonych DT w porównaniu z dabrafenibem oraz w porównaniu z wemurafenibem (Ryc. 57).

Analiza z badań COMBI-D i COMBI-V wykazała tendencję w kierunku przewagi terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem nad terapiami dabrafenibem i wemurafenibem.

bem pod względem ryzyka wystąpienia nowego pierwotnego czerniaka (RR=0,30; 95% CI: 0,08; 1,09; p=0,07; Ryc. 65).

U pacjentów z grupy DT w porównaniu z wemurafenibem stwierdzono istotnie większe ryzyko zmniejszenia frakcji wyrzutowej ogółem oraz o 3 stopniu nasilenia (odpowiednio RR= 58,83; 95% CI: 3,61; 959,11; p=0,0042 oraz RR=26,92; 95% CI: 1,61; 451,14; p=0,0220; Ryc. 59, Ryc. 61).

Ryzyko wystąpienia wysypki trądzikopodobnej było wyższe u pacjentów z grupy DT w porównaniu z grupą monoterapii dabrafenibem (RR=2,77; 95% CI: 1,32; 5,82; p=0,007), a także w łącznej metaanalizie dla porównania terapii skojarzonej z dabrafenibem i wemurafenibem (RR=1,61; 95% CI: 1,03; 2,53; p=0,04, Ryc. 63).

Nie stwierdzono istotnej różnicy w prawdopodobieństwie wystąpienia chorioretinopatii, nieostrego widzenia oraz nowotworu złośliwego innego pochodzenia niż skóra pomiędzy grupami terapii skojarzonej oraz dabrafenibu i wemurafenibu.

Tab. 2B Porównanie bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem z dabrafenibem/wemurafenibem: zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania

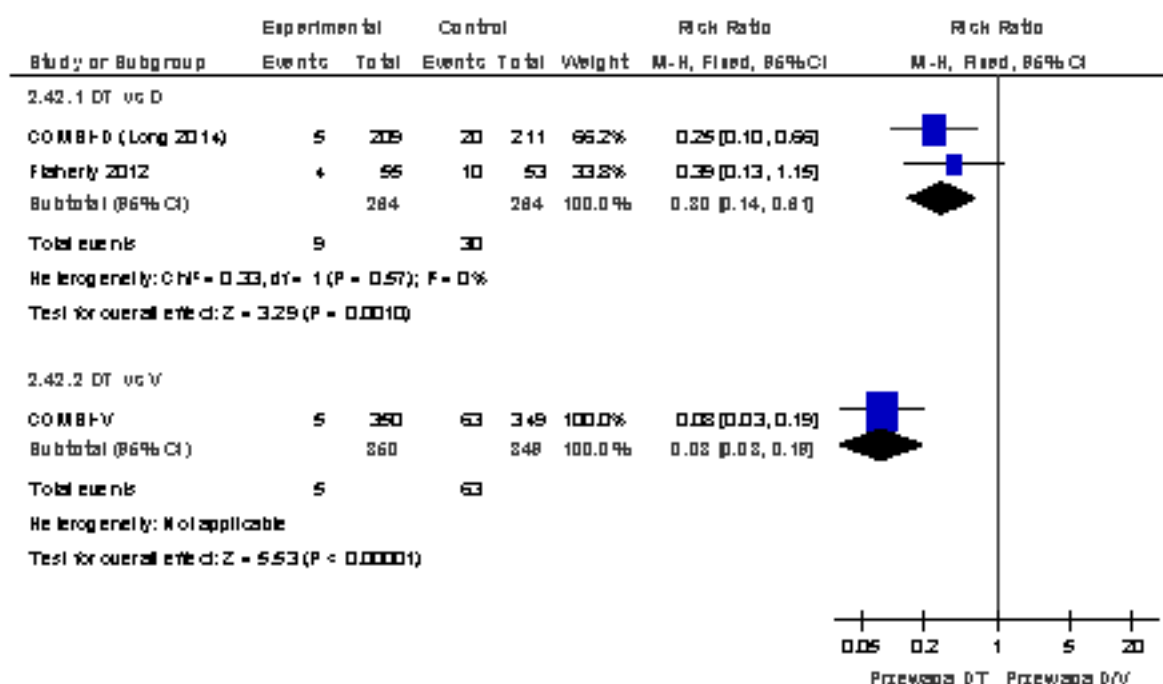
Stopień	Badanie	Dabrafenib + trametynib			Komparator			p	DT vs D		DT vs V		DT vs D/V	
		n	N	%	n	N	%		RR (95%CI)	RD (95%CI)	RR (95%CI)	RD (95%CI)	RR (95%CI)	RD (95%CI)
Rak kłzcyystokomórkowy (w tym rógowiak kłzcyystokomórkowy)														
ogółem	COMBI-D (Long 2014)	5	209	2	20	211	9	0,003	0,30 (0,14; 0,61)	-0,08 (-0,12; -0,04)	-	-	0,19 (0,07; 0,51)	-0,12 (-0,19; -0,04)
	Flaherty 2012	4	55	7	10	53	19	0,09	p=0,001	p=0,0003	-	-	p=0,0009	p=0,002
	COMBI-V	5	350	1	63	349	18	<0,001	-	-	0,08 (0,03; 0,19)	-0,17 (-0,21; -0,12)	I ² =66%	I ² =79%
3	COMBI-D (Long 2014)	4	209	2	8	211	4	0,381	0,41 (0,17; 0,96)	-0,05 (-0,16; 0,05)	-	-	0,23 (0,07; 0,74)	-0,10 (-0,22; 0,03)
	Flaherty 2012	3	55	5	9	53	17	0,071	p=0,04	p=0,31	-	-	p=0,01	p=0,12
	COMBI-V	5	350	1	60	349	17	<0,001	-	-	0,08 (0,03; 0,20)	-0,16 (-0,20; -0,12)	I ² =71%	I ² =94%
Zmniejszenie frakcji wyrzutowej														
ogółem	COMBI-D (Long 2014)	9	209	4	5	211	2	0,292	2,63 (1,00; 6,96)	-	-	-	8,53 (0,60; 121,95)	-
	Flaherty 2012	5	55	9	0	53	0	0,057	p=0,05	-	-	-	p=0,11	-
	COMBI-V	29	350	8	0	349	0	<0,001	-	-	58,83 (3,61; 959,11)	0,08 (0,05; 0,11)	I ² =77%	-
											p=0,0042	p<0,0001		

Terapia skojarzona dabrafenibem i trametynibem (Tafinlar® i Mekinist®) w leczeniu nieresekcyjnego
lub przerzutowego czerniaka z mutacją BRAF V600. Analiza kliniczna

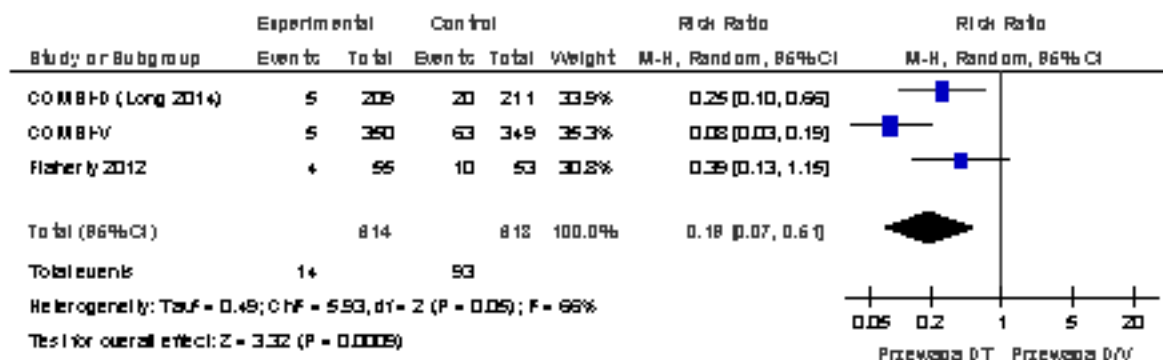
Stopień	Badanie	Dabrafenib + trametynib			Komparator			p	DT vs D		DT vs V		DT vs D/V	
3	COMBI-D (Long 2014)	1	209	<1	1	211	<1	1	1,01 [0,06; 16,03] p=0,99	-	-	-	5,16 (0,16; 164,39) p=0,35 R=67%	-
	Flaherty 2012	0	55	0	0	53	0	-	-	-	-	-	-	-
	COMBI-V	13	350	4	0	349	0	<0,001	-	-	26,92(1,61 ; 451,14) p=0,0220	0,04 (0,02; 0,06) p=0,0004	-	-
Chorioretinopatia														
ogółem	COMBI-D (Long 2014)	1	209	<1	1	211	<1	1	1,65 [0,22; 12,43] p=0,63	-	-	-	1,79 (0,38; 8,36) p=0,46	-
	Flaherty 2012	1	55	2	0	53	0	1	-	-	-	-	-	-
	COMBI-V	2	350	1	1	349	<1	1	-	-	1,99 (0,18; 21,89) p=0,5723	-	-	-
3	COMBI-D (Long 2014)	0	209	0	0	211	0	-	-	-	-	-	-	-
	Flaherty 2012	1	55	2	0	53	0	1	2,89 [0,12; 69,48] p=0,5125	-	-	-	-	-
	COMBI-V	0	350	0	0	349	0	-	-	-	-	-	-	-
Wysypka trądzikopodobna														
ogółem	COMBI-D (Long 2014)	16	209	8	7	211	3	0,056	2,77 [1,32; 5,82] p=0,007	0,06 [0,02; 0,10] p=0,004	-	-	1,61 (1,03; 2,53) p=0,04	0,04 (-0,01; 0,09) p=0,12 R=61%
	Flaherty 2012	9	55	16	2	53	4	0,053	-	-	-	-	-	-
	COMBI-V	22	350	6	20	349	6	0,874	-	-	1,10 (0,61; 1,97) p=0,7576	-	-	-

Stopień	Radanie	Dabrafenib + trametynib		Komparator		p	DT vs D	DT vs V	DT vs D/V			
3	COMBI-D (Long 2014)	0	209	0	0	211	0	-	-	-	-	
	COMBI-V	0	350	0	4	349	1	0,062	-	-	0,11 (0,01; 2,05) p=0,1395	-
Nowotwór złośliwy innego pochodzenia niż skóra												
ogółem	COMBI-D (Long 2014)	2	209	<1	3	211	1	1	0,67 (0,11; 3,99) p=0,6627	-	-	1,00 (0,29; 3,45) p=1,00
	COMBI-V	3	350	1	2	349	1	1	-	-	1,50 (0,25; 8,90) p=0,6581	-
Nowy pierwotny czerniak												
ogółem	COMBI-D (Long 2014)	1	209	<1	3	211	1	0,623	0,34 (0,04; 3,21) p=0,3439	-	-	0,30 (0,08; 1,09) p=0,07
	COMBI-V	2	350	1	7	349	2	0,107	-	-	0,28 (0,06; 1,36) p=0,1157	-
Nieostre widzenie												
ogółem	COMBI-D (Long 2014)	5	209	2	4	211	2	0,75	1,26 (0,34; 4,63) p=0,7259	-	-	-
3	COMBI-D (Long 2014)	0	209	0	0	211	0	-	-	-	-	-

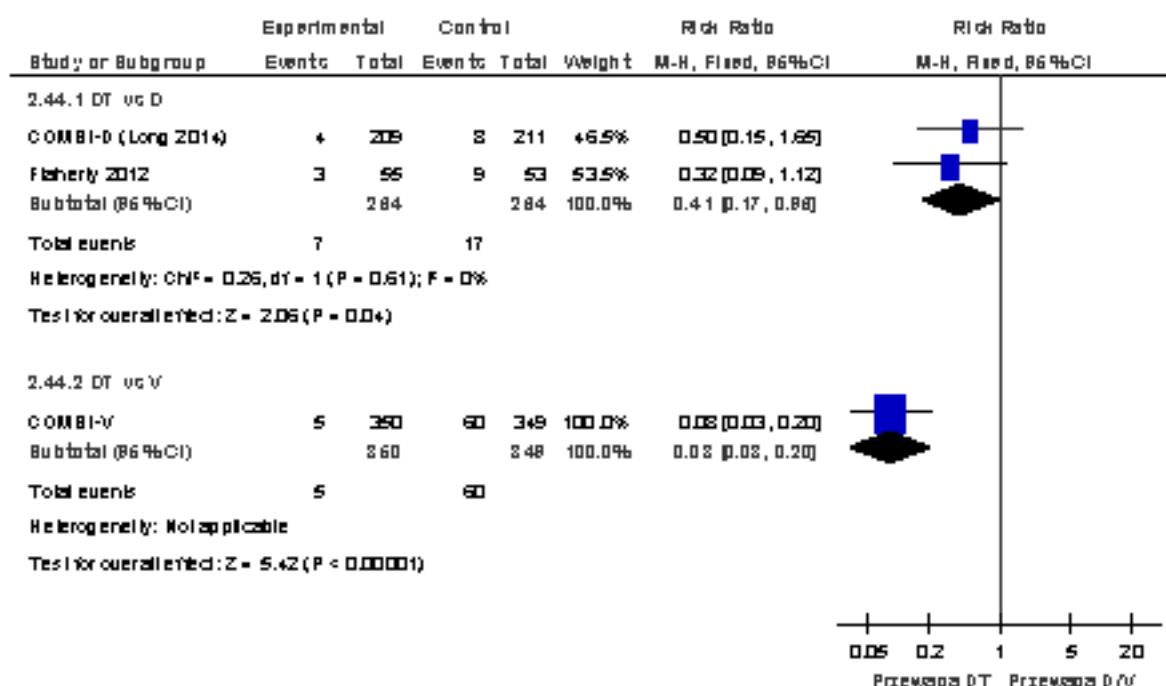
Ryc. 55 Metaanaliza bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z dabrafenibem/wemurafenibem: rak kolczystkomórkowy – ogółem (DT vs D, DT vs V)



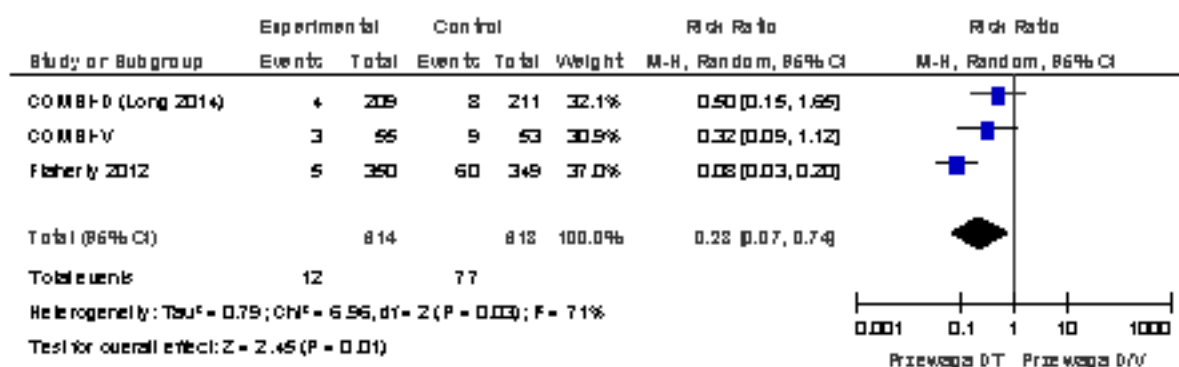
Ryc. 56 Metaanaliza bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z dabrafenibem/wemurafenibem: rak kolczystkomórkowy – ogółem (DT vs D/V)



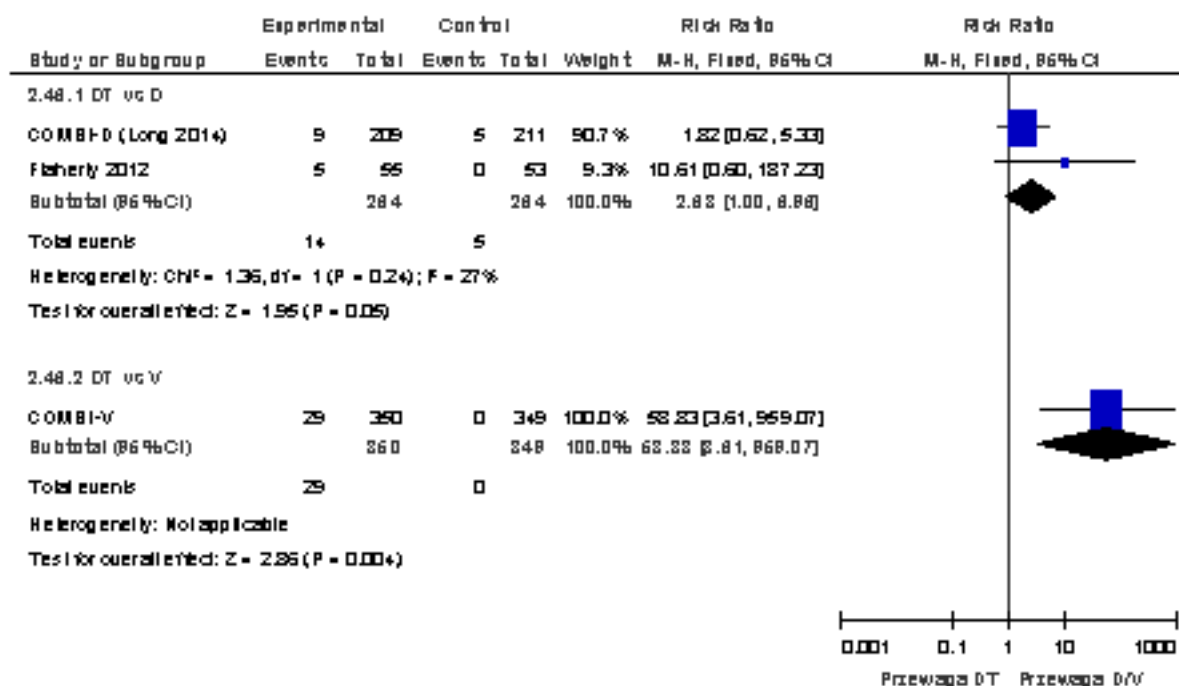
Ryc. 57 Metaanaliza bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z dabrafenibem/wemurafenibem: rak kolczystokomórkowy – stopień 3 (DT vs D, DT vs V)



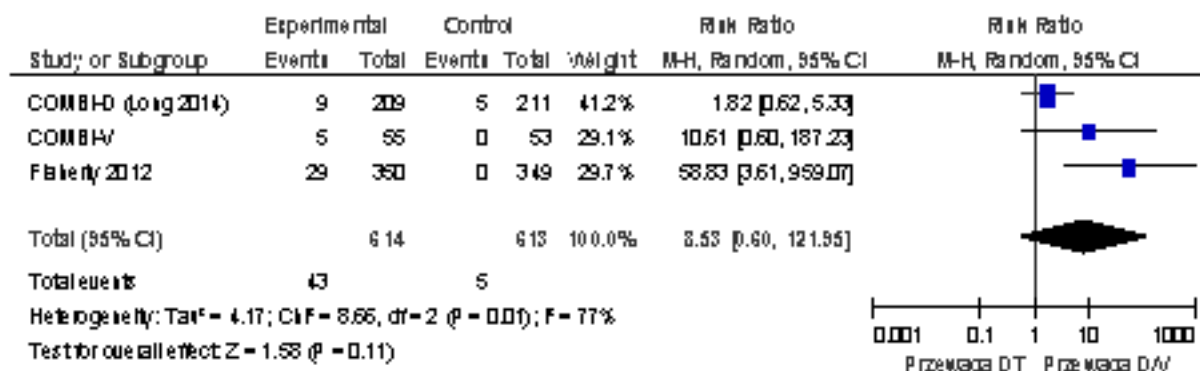
Ryc. 58 Metaanaliza bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z dabrafenibem/wemurafenibem: rak kolczystokomórkowy – stopień 3 (DT vs D/V)



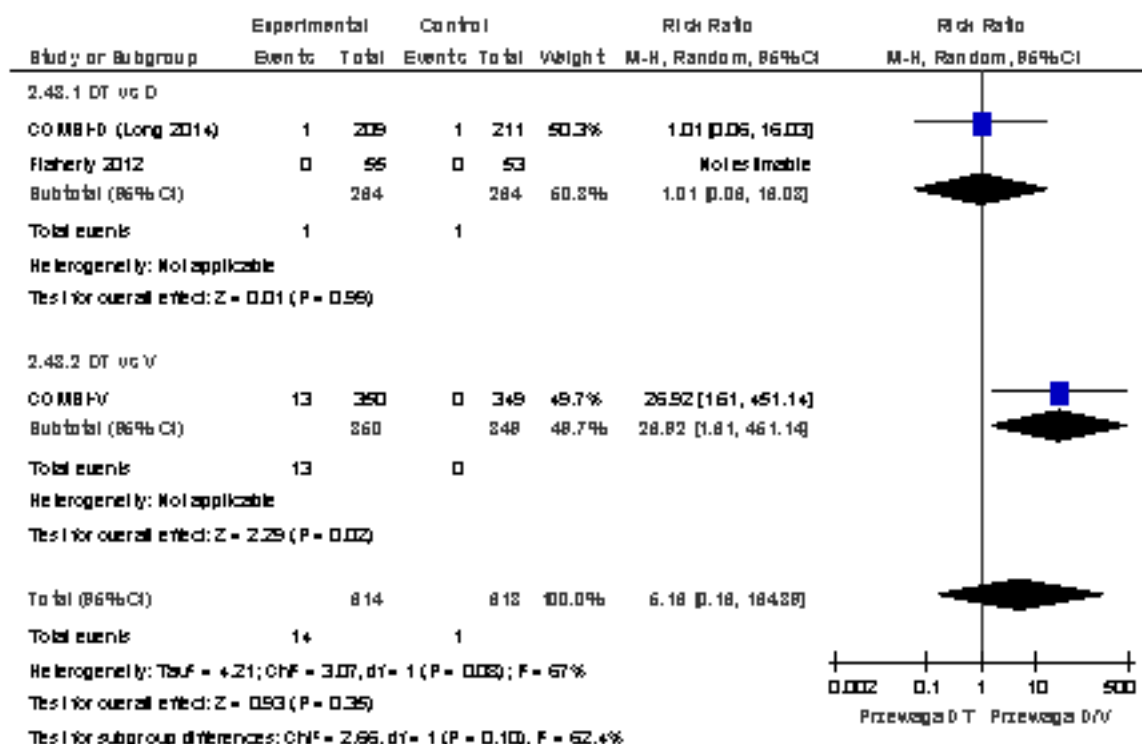
Ryc. 59 Metaanaliza bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z dabrafenibem/wemurafenibem: zmniejszenie frakcji wyrzutowej – ogółem (DT vs D, DT vs V)



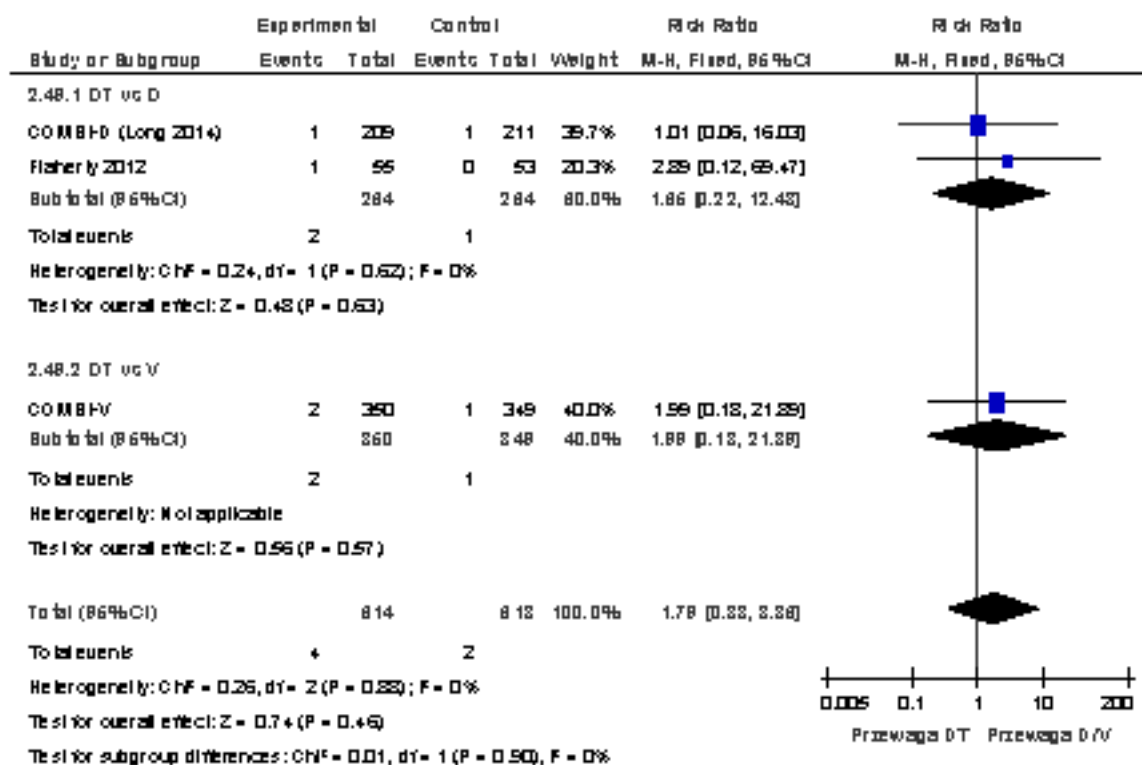
Ryc. 60 Metaanaliza bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z dabrafenibem/wemurafenibem: zmniejszenie frakcji wyrzutowej – ogółem (DT vs D/ V)



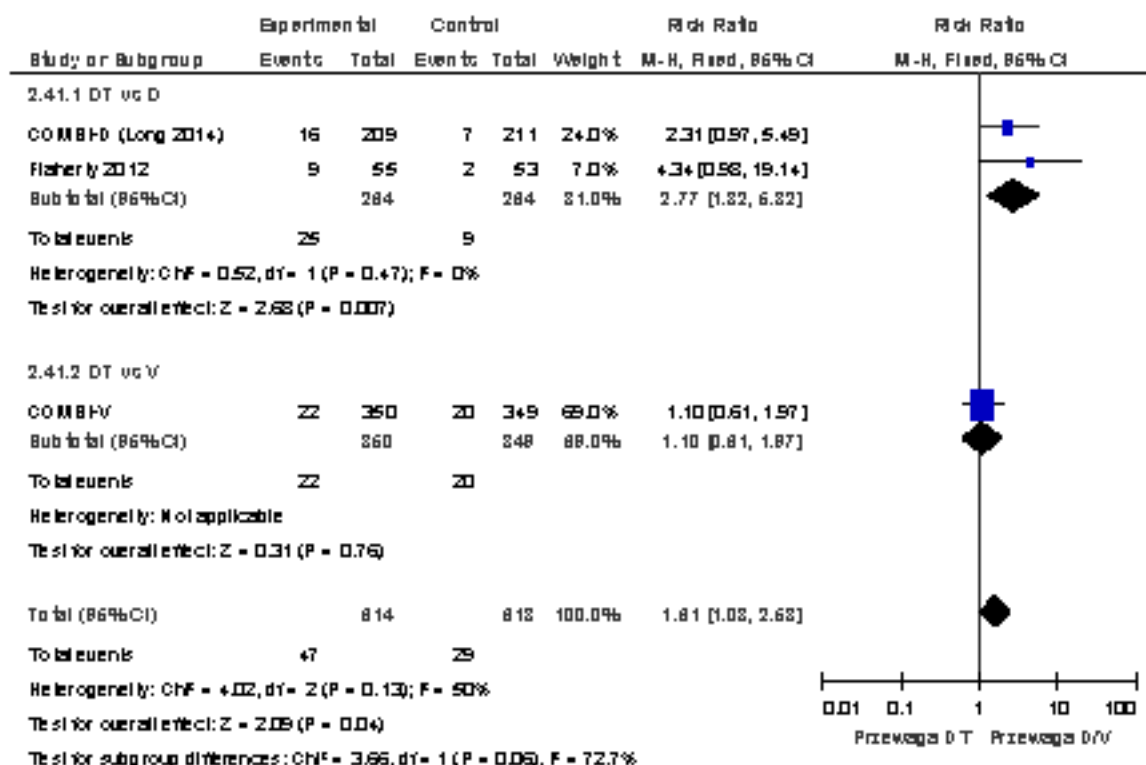
Ryc. 61 Metaanaliza bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z dabrafenibem/wemurafenibem: zmniejszenie frakcji wyrzutowej – stopień 3



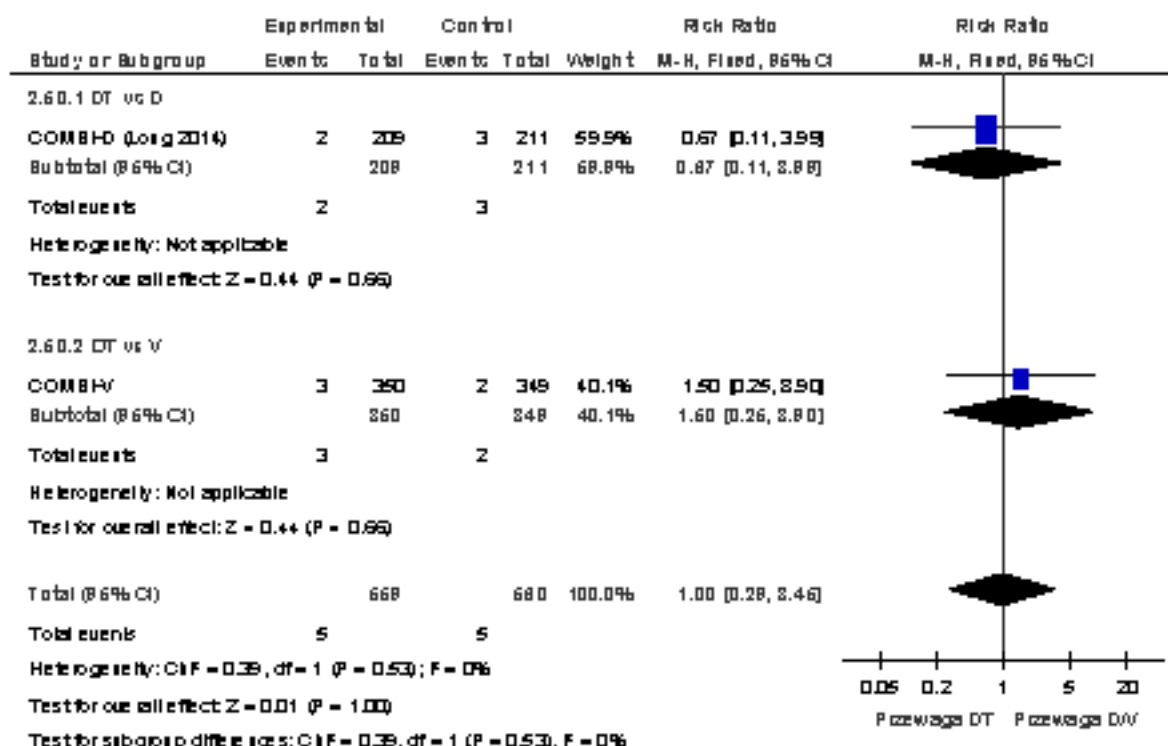
Ryc. 62 Metaanaliza bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z dabrafenibem/wemurafenibem: chorioretinopatia - ogółem



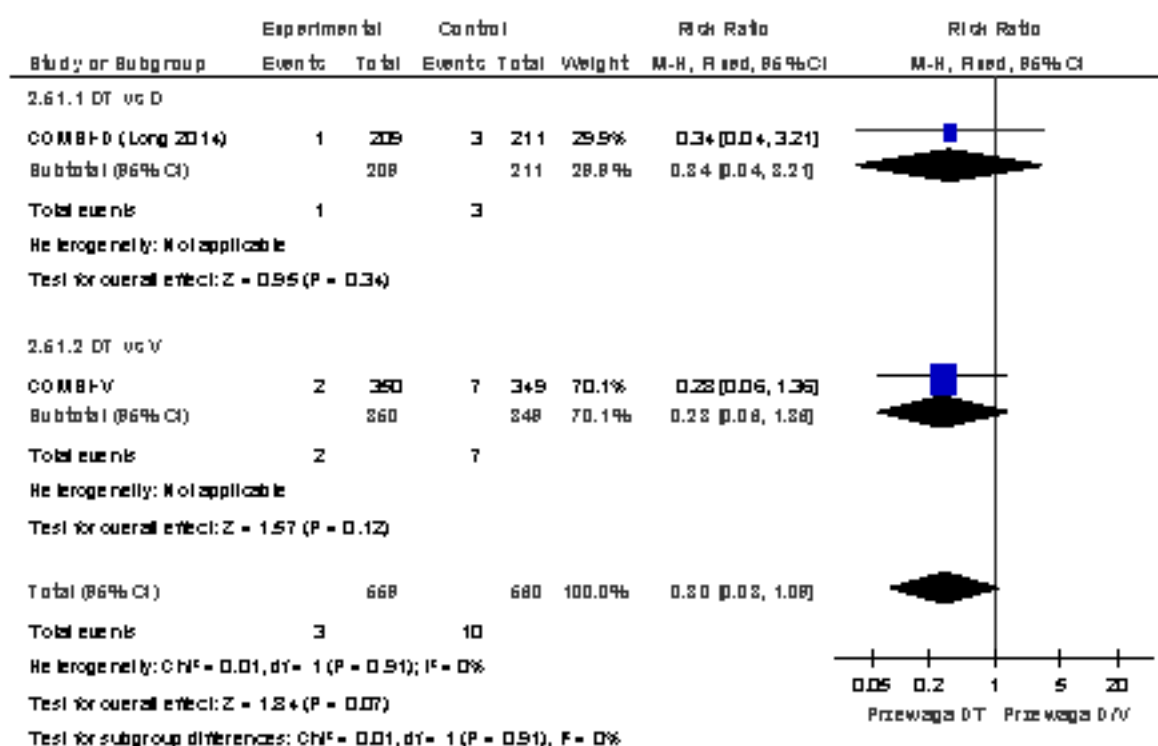
Ryc. 63 Metaanaliza bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z dabrafenibem/wemurafenibem: wysypka trądzikopodobna – ogółem



Ryc. 64 Metaanaliza bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z dabrafenibem/wemurafenibem: nowotwór złośliwy innego pochodzenia niż skóra – ogółem



Ryc. 65 Metaanaliza bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z dabrafenibem/wemurafenibem: nowy pierwotny czerniak - ogółem



4.2.6.7 Inne

Tab. 29 zawiera wyniki porównania bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem z dabrafenibem i/lub wemurafenibem dotyczące pozostałych zdarzeń niepożądanych raportowanych w badaniach COMBI-D, Flaherty 2012 i COMBI-V. Wykresy metaanaliz dla tych porównań przedstawiono w aneksie 8.12

Tab. 29 Porównanie bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem z dabrafenibem/wemurafenibem: inne zdarzenia niepożądane

Sto- pień	Badanie	Dabrafenib + trametynib			Komparator			p	DT vs D		DT vs V		DT vs D/V	
		n	N	%	n	N	%		RR (95%CI)	RD (95%CI)	RR (95%CI)	RD (95%CI)	RR (95%CI)	RD (95%CI)
Astenia														
ogó- łem	COMBI-D (Long 2014)	20	209	10	27	211	13	0,353	0,75 (0,43; 1,29) p=0,2966	-	-	-	0,89 (0,67; 1,19) p=0,44	-
	COMBI-V	55	350	16	57	349	16	0,824	-	-	0,96 (0,69; 1,35) p=0,8237	-	-	-
3	COMBI-D (Long 2014)	1	209	<1	1	211	<1	1	1,01 (0,06; 16,04) p=0,9946	-	-	-	1,00 (0,29; 3,43) p=1,00	-
	COMBI-V	4	350	1	4	349	1	1	-	-	1,00 (0,25; 3,96) p=0,9968	-	-	-
Ból brzucha														
ogó- łem	COMBI-D (Long 2014)	22	209	11	14	211	7	0,167	1,59 (0,83; 3,02) p=0,1590	-	-	-	-	-
3	COMBI-D (Long 2014)	2	209	1	3	211	1	1	0,67 (0,11; 3,99) p=0,6627	-	-	-	-	-
Ból kończyn														
ogó- łem	COMBI-D (Long 2014)	30	209	14	33	211	16	0,785	0,92 (0,58; 1,45) p=0,7123	-	-	-	0,85 (0,62; 1,17) p=0,32	-
	COMBI-V	33	350	9	41	349	12	0,328	-	-	0,80 (0,52; 1,24) p=0,3203	-	-	-

Sto- pień	Badanie	Dabrafenib + trametynib		Komparator		p	DT vs D		DT vs V		DT vs D/V		
3	COMBI-D (Long 2014)	3	209	1	1	211	<1	0,371	3,03 (0,32; 28,88)	-	-	3,51 (0,73; 16,83) p=0,12	
	COMBI-V	4	350	1	1	349	<1	0,373	-	-	3,99 (0,45; 35,51) p=0,2149		
Bóle pleców													
ogó- łem	COMBI-D (Long 2014)	19	209	9	30	211	14	0,128	0,64 (0,37; 1,10) p=0,1057	-	-	-	
3	COMBI-D (Long 2014)	2	209	1	4	211	2	0,685	0,50 (0,09; 2,73) p=0,4269	-	-	-	
Brodawczak skóry													
ogó- łem	COMBI-D (Long 2014)	3	209	1	45	211	21	<0,001	0,09 (0,04; 0,23) p<0,0001	-0,18 (-0,23; -0,13) p<0,0001	-	-	
	Flaherty 2012	2	55	4	8	53	15	0,05	-	-	0,07 (0,03; 0,17) p<0,0001	-0,21 (-0,26; -0,17) p<0,0001	0,08 (0,04; 0,15) p<0,0001
	COMBI-V	6	350	2	80	349	23	<0,001	-	-	-	-	-
3	COMBI-D (Long 2014)	0	209	0	0	211	0	-	-	-	-	-	
	Flaherty 2012	0	55	0	0	53	0	-	-	-	-	-	
	COMBI-V	0	350	0	2	349	1	0,249	-	-	0,20 (0,01; 4,14) p=0,2974	-	-
Hiperkeratoza													

Terapia skojarzona dabrafenibem i trametynibem (Tafinlar® i Mekinist®) w leczeniu nieresekcyjnego
lub przerzutowego czerniaka z mutacją BRAF V600. Analiza kliniczna

Sto- pień	Badanie	Dabrafenib + trametynib		Komparator		p	DT vs D		DT vs V		DT vs D/V			
ogó- łem	COMBI-D (Long 2014)	7	209	3	68	211	32	<0,001	0,17 (0,06; 0,49)	-0,27 [-0,33; -0,21]	-	-		
	Flaherty 2012	5	55	9	16	53	30	0,007	p=0,001 I ² =68%	p<0,0001	-	-		
	COMBI-V	15	350	4	86	349	25	<0,001	-	-	0,17 (0,10; 0,29) p<0,0001	-0,20 [-0,25; -0,15] p<0,0001	0,16 (0,11; 0,23) p<0,0001	-0,23 [-0,27; - 0,19] p<0,0001
3	COMBI-D (Long 2014)	0	209	0	1	211	<1	1	0,34 (0,01; 8,21) p=0,50	-	-	-	-	
	Flaherty 2012	0	55	0	0	53	0	-	-	-	-	-	0,25 (0,03; 2,23) p=0,22	-
	COMBI-V	0	350	0	2	349	1	0,249	-	-	0,20 (0,01; 4,14) p=0,2974	-	-	-
Łysienie														
ogó- łem	COMBI-D (Long 2014)	15	209	7	55	211	26	<0,001	0,25 (0,15; 0,40)	-0,21 [-0,27; -0,15]	-	-		
	Flaherty 2012	3	55	5	18	53	34	<0,001	p<0,0001	p<0,0001	-	-		
	COMBI-V	20	350	6	137	349	39	<0,001	-	-	0,15 (0,09; 0,23) p<0,0001	-0,34 [-0,39; -0,28] p<0,0001	0,18 (0,13; 0,25) p<0,0001	-0,27 [-0,38; - 0,16] p<0,0001 I ² =81%
3	COMBI-D (Long 2014)	0	209	0	0	211	0	-	-	-	-	-	-	
	COMBI-V	0	350	0	1	349	<1	0,499	0,33 (0,01; 8,13) p=0,4995	-	-	-	-	
3 lub 4	Flaherty 2012	0	55	0	0	53	0	-	-	-	-	-	-	
Nadwrażliwość na światło														

Sto- pień	Badanie	Dabrafenib + trametynib			Komparator			p	DT vs D		DT vs V		DT vs D/V	
ogó- łem	COMBI-V	13	350	4	78	349	22	<0,001	-	-	0,17 (0,09; 0,29) p<0,0001	-0,19 (-0,23; -0,14) p<0,0001	-	-
3	COMBI-V	0	350	0	1	349	<1	0,499	-	-	0,33 (0,01; 8,13) p=0,4995	-	-	-
Niewydolność serca														
ogó- łem	Flaberty 2012	0	55	0	0	53	0	-	-	-	-	-	-	-
3	Flaberty 2012	0	55	0	0	53	0	-	-	-	-	-	-	-
Nocne poty														
ogó- łem	Flaberty 2012	13	55	24	3	53	6	0,013	4,18 (1,26; 13,83) p=0,0193	0,18 (0,17; 0,19) p<0,001	-	-	-	-
3 lub 4	Flaberty 2012	0	55	0	0	53	0	-	-	-	-	-	-	-
Oparzenia słoneczne														
ogó- łem	COMBI-V	2	350	<1	50	349	14	<0,001	-	-	0,04 (0,01; 0,16) p<0,0001	-0,14 (-0,15; -0,13) p<0,0001	-	-
3	COMBI-V	0	350	0	2	349	<1	0,249	-	-	0,20 (0,01; 4,14) p=0,2974	-	-	-
Podwyższony poziom ALAT														
ogó- łem	COMBI-D (Long 2014)	22	209	11	10	211	5	0,028	2,22 (1,08; 4,58) p=0,0304	0,06 (0,01; 0,11) p=0,02	-	-	1,26 (0,45; 3,48) p=0,66 P=85%	-
	COMBI-V	48	350	14	61	349	17	0,177	-	-	0,78 (0,55; 1,11) p=0,1718	-	-	-

Terapia skojarzona dabrafenibem i trametynibem (Tafinlar® i Mekinist®) w leczeniu nieresekcyjnego
lub przerzutowego czerniaka z mutacją BRAFV600. Analiza kliniczna

Sto- pień	Badanie	Dabrafenib + trametynib			Komparator			p	DT vs D		DT vs V		DT vs D/V	
3	COMBI-D (Long 2014)	4	209	2	1	211	<1	0,214	4,04 (0,46; 35,83) p=0,2101	-	-	-	1,24 (0,24; 6,42) p=0,80 R=55%	-
	COMBI-V	9	350	3	13	349	4	0,397	-	-	0,69 (0,30; 1,59) p=0,3854	-	-	-
Podwyższony poziom ASPAT														
ogó- łem	COMBI-D (Long 2014)	22	209	11	7	211	3	0,004	3,17 (1,39; 7,27) p=0,0063	0,07 (0,02; 0,12) p=0,003	-	-	1,59 (0,45; 5,57) p=0,47 R=87%	-
	COMBI-V	40	350	11	45	349	13	0,565	-	-	0,89 (0,59; 1,32) p=0,5537	-	-	-
3	COMBI-D (Long 2014)	6	209	3	1	211	<1	0,067	6,06 (0,74; 49,88) p=0,0940	-	-	-	1,41 (0,11; 18,78) p=0,79 R=79%	-
	COMBI-V	4	350	1	9	349	3	0,175	-	-	0,44 (0,14; 1,43) p=0,1722	-	-	-
Podwyższony poziom fosforu alkalicznej we krwi														
ogó- łem	Flaherty 2012	5	55	9	1	53	2	0,206	4,82 (0,58; 39,89) p=0,1448	-	-	-	-	-
3 lub 4	Flaherty 2012	0	55	0	0	53	0	-	-	-	-	-	-	-
Rogowacenie mieszkowe														
ogó- łem	COMBI-V	4	350	1	44	349	13	<0,001	-	-	0,09 (0,03; 0,25) p<0,0001	-0,11 (-0,15; -0,08) p<0,0001	-	-
3	COMBI-V	0	350	0	0	349	0	-	-	-	-	-	-	-

Sto- pień	Badanie	Dabrafenib + trametynib			Komparator			p	DT vs D		DT vs V		DT vs D/V	
Rogowacenie skóry														
ogó- łtem	COMBI-D (Long 2014)	6	209	3	68	211	32	<0,001	0,09 (0,04; 0,20) p<0,0001	-0,29 (-0,36; -0,23) p<0,0001	-	-	-	-
Rumień														
ogó- łtem	COMBI-V	30	350	9	40	349	11	0,21	-	-	0,75 (0,48; 1,17) p=0,2053	-	-	-
3	COMBI-V	0	350	0	3	349	<1	0,124	-	-	0,14 (0,01; 2,75) p=0,1968	-	-	-
Skurcze mięśni														
ogó- łtem	COMBI-V	34	350	10	11	349	3	0,001	-	-	3,08 (1,59; 5,98) p=0,0009	0,07 (0,03; 0,10) p=0,0004	-	-
3	COMBI-V	0	350	0	0	349	0	-	-	-	-	-	-	-
Spadek masy ciała														
ogó- łtem	COMBI-V	15	350	4	41	349	12	<0,001	-	-	0,36 (0,21; 0,65) p=0,0006	-0,07 (-0,11; -0,03) p=0,0002	-	-
3	COMBI-V	0	350	0	1	349	<1	0,499	-	-	0,33 (0,01; 8,13) p=0,4995	-	-	-
Sucha skóra														
ogó- łtem	COMBI-D (Long 2014)	19	209	9	28	211	13	0,216	0,69 (0,40; 1,19) p=0,1779	-	-	-	0,53 (0,38; 0,74) p=0,0002	-0,07 (-0,11; - 0,04) p=0,0001
	COMBI-V	29	350	8	62	349	18	<0,001	-	-	0,47 (0,31; 0,71) p=0,0003	-0,09 (-0,14; -0,05) p=0,0002	-	-
3	COMBI-D (Long 2014)	0	209	0	0	211	0	-	-	-	-	-	-	-

Terapia skojarzona dabrafenibem i trametynibem (Tafinlar® i Mekinist®) w leczeniu nieresekcyjnego
lub przerzutowego czerniaka z mutacją BRAFV600. Analiza kliniczna

Sto- pień	Badanie	Dabrafenib + trametynib			Komparator			p	DT vs D		DT vs V		DT vs D/V	
	COMBI-V	0	350	0	1	349	<1	0,499	-	-	0,33 (0,01; 8,13) p=0,4995	-		
Świąd														
ogó- łem	COMBI-D (Long 2014)	17	209	8	26	211	12	0,198	0,66 (0,37; 1,18) p=0,1609	-	-	-	0,47 (0,34; 0,64) p<0,0001	-0,09 (-0,17; 0,00) p=0,05 (z= 80%)
	COMBI-V	30	350	9	75	349	21	<0,001	-	-	0,40 (0,27; 0,59) p<0,0001	-0,13 (-0,18; -0,08) p<0,0001	-	
3	COMBI-D (Long 2014)	0	209	0	0	211	0	-	-	-	-	-	-	-
	COMBI-V	0	350	0	3	349	<1	0,124	-	-	0,14 (0,01; 2,75) p=0,1968	-	-	-
Zaburzenia smaku														
ogó- łem	COMBI-V	23	350	7	46	349	13	0,004	-	-	0,50 (0,31; 0,80) p=0,0043	-0,07 (-0,11; -0,02) p=0,003	-	-
3	COMBI-V	0	350	0	0	349	0	-	-	-	-	-	-	-
Zapalenie nosogardła														
ogó- łem	COMBI-D (Long 2014)	20	209	10	15	211	7	0,383	1,35 (0,71; 2,56) p=0,3639	-	-	-	1,43 (0,98; 2,08) p=0,06	-
	COMBI-V	40	350	11	27	349	8	0,123	-	-	1,48 (0,93; 2,35) p=0,1001	-	-	-
3	COMBI-D (Long 2014)	0	209	0	0	211	0	-	-	-	-	-	-	-
	COMBI-V	0	350	0	0	349	0	-	-	-	-	-	-	-
Zapalenie spojówek														
ogó- łem	COMBI-V	9	350	3	34	349	10	<0,001	-	-	0,26 (0,13; 0,54) p=0,0003	-0,07 (-0,11; -0,04) p=0,0001	-	-

Sto- pień	Badanie	Dabrafenib + trametynib		Komparator		p	DT vs D		DT vs V		DT vs D/V			
3	COMBI-V	0	350	0	0	349	0	-	-	-	-	-		
Zawroty głowy														
ogó- łem	COMBI-D (Long 2014)	20	209	10	12	211	6	0,145	1,68 (0,84; 3,35) p=0,1392	-	-	1,64 (1,08; 2,49) p=0,02	0,04 (0,01; 0,07) p=0,02	
	COMBI-V	34	350	10	21	349	6	0,091	-	-	1,61 (0,96; 2,72) p=0,0729	-	-	
3	COMBI-D (Long 2014)	0	209	0	0	211	0	-	-	-	-	-	-	
	COMBI-V	1	350	<1	1	349	<1	1	-	-	1,00 (0,06; 15,88) p=0,9984	-	-	
Zespół ręka-stopę														
ogó- łem	COMBI-D (Long 2014)	10	209	5	58	211	27	<0,001	0,17 (0,09; 0,33) p<0,0001	-0,23 (-0,29; -0,16) p<0,0001	-	-	0,17 (0,11; 0,25) p<0,0001	-0,22 (-0,26; - 0,18) p<0,0001
	COMBI-V	14	350	4	87	349	25	<0,001	-	-	0,16 (0,09; 0,28) p<0,0001	-0,21 (-0,26; -0,16) p<0,0001	-	-
3	COMBI-D (Long 2014)	0	209	0	1	211	<1	1	0,34 (0,01; 8,21) p=0,5040	-	-	0,33 (0,03; 3,20) p=0,34	-	
	COMBI-V	0	350	0	1	349	<1	0,499	-	-	0,33 (0,01; 8,13) p=0,4995	-	-	
Zwiększony poziom kreatyniny we krwi														
ogó- łem	COMBI-V	14	350	4	37	349	11	0,001	-	-	0,38 (0,21; 0,69) p=0,0014	-0,07 (-0,10; -0,03) p=0,0007	-	-
3	COMBI-V	0	350	0	1	349	<1	0,499	-	-	0,33 (0,01; 8,13) p=0,4995	-	-	

4.2.6.8 Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem raportowane w badaniu COMBI-D (Long 2015) przedstawiono w Tab. 30 (pogrubioną czcionką zaznaczono zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania).

Najczęściej raportowanym zdarzeniem niepożądanym związanym z leczeniem była gorączka (>38,5°C). Ryzyko wystąpienia gorączki ogółem, jak i w 2. i 3. stopniu nasilenia było większe w grupie leczonej dabrafenibem i trametynibem niż u pacjentów, którzy przyjmowali tylko dabrafenib.

Analiza danych z badania COMBI-D wykazała mniejsze ryzyko wystąpienia bólu stawów 2. stopnia, brodawczaka skóry ogółem, hiperkeratozy ogółem i 2 stopnia, tężenia ogółem, raka kolczystokomórkowego ogółem i 3. stopnia oraz zespołu ręka-stopa ogółem i 2. stopnia u pacjentów przyjmujących dabrafenib i trametynib w porównaniu z pacjentami leczonymi monoterapią dabrafenibem.

Większe ryzyko wystąpienia biegunki ogółem, dreszczy ogółem, obrzęków obwodowych ogółem, podwyższonego ALAT i ASPAT ogółem i wysypki trądzikopodobnej ogółem stwierdzono u pacjentów z grupy DT w porównaniu do grupy dabrafenibu.

Tab. 30 Porównanie bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem z dabrafenibem: zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (pogrubione zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania)

Zdarzenie niepożądane	Stopień	Dabrafenib + trametynib			Dabrafenib			p	RR (95%CI) P	RD (95%CI) P
		n	N	%	n	N	%			
biegunka	ogółem	38	209	18	19	211	9	0,007	2,02 (1,20; 3,38) p=0,0077	9,18 (2,68; 15,68) p=0,0057
	2	6	209	3	3	211	1	0,337	2,02 (0,51; 7,97) p=0,3157	-
	3	1	209	<1	2	211	1	1	0,50 (0,05; 5,52) p=0,5755	-
ból głowy	ogółem	39	209	19	35	211	17	0,61	1,12 (0,74; 1,70) p=0,5776	-
	2	6	209	3	11	211	5	0,322	0,55 (0,21; 1,46) p=0,2310	-
	3	0	209	0	0	211	0	-	-	-
ból stawów	ogółem	34	209	16	49	211	23	0,086	0,70 (0,47; 1,04) p=0,0762	-
	2	6	209	3	17	211	8	0,03	0,36 (0,14; 0,89) p=0,0264	-5,19 (-9,50; -0,87) p=0,0185
	3	1	209	<1	0	211	0	0,498	3,03 (0,12; 73,93) p=0,4966	-
brodawczak skóry	ogółem	3	209	1	39	211	18	<0,001	0,08 (0,02; 0,25) p<0,0001	-17,05 (-22,53; -11,57) p<0,0001
	2	0	209	0	6	211	3	0,03	0,08 (0,00; 1,37) p=0,0810	-
	3	0	209	0	0	211	0	-	-	-

Zdarzenie niepożądane	Stopień	Dabrafenib + trametynib		Dabrafenib		p	RR (95%CI)	RD (95%CI)		
chorioreti- nopia	ogółem	1	209	<1	1	211	<1	1	1,01 (0,06; 16,04) p=0,9946	-
	2	0	209	0	1	211	<1	1	0,34 (0,01; 8,21) p=0,5040	-
	3	0	209	0	0	211	0	-	-	-
dręszcze	ogółem	58	209	28	29	211	14	<0,001	2,02 (1,35; 3,02) p=0,0006	14,01 (6,36; 21,65) p=0,0003
	2	13	209	6	5	211	2	0,057	2,62 (0,95; 7,23) p=0,0620	-
	3	0	209	0	1	211	<1	1	0,34 (0,01; 8,21) p=0,5040	-
gorączka	ogółem	108	209	52	52	211	25	<0,001	2,10 (1,60; 2,75) p<0,0001	27,03 (18,10; 35,96) p<0,0001
	2	47	209	22	21	211	10	0,001	2,26 (1,40; 3,64) p=0,0008	12,54 (5,58; 19,49) p=0,0004
	3	15	209	7	4	211	2	0,01	3,79 (1,28; 11,22) p=0,0163	5,28 (1,33; 9,23) p=0,0088
hiperkeratoza	ogółem	13	209	6	70	211	33	<0,001	0,19 (0,11; 0,33) p<0,0001	-26,96 (-34,10; - 19,81) p<0,0001
	2	0	209	0	13	211	6	<0,001	0,04 (0,00; 0,62) p=0,0222	-6,16 (-9,51; -2,81) p=0,0003
	3	0	209	0	1	211	<1	1	0,34 (0,01; 8,21) p=0,5040	-
krwawienie	ogółem	13	209	6	9	211	4	0,39	1,46 (0,64; 3,34) p=0,3719	-
	2	0	209	0	2	211	1	0,499	0,20 (0,01; 4,18) p=0,3008	-
	3	1	209	<1	1	211	<1	1	1,01 (0,06; 16,04) p=0,9946	-
tykanie	ogółem	10	209	5	55	211	26	<0,001	0,18 (0,10; 0,35) p<0,0001	-21,28 (-27,87; - 14,69) p<0,0001
	2	0	209	0	5	211	2	0,061	0,09 (0,01; 1,65) p=0,1051	-
	3	0	209	0	0	211	0	-	-	-
nieostre widzenie	ogółem	4	209	2	4	211	2	1	1,01 (0,26; 3,98) p=0,9891	-
	2	1	209	<1	0	211	0	0,498	3,03 (0,12; 73,93) p=0,4966	-
	3	0	209	0	0	211	0	-	-	-
nowotwór złośliwy innego po- chodzenia niż skóra	ogółem	2	209	1	4	211	2	0,685	0,50 (0,09; 2,73) p=0,4269	-
	2	1	209	<1	0	211	0	0,498	3,03 (0,12; 73,93) p=0,4966	-
	3	1	209	<1	4	211	2	0,372	0,25 (0,03; 2,24) p=0,2164	-
nowy pier- wotny cze- niak złośliwy	ogółem	1	209	<1	4	211	2	0,372	0,25 (0,03; 2,24) p=0,2164	-
	2	0	209	0	2	211	1	0,499	0,20 (0,01; 4,18) p=0,3008	-
	3	1	209	<1	1	211	<1	1	1,01 (0,06; 16,04) p=0,9946	-
nudności	ogółem	41	209	20	31	211	15	0,197	1,34 (0,87; 2,04) p=0,1829	-

Terapia skojarzona dabrafenibem i trametynibem (Tafinlar® i Mekinist®) w leczeniu nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka z mutacją BRAF V600. Analiza kliniczna

Zdarzenie niepożądane	Stopień	Dabrafenib + trametynib		Dabrafenib		p	RR (95%CI)	RD (95%CI)		
	2	8	209	4	3	211	1	0,139	2,69 (0,72; 10,01) p=0,1393	-
	3	0	209	0	1	211	<1	1	0,34 (0,01; 8,21) p=0,5040	-
	ogółem	22	209	11	4	211	2	<0,001	5,55 (1,95; 15,84) p=0,0013	8,63 (4,08; 13,18) p=0,0002
obrzęki obwodowe	2	3	209	1	0	211	0	0,122	7,07 (0,37; 135,98) p=0,1950	-
	3	2	209	1	0	211	0	0,247	5,05 (0,24; 104,52) p=0,2951	-
	ogółem	20	209	10	7	211	3	0,01	2,88 (1,25; 6,68) p=0,0134	6,25 (1,59; 10,92) p=0,0086
podwyższony poziom ALAT	2	6	209	3	2	211	1	0,174	3,03 (0,62; 14,84) p=0,1716	-
	3	4	209	2	0	211	0	0,06	9,09 (0,49; 167,71) p=0,1379	-
	ogółem	22	209	11	6	211	3	0,002	3,70 (1,53; 8,94) p=0,0036	7,68 (2,96; 12,41) p=0,0014
podwyższony poziom ASPAT	2	4	209	2	1	211	<1	0,214	4,04 (0,46; 35,83) p=0,2101	-
	3	6	209	3	1	211	<1	0,067	6,06 (0,74; 49,88) p=0,0940	-
	ogółem	6	209	3	20	211	9	0,007	0,30 (0,12; 0,74) p=0,0087	-6,61 (-11,16; -2,05) p=0,0045
rak kolczystokomórkowy (w tym rogowiak kolczystokomórkowy)	2	0	209	0	0	211	0	-	-	-
	3	6	209	3	20	211	9	0,007	0,30 (0,12; 0,74) p=0,0087	-6,61 (-11,16; -2,05) p=0,0045
	ogółem	19	209	9	29	211	14	0,167	0,66 (0,38; 1,14) p=0,1378	-
sucha skóra	2	0	209	0	3	211	1	0,248	0,14 (0,01; 2,78) p=0,1993	-
	3	0	209	0	0	211	0	-	-	-
	ogółem	15	209	7	23	211	11	0,234	0,66 (0,35; 1,23) p=0,1877	-
świąd	2	3	209	1	3	211	1	1	1,01 (0,21; 4,95) p=0,9906	-
	3	0	209	0	0	211	0	-	-	-
	ogółem	30	209	14	20	211	9	0,134	1,51 (0,89; 2,58) p=0,1266	-
wymioty	2	5	209	2	1	211	<1	0,121	5,05 (0,59; 42,84) p=0,1379	-
	3	1	209	<1	1	211	<1	1	1,01 (0,06; 16,04) p=0,9946	-
	ogółem	50	209	24	42	211	20	0,346	1,20 (0,84; 1,73) p=0,3207	-
wysypka	2	7	209	3	5	211	2	0,574	1,41 (0,46; 4,38) p=0,5490	-
	3	0	209	0	1	211	<1	1	0,34 (0,01; 8,21) p=0,5040	-

Zdarzenie niepożądane	Stopień	Dabrafenib + trametynib		Dabrafenib		p	RR (95%CI)	RD (95%CI)		
wysypka trądzikopodobna	ogółem	17	209	8	7	211	3	0,037	2,45 [1,04; 5,79] p=0,0408	4,82 [0,39; 9,24] p=0,0329
	2	4	209	2	3	211	1	0,723	1,35 [0,30; 5,94] p=0,6948	-
	3	0	209	0	0	211	0	-	-	-
zdarzenie niepożądane	ogółem	181	209	87	189	211	90	0,369	0,97 [0,90; 1,04] p=0,3481	-
	2	67	209	32	69	211	33	0,888	0,98 [0,74; 1,29] p=0,8879	-
	3	66	209	32	63	211	30	0,702	1,06 [0,79; 1,41] p=0,7023	-
zespół rękostopa	ogółem	13	209	6	57	211	27	<0,001	0,23 [0,13; 0,41] p<0,0001	-20,79 [-27,62; -13,97] p<0,0001
	2	3	209	1	17	211	8	0,002	0,18 [0,05; 0,60] p=0,0053	-6,62 [-10,63; -2,61] p=0,0012
	3	1	209	<1	1	211	<1	1	1,01 [0,06; 16,04] p=0,9946	-
zmęczenie	ogółem	56	209	27	59	211	28	0,827	0,96 [0,70; 1,31] p=0,7885	-
	2	20	209	10	21	211	10	1	0,96 [0,54; 1,72] p=0,8948	-
	3	4	209	2	2	211	<1	0,448	2,02 [0,37; 10,91] p=0,4142	-
zmniejszenie frakcji wyrzutowej	ogółem	9	209	4	7	211	3	0,621	1,30 [0,49; 3,42] p=0,5978	-
	2	6	209	3	3	211	1	0,337	2,02 [0,51; 7,97] p=0,3157	-
	3	3	209	1	4	211	2	1	0,76 [0,17; 3,34] p=0,7135	-

5 OGRANICZENIA ANALIZY

Do analizy klinicznej włączono dwa randomizowane badania kliniczne porównujące terapię skojarzoną dabrafenibem i trametynibem z monoterapią dabrafenibem (COMBI-D i Flaherty 2012) oraz jedno badanie, w którym komparatorem dla terapii skojarzonej był wemurafenib (COMBI-V).

Wszystkie badania włączone do analizy były poprawnie zaprojektowanymi, kontrolowanymi próbami klinicznymi z randomizacją. Badanie COMBI-D uzyskało maksymalną ocenę w skali Jadad. Badania COMBI-V i Flaherty 2012 uzyskiwały odpowiednio 3 i 2 punkty w skali Jadad, a obniżone oceny wynikały z braku zaślepienia, a w przypadku badania Flaherty 2012 także z braku opisu pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania.

Ograniczeniem analizy jest niewielka ilość badań porównujących skuteczność i bezpieczeństwo terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem z monoterapią dabrafenibem (2 badania) oraz różnica w kwalifikacji pacjentów do badania pod względem wcześniejszych linii leczenia. W badaniu COMBI-D kwalifikowano pacjentów wcześniej nieleczonych terapią systemową, natomiast do badania Flaherty 2012 włączano pacjentów zarówno wcześniej nieleczonych, jak i po co najwyżej jednej linii leczenia. W badaniu COMBI-D wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa raportowano dwukrotnie: w momencie analizy głównego punktu końcowego - PFS (mediana czasu obserwacji 9 miesięcy, publikacja Long 2014) oraz w momencie analizy drugorzędowego punktu końcowego - OS (mediana czasu obserwacji 20 miesięcy w grupie DT i 16 miesięcy w grupie dabrafenibu, publikacja Long 2015). Mediana czasu obserwacji w badaniu Flaherty 2012 wynosiła 14,1 miesiąca.

Jednym z głównych ograniczeń jest także dostępność tylko jednego randomizowanego badania, w którym porównywano skuteczność terapii skojarzonej z wemurafenibem (COMBI-V). Czas obserwacji w analizie podstawowej w badaniu COMBI-V wynosił 11 miesięcy w grupie terapii skojarzonej i 10 miesięcy w grupie wemurafenibu. Dodatkowo do analizy włączono 2 abstrakty konferencyjne, w których raportowano zaktualizowane wyniki dotyczące przeżycia całkowitego oraz wyniki dotyczące jakości życia związanej ze zdrowiem: COMBI-V (Updated OS), COMBI-V (HRQoL).

W raporcie przedstawiono wyniki skuteczności i bezpieczeństwa podawane we wszystkich punktach czasowych. Przeprowadzono metaanalizy dla dwóch badań, w których komparatorem dla terapii skojarzonej był dabrafenib. Biorąc pod uwagę podobny mechanizm działania oraz przynależność obu komparatorów do tej samej grupy farmakoterapeutycznej wykonano także metaanalizy dla wszystkich badań włączonych do analizy klinicznej. W metaanalizach uwzględniono wyniki badania COMBI-D z krótszego czasu obserwacji, gdyż był on bardziej zbliżony do czasu obserwacji w pozostałych bada-

niach, a w analizie bezpieczeństwa dodatkowo ze względu na sposób raportowania zdarzeń.

W badaniu Flaherty 2012 pierwszorzędownym punktem końcowym było przeżycie wolne od progresji, a drugorzędowym punktem końcowym przeżycie całkowite. W momencie analizy PFS nie osiągnięto mediany dla przeżycia całkowitego. W związku z tym do analizy włączono dodatkowo abstrakt konferencyjny (Flaherty 2014), w którym po 24 miesiącach obserwacji raportowano zaktualizowane wyniki dotyczące OS. Należy zwrócić uwagę na to, iż w badaniu Flaherty 2012 pacjenci z grupy dabrafenibu, u których stwierdzono progresję mogli przejść na terapię skojarzoną dabrafenibem i trametynibem. Ze względu na te zmiany zaburzone zostały wartości przeżycia całkowitego (w momencie analizy OS 83% pacjentów przeszło na terapię skojarzoną).

W badaniu COMBI-V wprowadzono istotne zmiany dotyczące protokołu badania. Zakładano przeprowadzenie analizy wstępnej dla pierwszorzędownego punktu końcowego (OS), kiedy liczba zgonów wyniesie 70% liczby zaplanowanej dla analizy końcowej, czyli 202, a następnie przeprowadzenie analizy końcowej. Ze względu na opóźnienie badania liczba zdarzeń w momencie analizy wstępnej wyniosła 222. W związku z tym niezależny zespół do spraw monitorowania danych zalecił zatrzymanie badania wcześniej, a analiza wstępna została uznana za ostateczną analizę przeżycia całkowitego. Ponadto protokół badania został zmieniony tak, aby umożliwić pacjentom z grupy wemurafenibu zmianę terapii na terapię skojarzoną dabrafenibem i trametynibem.

6 Dyskusja

6.1 Dostępne dane i zastosowane metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem u pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem z mutacją BRAF V600 w bazach danych MEDLINE, EMBASE, Cochrane oraz na stronach agencji HTA zrzeszonych w INAHTA. 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 skali Jadad.

Przegląd systematyczny przeprowadzono zgodnie z zaleceniami *Wytycznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii Medycznych* 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.

W wyniku wyszukiwania badań pierwotnych do dnia 22.09.2015 zidentyfikowano i włączono do analizy trzy randomizowane badania kliniczne (5 publikacji pełnotekstowych i trzy abstrakty konferencyjne): COMBI-D, COMBI-V i Flaherty 2012. Badania COMBI-D oraz Flaherty 2012 były badaniami skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z monoterapią dabrafenibem, natomiast badanie COMBI-V porównywało terapię skojarzoną dabrafenibem i trametynibem z monoterapią wemurafenibem. Wszystkie badania włączone do analizy były poprawnie zaprojektowanymi, kontrolowanymi próbami klinicznymi z randomizacją. Badanie COMBI-D uzyskało maksymalną ocenę w skali Jadad. Badania COMBI-V i Flaherty 2012 uzyskały odpowiednio 3 i 2 punkty w skali Jadad, a obniżone oceny wynikały z braku zaślepienia, a w przypadku badania Flaherty 2012 także z braku opisu pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania.

W odnalezionych badaniach pierwotnych oceniano takie punkty końcowe jak: przeżycie wolne od progresji, przeżycie całkowite, całkowity odsetek odpowiedzi, czas trwania odpowiedzi na leczenie, czy jakość życia.

Dodatkowo zidentyfikowano jedną metaanalizę (Mai 2015), która miała na celu udowodnienie, iż kombinacja inhibitorów BRAF i MEK jest najskuteczniejszą ukierunkowaną strategią terapeutyczną dla pacjentów z przerzutowym czerniakiem; dwa przeglądy systematyczne (Mackiewicz-Wysocka 2013 i Culos 2013), które oceniały terapie stosowane w leczeniu przerzutowego czerniaka oraz raport oceny technologii medycznych opublikowany przez kanadyjską agencję CADTH (pCODR 2015) dotyczący skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem u pacjentów z nierese-

sekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem z mutacją BRAF V 600, którzy nie otrzymywali wcześniej terapii systemowej, w leczeniu zaawansowanego czerniaka.

6.2 Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych

Do badań COMBI-D i COMBI-V kwalifikowano pacjentów z zaawansowanym czerniakiem, którzy nie byli wcześniej leczeni terapią systemową. Natomiast do badania Flaherty kwalifikowano także pacjentów, którzy wcześniej byli już leczeni - 13% pacjentów z grupy dabrafenibu i trametynibu oraz 22% pacjentów z grupy monoterapii dabrafenibu leczonych było wcześniej w ramach chemioterapii (nie więcej niż 1 linia leczenia). Ponadto we wszystkich badaniach część pacjentów przyjmowała immunoterapię:

- 154 pacjentów (ok. 22%) w badaniu COMBI-V,
- 117 pacjentów (ok. 28%) w badaniu COMBI-D,
- 21 pacjentów (ok. 19%) z grup terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem 150/2 oraz monoterapii dabrafenibem w badaniu Flaherty 2012.

W niniejszej analizie przedstawiono wyniki porównania skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem z monoterapią dabrafenibem oraz terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem z monoterapią wemurafenibem. Ze względu na podobny mechanizm działania wemurafenibu i dabrafenibu oraz przynależność do tej samej grupy farmakoterapeutycznej, w miarę dostępności danych, wykonano także metaanalizy porównujące terapię dabrafenibem i trametynibem z wemurafenibem i dabrafenibem łącznie.

Skuteczność

Wyniki ze wszystkich badań włączonych do analizy dotyczące przeżycia całkowitego wskazują na przewagę terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem nad monoterapią dabrafenibem i monoterapią wemurafenibem. W badaniu COMBI-D w momencie analizy końcowej OS mediana czasu obserwacji wynosiła 20 miesięcy u pacjentów z grupy terapii skojarzonej i 18,7 miesiąca w grupie leczonych dabrafenibem, a mediana przeżycia całkowitego odpowiednio 25,1 miesiąca oraz 18,7 miesiąca. Stwierdzona redukcję ryzyka zgonu o 29% u pacjentów z grupy DT w porównaniu do grupy dabrafenibu (HR=0,71; 95% CI: 0,55; 0,92; p=0,0104). Wyniki te były zgodne z przeżyciem całkowitym zaobserwowanym w badaniu Flaherty 2012 (mediana czasu obserwacji 24 miesiące), gdzie mediana OS wynosiła 23,8 miesiąca u pacjentów przyjmujących terapię skojarzoną oraz 20,2 miesiąca u pacjentów leczonych dabrafenibem. Stwierdzono redukcję ryzyka zgonu w grupie DT o 27% w porównaniu do grupy dabrafenibu, jednak wynik nie był istotny statystycznie (HR=0,73; 95% CI: 0,43; 1,24; p=0,2436). Należy wziąć jednak pod uwagę, iż wartości OS w grupie monoterapii dabrafenibu były zaburzone przez zmianę terapii części pacjentów i przejście do grupy terapii skojarzonej. W momencie analizy OS 83% pacjentów przeszło na terapię dabrafenibem i trametynibem. Badanie COMBI-V miało krótszy okres obserwacji (mediana 10-11 miesięcy). Mediana

przeżycia całkowitego nie została osiągnięta w grupie dabrafenibu i trametynibu, natomiast w grupie wemurafenibu wynosiła 17,2 miesiąca (HR=0,69; 95% CI: 0,53; 0,89). Współczynniki jednorocznego przeżycia całkowitego były zgodny we wszystkich badaniach włączonych do analizy: u pacjentów poddawanych terapii skojarzonej wahał się od 72% do 80%, w grupie dabrafenibu od 68% do 70%, a w grupie wemurafenibu wynosił 65%. Zaktualizowana analiza OS opublikowana w formie abstraktu konferencyjnego również wykazała przewagę terapii skojarzonej nad monoterapią wemurafenibem (HR=0,66; 95% CI: 0,53; 0,81; $p<0,001$). Mediana przeżycia całkowitego w grupie dabrafenibu i trametynibu wynosiła 25,6 miesiąca, a w grupie wemurafenibu 18 miesięcy.

W badaniach COMBI-D i COMBI-V raportowano odsetek osób, które przyjmowały kolejną linię leczenia po rezygnacji z leczenia przydzielonego w badaniu. Pomimo, iż w obu badaniach więcej pacjentów z grup komparatora, niż terapii skojarzonej przyjmowało kolejną linię leczenia, w tym terapię wpływającą na przedłużenie przeżycia (tj. ipilimumab, inhibitory PD1), to zaobserwowano przewagę terapii dabrafenibem i trametynibem nad terapiami dabrafenibem lub wemurafenibem pod względem przeżycia całkowitego.

Analiza przeżycia wolnego od progresji wskazała na przewagę terapii skojarzonej nad dabrafenibem i wemurafenibem. W badaniach, w których komparatorem dla terapii skojarzonej był dabrafenib mediana czasu przeżycia wolnego od progresji w grupie terapii skojarzonej była podobna i wynosiła 9,3 i 9,4 miesiąca odpowiednio dla badania COMBI-D i Flaherty 2012, a w grupie dabrafenibu wynosiła 8,8 i 5,8 miesiąca (HR=0,75; 95% CI: 0,57; 0,99; $p=0,03$ oraz HR=0,39; 95% CI: 0,25; 0,62; $p<0,001$). W badaniu COMBI-D po dłuższym czasie obserwacji (mediana 20 miesięcy w gr. DT i 16 miesięcy w grupie komparatora) mediana PFS zwiększyła się do 11 miesięcy u pacjentów leczonych dabrafenibem i trametynibem. Mediana PFS w grupie dabrafenibu i trametynibu była najdłuższa w badaniu COMBI-V i wynosiła 11,4 miesiąca (u pacjentów leczonych wemurafenibem była równa 7,3 miesiąca). Stwierdzono redukcję ryzyka związanego z progresją choroby o 44% w grupie terapii skojarzonej w porównaniu z grupą wemurafenibu. Zaktualizowana analiza PFS w badaniu COMBI-V wykazała wydłużenie mediany przeżycia wolnego od progresji w grupie dabrafenibu i trametynibu do 12,6 miesiąca, mediana w grupie wemurafenibu nie zmieniła się (HR=0,61; 95% CI: 0,51; 0,73; $p<0,001$).

Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie w badaniach COMBI-D (Long 2015), Flaherty 2012 i COMBI-V była dłuższa w grupie dabrafenibu i trametynibu, niż w grupie komparatora (odpowiednio 12,9 m-ca vs 10,6 m-ca, 10,5 m-ca vs 5,6 m-ca i 13,8 m-ca vs 7,5 m-ca). Jedynie dane z publikacji Long 2014 wskazywały na przewagę komparatora pod względem mediany czasu trwania odpowiedzi, jednak były one wysoce cenzurowane, ponieważ większość (60%) odpowiedzi była jeszcze w toku (nie odnotowano jeszcze progresji choroby).

Metaanaliza danych ze wszystkich badań wskazała na istotnie większą szansę osiągnięcia odpowiedzi na leczenie wśród pacjentów leczonych dabrafenibem i trametynibem w

porównaniu do pacjentów przyjmujących terapię dabrafenibem lub wemurafenibem (RR=1,28; 95% CI: 1,17; 1,41; $p<0,0001$). Wykazano także znamienne większe prawdopodobieństwo osiągnięcia całkowitej odpowiedzi (RR=1,48; 95% CI 1,05; 2,08; $p=0,02$) i częściowej odpowiedzi (RR=1,23; 95% CI: 1,10; 1,38; $p=0,0004$) wśród pacjentów z grupy DT w porównaniu do pacjentów z grupy dabrafenibu lub wemurafenibu. Całkowity odsetek odpowiedzi był wyższy w grupie terapii skojarzonej w porównaniu do grupy komparatora we wszystkich badaniach włączonych do analizy i wynosił:

- 67% (95% CI: 60; 73) vs 51% (95% CI: 45; 58) w badaniu COMBI-D,
- 76% (95% CI: 62; 86) vs 54% (95% CI: 40; 67) w badaniu Flaherty 2012,
- 64% (95% CI: 59,1; 69,4) vs 51% (95% CI: 46,1; 56,8) w badaniu COMBI-V.

Stwierdzono także istotnie mniejsze ryzyko progresji choroby u pacjentów w grupie terapii skojarzonej w porównaniu do monoterapii dabrafenibem lub wemurafenibem (RR=0,59; 95% CI: 0,39; 0,87; $p=0,009$).

Wpływ zastosowanej terapii na jakość życia zależną od zdrowia analizowano w badaniu COMBI-D przy użyciu kwestionariusza EORTC QLQ-C30. Analiza danych wykazała iż, u pacjentów z grupy dabrafenibu i trametynibu jakość życia związana ze zdrowiem określona na podstawie zmiany ogólnej oceny stanu zdrowia była statystycznie istotnie lepsza w 8, 16 i 24 tygodniu oraz klinicznie istotnie lepsza w tyg. 40 w porównaniu z pacjentami z grupy monoterapii dabrafenibem. W przypadku większości zmian w skalach funkcjonalnych kwestionariusza EORTC QLQ-C30 stwierdzono tendencję w kierunku przewagi terapii skojarzonej nad monoterapią dabrafenibem. Istotną statystycznie poprawę zaobserwowano w domenach:

- funkcjonowania fizycznego w 16 i 40 tyg.,
- ról społecznych w 24 i 32 tyg.,
- pamięci i koncentracji w 40 tyg.,
- funkcjonowania społecznego w 32 i 40 tyg.

Należy zwrócić uwagę na wyniki dotyczące objawów chorobowych, które wskazują na istotne statystycznie i klinicznie zmniejszenie bólu u pacjentów z grupy terapii skojarzonej w porównaniu z grupą monoterapii we wszystkich punktach czasowych, a także przy progresji choroby. Największą poprawę zaobserwowano w 40 tygodniu - spadek o średnio 12,57 punktu (95% CI: -19,39; -5,75) w grupie dabrafenibu i trametynibu w porównaniu z dabrafenibem.

Bezpieczeństwo

Bezpieczeństwo terapii dabrafenibem i trametynibem badano w badaniach COMBI-D, Flaherty 2013 i COMBI-V. Analiza danych z badań wykazała brak istotnej różnicy w częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem u pacjentów z grupy terapii skojarzonej w porównaniu z grupą dabrafenibu i wemurafenibu. Stwierdzono także brak znamiennej różnicy pomiędzy badanymi grupami pod względem prawdopodobieństwa

wystąpienia zdarzeń niepożądanych 3 lub 4 stopnia, jednak dane charakteryzowały się dużą heterogenicznością (>50%) i należy je interpretować z odpowiednią ostrożnością. Metaanaliza danych z badań COMBI-D i COMBI-V wykazała natomiast istotnie mniejsze ryzyko wystąpienia zdarzenia niepożądanego 3. stopnia w grupie pacjentów leczonych terapią skojarzoną w porównaniu do terapii dabrafenibem lub wemurafenibem (RR=0,86; 95% CI: 0,76; 0,98; p=0,02).

Wyniki badań wskazują na istotnie większe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzących do redukcji dawki lub przerw w dawkowaniu u pacjentów leczonych dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z pacjentami z grupy dabrafenibu oraz na brak istotnej różnicy w ryzyku wystąpienia tych zdarzeń w porównaniu z pacjentami leczonymi wemurafenibem.

Analiza danych wykazała brak istotnej różnicy pomiędzy pacjentami z grupy dabrafenibu i trametynibu a pacjentami leczonymi dabrafenibem lub wemurafenibem pod względem ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzących do rezygnacji z badania (RR=1,23; 95% CI: 0,87; 1,73; p=0,24) oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu (RR=2,15; 95% CI: 0,61; 7,59; p=0,24).

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych u pacjentów leczonych terapią skojarzoną dabrafenibem i trametynibem należały: gorączka, zmęczenie, nudności, dreszcze, ból głowy, biegunka, bóle stawów, wysypka, wymioty, kaszel, zaparcia, bóle mięśni, obrzęki obwodowe, zmniejszenie apetytu i nadciśnienie.

Najczęstszym zdarzeniem niepożądanym raportowanym we wszystkich badaniach była gorączka (powyżej 38,5°C). Analiza danych wykazała większe prawdopodobieństwo wystąpienia tego zdarzenia u pacjentów z grupy DT w porównaniu z pacjentami leczonymi dabrafenibem, jak i wemurafenibem (odpowiednio RR=2,00; 95% CI: 1,60; 2,50; p<0,0001 oraz RR=2,51; 95% CI: 2,00; 3,15; p<0,0001). Metaanaliza danych dla badania COMBI-D i COMBI-V wykazała także większe ryzyko wystąpienia gorączki o 3 stopniu nasilenia u pacjentów leczonych DT w porównaniu z dabrafenibem i wemurafenibem (RR=4,52; 95% CI: 1,88; 10,86; p=0,0007).

Stwierdzono większe prawdopodobieństwo wystąpienia dreszczy ogółem (RR=2,93; 95% CI: 1,73; 4,96; p<0,0001; duża heterogeniczność danych) i wymiotów ogółem (RR=1,83; 95% CI: 1,45; 2,30; p<0,001) u pacjentów leczonych dabrafenibem i trametynibem w porównaniu do terapii dabrafenibem lub wemurafenibem. Stwierdzono natomiast brak istotnej różnicy w ryzyku wystąpienia tych zdarzeń niepożądanych o 3. lub 4. stopniu nasilenia pomiędzy badanymi grupami.

Jednym ze zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania w badaniach dabrafenibu i trametynibu był rak kolczysto-komórkowy (w tym rogowiak kolczysto-komórkowy). Zwiększone ryzyko powstawania tego nowotworu związane jest z paradoksalną aktywacją szlaku sygnałowego MAPK w keratynocytach (ang. *mitogen activated protein kinases*) przez inhibitory BRAF (np. dabrafenib i wemurafenib). Udowodniono, iż skojarzenie

inhibitorów BRAF i MEK może osłabić aktywację szlaku MAPK i w związku z tym zmniejszyć ryzyko wystąpienia raka kolczystokomórkowego.²⁴ Wyniki badań wtęczo-nych do analizy potwierdzają tę zależność. Wykazano istotnie mniejsze ryzyko wystąpienia raka kolczystokomórkowego ogółem wśród pacjentów leczonych terapią DT w porównaniu z pacjentami z grupy dabrafenibu oraz z pacjentami z grupy wemurafenibu (odpowiednio RR=0,30; 95% CI: 0,14; 0,61; p=0,001 oraz RR=0,08; 95% CI: 0,03; 0,19; p<0,0001). Stwierdzono również znamienne mniejsze ryzyko wystąpienia omawianego zdarzenia w 3 stopniu nasilenia u chorych leczonych DT w porównaniu z dabrafenibem oraz w porównaniu z wemurafenibem.

Analiza danych wskazała na większe ryzyko wystąpienia u pacjentów z grupy DT:

- bólu głowy ogółem w porównaniu z wemurafenibem (RR=1,31; 95% CI: 1,01; 1,69; p=0,0405),
- kaszlu ogółem w porównaniu z wemurafenibem (RR=2,02; 95% CI: 1,38; 2,97; p=0,0003),
- zaparć ogółem w porównaniu z wemurafenibem (RR=1,95; 95% CI: 1,21; 3,15; p=0,0064) oraz w porównaniu z dabrafenibem i wemurafenibem łącznie,
- biegunki w porównaniu z dabrafenibem (RR=1,57; 95% CI: 1,13; 2,18; p=0,007),
- obrzęków obwodowych w porównaniu z dabrafenibem (RR=2,40; 95% CI: 1,46; 3,95; p=0,0006),
- nadciśnienia w porównaniu z dabrafenibem (RR=1,65; 95% CI: 1,10; 2,49; p=0,02),
- zmniejszenia frakcji wyrzutowej ogółem oraz o 3 stopniu nasilenia w porównaniu z wemurafenibem (odpowiednio RR= 58,83; 95% CI: 3,61; 959,11; p=0,0042 oraz RR=26,92; 95% CI: 1,61; 451,14; p=0,0220),
- wysypki trądzikopodobnej w porównaniu z dabrafenibem i wemurafenibem (RR=1,61; 95% CI: 1,03; 2,53; p=0,04),

Zaobserwowano mniejsze ryzyko wystąpienia u pacjentów przyjmujących terapię skojarzoną dabrafenibem i trametynibem:

- bólu stawów ogółem i 3. stopnia w porównaniu z wemurafenibem (odpowiednio RR=0,47; 95% CI: 0,38; 0,58; p<0,0001 i RR=0,20; 95% CI: 0,06; 0,68; p=0,0102),
- wysypki ogółem i 3 stopnia w porównaniu z wemurafenibem (odpowiednio RR=0,51; 95% CI: 0,40; 0,64; p<0,0001 i RR=0,13; 95% CI: 0,05; 0,37; p=0,0001) oraz wysypki 3 stopnia w porównaniu z dabrafenibem i wemurafenibem (RR=0,14; 95% CI: 0,05; 0,37; p<0,0001),
- zmniejszenia apetytu ogółem w porównaniu z wemurafenibem, jak i łącznie dabrafenibem i wemurafenibem (odpowiednio RR=0,60; 95% CI: 0,42; 0,85; p=0,0043 i RR=0,73; 95% CI: 0,56; 0,96; p=0,02; Ryc. 51).

Analiza z badań COMBI-D i COMBI-V wykazała tendencję w kierunku przewagi terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem nad terapiami dabrafenibem i wemurafenibem.

bem pod względem ryzyka wystąpienia nowego pierwotnego czerniaka (RR=0,30; 95% CI: 0,08; 1,09; p=0,07).

Nie stwierdzono znamiennej różnicy w występowaniu zmęczenia, nudności, bólu mięśni, chorioretinopatii, nieostrego widzenia oraz nowotworu złośliwego innego pochodzenia niż skóra pomiędzy grupami terapii skojarzonej oraz monoterapii dabrafenibem i trametynibem.

Dodatkowo w badaniu COMBI-D po dłuższym czasie obserwacji (20 miesięcy w grupie dabrafenibu i trametynibu i 16 miesięcy w grupie dabrafenibu) raportowano zdarzenia niepożądane związane z leczeniem. Najczęściej raportowanym zdarzeniem niepożądanym związanym z leczeniem była gorączka (>38,5°C). Ryzyko wystąpienia gorączki ogółem, jak i w 2 i 3 stopniu nasilenia było większe w grupie leczonej dabrafenibem i trametynibem niż u pacjentów, którzy przyjmowali tylko dabrafenib. Analiza wykazała mniejsze ryzyko wystąpienia bólu stawów 2. stopnia, brodawczaka skóry ogółem, hiperkeratozy ogółem i 2 stopnia, tężenia ogółem, raka kolczystokomórkowego ogółem i 3. stopnia oraz zespołu ręka-stopa ogółem i 2. stopnia u pacjentów przyjmujących dabrafenib i trametynib w porównaniu z pacjentami leczonymi monoterapią dabrafenibem oraz większe ryzyko wystąpienia biegunki ogółem, dreszczy ogółem, obrzęków obwodowych ogółem, podwyższonego ALAT i ASPAT ogółem i wysypki trądzikopodobnej ogółem stwierdzono u pacjentów z grupy DT w porównaniu do grupy dabrafenibu.

6.3 Wyniki innych analiz

6.3.1 Badania wtórne

Do analizy zakwalifikowano 5 opracowania wtórne: dwie metaanalizy (Mai 2015, Abdel-Rahman 2015), dwa przeglądy systematyczne (Mackiewicz-Wysocka 2013 i Culos 2013) oraz raport oceny technologii medycznych opublikowany przez kanadyjską agencję CADTH (pCODR 2015).

Metaanaliza Mai 2015 miała na celu identyfikację dowodów na poparcie tezy, iż kombinacja inhibitorów BRAF i MEK jest najskuteczniejszą ukierunkowaną strategią terapeutyczną dla pacjentów z przerzutowym czerniakiem. Zakwalifikowano do niej m. in. 3 badania skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem: Flaherty 2012, COMBI-D (Long 2014) i COMBI-V. Udowodniono, iż przeżycie wolne od progresji było istotnie wydłużone u pacjentów leczonych terapią skojarzoną BRAFi + MEKi w porównaniu z monoterapią BRAFi i monoterapią MEKi. Wykazano także przewagę terapii skojarzonej BRAFi i MEKi nad monoterapiami BRAFi i MEKi pod względem przeżycia całkowitego oraz całkowitego odsetka odpowiedzi. Wyniki analizy wskazują, iż terapia skojarzona BRAFi i MEKi jest skuteczniejsza od monoterapii tymi inhibitorami w leczeniu pacjentów z przerzutowym czerniakiem.

W metaanalizie Abdel-Rahman 2015 porównywano skuteczność i bezpieczeństwo terapii łączonych inhibitorami BRAF i MEK z monoterapią inhibitorem BRAF wśród pacjen-

tów z zaawansowanym czerniakiem z mutacją BRAF. Do metaanalizy zakwalifikowano 4 randomizowane badania, w tym 3 badania terapii skojarzonej dabrafenibem i tramety-nibem (Flaherty 2012, COMBI-D i COMBI-V) oraz jedno badanie terapii skojarzonej we-murafenibem i kobimetynibem. Wykazano, iż terapia skojarzona BRAFi i MEKi jest sku-teczniejsza niż monoterapia BRAFi pod względem poprawy całkowitego odsetka odpo-wiedzi, przeżycia wolnego od progresji oraz przeżycia całkowitego. Analiza bezpieczeń-stwa wskazała natomiast na większe ryzyko wystąpienia biegunki, zmniejszenia frakcji wyrzutowej, wysypki trądzikopodobnej oraz gorączki wśród pacjentów leczonych tera-pią skojarzoną oraz na mniejsze ryzyko wystąpienia raka kolczystokomórkowego w tej grupie pacjentów w porównaniu z monoterapią inhibitorem BRAF.

Do przeglądów systematycznych Mackiewicz-Wysocka 2013 i Culos 2013, których celem było ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii stosowanych w leczeniu zaawansowa-nego czerniaka, zakwalifikowano jedno badanie dabrafenibu i trametynibu: Flaherty 2012. Autorzy publikacji uznali, iż terapia dabrafenibem i trametynibem jest obiecującą strategią dla pacjentów z czerniakiem z mutacją BRAF.

Celem raportu opublikowanego przez CADTH była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem u pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem z mutacją BRAF V600, którzy nie otrzymywali wcześniej terapii systemowej w leczeniu zaawansowanego czerniaka. Do analizy włączono bada-nia COMBI-D (Long 2014) i COMBI-V. Panel ekspertów wskazał na skuteczność i korzyść ze stosowania terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem u pacjentów z nieresek-cyjnym lub przerzutowym czerniakiem z mutacją BRAF V600. Wnioski przedstawiono w oparciu o:

- 2 poprawnie zaprojektowanych RCT, w których wykazano przewagę terapii sko-jarzonej nad komparatorami pod względem OS i PFS,
- akceptowalny, przewidywalny i możliwy do kontrolowania profil zdarzeń niepo-żądanych terapii skojarzonej,
- istotne zmniejszenie częstości występowania raka kolczystokomórkowego u pa-cjentów z grupy terapii skojarzonej w porównaniu do grupy monoterapii dabra-fenibem.

6.3.2 Informacje na temat bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem pochodzące ze stron internetowych URPL, EMA, FDA

Na stronie internetowej FDA nie odnaleziono informacji dotyczących bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem. Odnaleziono natomiast informację dotyczącą zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem dabrafenibu i interakcji z innymi lekami pochodzącą z grudnia 2013. Według ekspertów FDA dabrafenib indukuje enzymy cytochromu P450: CYP3A4 i CYP2C9, przez co może zmniejszać ekspozycję na midazolam, S-warfarynę i R-warfarynę, które są substratami dla tych enzymów. Zaleca się częstsze monitorowanie międzynarodowego współczynnika znormalizowanego

(INR, ang. *international normalized ratio*) u chorych przyjmujących warfarynę i dabrafenib. Jednoczesne stosowanie dabrafenibu z innymi substratami wymienionych enzymów, w tym hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi lub deksametazonem może spowodować zmniejszenie ich skuteczności. Rekomenduje się zastąpienie tych leków, a jeżeli nie jest to możliwe zaleca się monitorowanie pacjentów.²⁵

Zidentyfikowano także dwa dokumenty, w których oceniano czy niezbędne jest objęcie dabrafenibu oraz trametynibu specjalnymi programami monitorującymi REMS (ang. *Risk Evaluation and Mitigation Strategy*). Dokument dla trametynibu wydany został 14 marca 2013 r.²⁶, a dla dabrafenibu 29 kwietnia 2013 r.²⁷. W obu ocenach eksperci FDA stwierdzają, iż wprowadzenie programu REMS dla dabrafenibu i trametynibu nie jest konieczne i rekomendują zawarcie informacji dotyczących bezpieczeństwa i ryzyka stosowania leków w ulotkach leków.

Na stronie internetowej EMA nie odnaleziono informacji dotyczących terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem. Odnaleziono natomiast informacje dotyczące planu zarządzania ryzykiem (ang. *Risk Management Plan, RMP*) dla trametynibu w leczeniu nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka.²⁸ W programie przedstawione są wymagane działania i interwencje związane z nadzorem i bezpieczeństwem stosowania leku.

Na stronie internetowej URPL nie odnaleziono dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem.

7 WNIOSKI

Wyniki przeglądu systematycznego wskazują, iż terapia skojarzona dabrafenibem i trametynibem istotnie wydłuża całkowite przeżycie oraz przeżycie wolne od progresji u pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem z mutacją BRAF V600 w porównaniu do monoterapii dabrafenibem lub wemurafenibem.

Stosowanie terapii skojarzonej wiąże się także z wydłużeniem czasu odpowiedzi na leczenie oraz z większym odsetkiem odpowiedzi u pacjentów z zaawansowanym czerniakiem w porównaniu do terapii dabrafenibem lub wemurafenibem. Zaobserwowano również mniejsze ryzyko wystąpienia progresji choroby w grupie dabrafenibu i trametynibu niż u pacjentów leczonych monoterapią dabrafenibem lub wemurafenibem.

Analiza danych z kwestionariusza EORTC QLQ-C30 wykazała także poprawę jakości życia związanej ze zdrowiem u pacjentów leczonych terapią skojarzoną DT w porównaniu z monoterapią dabrafenibem. Na szczególną uwagę zasługują wyniki dotyczące objawów chorobowych, a konkretnie bólu odczuwanego przez pacjentów. Stwierdzono istotne statystycznie i klinicznie zmniejszenie bólu pacjentów z grupy terapii skojarzonej w porównaniu z grupą monoterapii we wszystkich punktach czasowych, a także przy progresji choroby. Największą poprawę zaobserwowano w 40 tygodniu - spadek o średnio 12,57 punktu w grupie dabrafenibu i trametynibu w porównaniu z dabrafenibem (przy czym klinicznie istotna zmiana wynosi 5 punktów).

Analiza bezpieczeństwa wykazała brak istotnych różnic w ryzyku wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem pomiędzy porównywanymi terapiami. Stwierdzono natomiast istotnie mniejsze ryzyko wystąpienia zdarzenia niepożądanego 3. stopnia w grupie pacjentów leczonych terapią skojarzoną w porównaniu do terapii dabrafenibem lub wemurafenibem.

Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym była gorączka (powyżej 38,5°C). Analiza danych wykazała większe prawdopodobieństwo wystąpienia tego zdarzenia u pacjentów z grupy DT w porównaniu z pacjentami leczonymi dabrafenibem lub wemurafenibem, zarówno ogółem, jak i w 3. stopniu nasilenia. Należy zwrócić także uwagę na istotnie mniejsze ryzyko wystąpienia raka kolczysto-komórkowego ogółem wśród pacjentów leczonych terapią DT w porównaniu z pacjentami z grupy dabrafenibu oraz z pacjentami z grupy wemurafenibu.

Wyniki przeprowadzonej analizy klinicznej wskazują na przewagę terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem nad monoterapiami dabrafenibem lub wemurafenibem pod względem skuteczności i bezpieczeństwa w nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniaku z mutacją BRAF V600.

8 ANEKS

8.1 Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w bazie MEDLINE (PubMed) na dzień 22.09.2015.

1.	*dabrafenib* [Supplementary Concept]	158
2.	dabrafenib [tiab]	314
3.	Tafinlar [tiab]	6
4.	#1 or #2 or #3	360
5.	trametinib [Supplementary Concept]	109
6.	trametinib [tiab]	237
7.	Mekinist [tiab]	3
8.	#5 or #6 or #7	269
9.	#4 and #8	160
10.	*Melanoma* [Mesh]	76989
11.	*melanoma* [tiab]	85038
12.	#10 or #11	101375
13.	*randomized controlled trial* [pt]	395851
14.	*controlled clinical trial* [pt]	89386
15.	randomized [tiab]	355824
16.	placebo [tiab]	169457
17.	*drug therapy* [sh]	1781440
18.	randomly [tiab]	239535
19.	trial [tiab]	405412
20.	groups [tiab]	1527454
21.	#13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20	3656774
22.	#9 and #12	142
23.	#21 and #22	98

8.2 Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w bazie EMBASE na dzień 22.09.2015.

1.	'dabrafenib':ab,ti	515
2.	'dabrafenib'/syn	1373
3.	#1 DR.#2	1373
4.	'trametinib':ab,ti	440
5.	'trametinib'/syn	1258
6.	#4 DR.#5	1258
7.	#3 AND #6	765
8.	'melanoma'/syn DR. 'melanoma'	146889
9.	'melanoma':ab,ti	107131
10.	#8 DR.#9	146889
11.	#7 AND #10	668
12.	#11 AND [embase]/lim	662
13.	'randomized controlled trial'/syn	473139
14.	'controlled clinical trial'/syn	500915
15.	randomizedab,ti	477918
16.	placebo:ab,ti	223160
17.	randomlyab,ti	300146
18.	trial:ab,ti	544740
19.	groupsab,ti	1968986
20.	#13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19	2930888
21.	#12 and #20	177
22.	#12 AND #20 AND [humans]/lim	172

8.3 Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności terapii skojarzonej dabrafenibem i trametinibem w bazie Cochrane na dzień 22.09.2015.

1.	'dabrafenib':ti,ab,kw	22
2.	'trametinib':ti,ab,kw	23
3.	#1 and #2	12

8.4 Ocena jakości badania klinicznego wg Jadad i wsp.

Po przeczytaniu danego artykułu należy odpowiedzieć na następujące pytania:

- Pytanie 1: Czy praca opisywana jest jako randomizowana?
- Pytanie 2: Czy praca opisywana jest jako badanie z podwójnie ślepią próbą?
- Pytanie 3: Czy w pracy znajduje się opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania?

Za odpowiedź „tak” na poszczególne pytanie dodać 1 punkt.

Za odpowiedź „nie” na poszczególne pytanie dodać 0 punktu.

Nie ma po średnich ocen.

Dodać 1 punkt, jeśli:

- Dla pytania 1: opisano metodę randomizacji i była ona właściwa i/lub
- Dla pytania 2: opisano metodę zaślepienia badania i była ona właściwa.

Odjąć 1 punkt, jeśli:

- Dla pytania 1: opisano metodę randomizacji, lecz nie była ona właściwa i/lub
- Dla pytania 2: badanie było określone jako badanie z podwójnie ślepią próbą, lecz metoda zaślepienia badania była niewłaściwa.

Opracowano na podstawie Jadad 1996.²⁹

8.5 Formularz ekstrakcji danych z pierwotnych badań klinicznych (opracowanie własne autorów; forma elektroniczna zaimplementowana w arkuszu Microsoft Excel).

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków biorących udział w badaniu	Liczebność populacji (N)	Czas obserwacji (tygodnie)	Populacja	Interwencja	Porównanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Uwagi

Badanie	Metoda badania	Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadaad	Podtyp badania wg Wytocznych AOTM	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora	Uwagi

Kod badania	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia

Badanie	Interwencja	Mediana wieku (zakres), lata	Płeć męska, N (%)	Wcześniej stosowana immunoterapia, N (%)	Wcześniej stosowana chemioterapia, N (%)	ECOG, N (%)		Mutacja BRAF, N (%)		Stopień zaawansowania czerniaka, N (%)		Zakres przerzutów czerniaka, N (%)				LDH, N (%)		Choroba trzewna, N (%)†		Liczba miejsc chorobowych, N (%)‡	
						0	1	V600E	V600K	IVM1c	IIIc, IVM1a, IVM1b	M0	M1a	M1b	M1c	>ULN	≤ULN	Yes	No	<3	≥3

Kod badania	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe

*Terapia skojarzona dabrafenibem i trametinibem (Tafinlar® i Mekinist®) w leczeniu nieresekcyjnego
lub przerzutowego czerniaka z mutacją BRAF V600. Analiza kliniczna*

Badanie	Punkt końcowy kategoriowy	Interwencja 1	n	N		Interwencja 2	n	N		Istotność statystyczna	RR (95%CI) P	RD (95%CI) P

Badanie	Działanie niepożądane	Interwencja 1	n	N		Interwencja 2	n	N		Istotność statystyczna	RR (95%CI) P	RD (95%CI) P

Badanie	Punkt końcowy ciągły	Interwencja 1	śr./m. (dni)	SD	95%CI	N	Interwencja 2	śr./m. (dni)	SD	95%CI	N	Istotność statystyczna

8.6 Zestawienie badań wtórnych zakwalifikowanych do analizy klinicznej dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem

Kod badania	Przypis
Mai 2015	Mai R, Zhou S, Zhong W, Rong S, Cong Z, Li Y, Xie Q, Chen H, Li X, Liu S, Cheng Y, Huang Y, Zhou Y, Zhang G. Therapeutic efficacy of combined BRAF and MEK inhibition in metastatic melanoma: a comprehensive network meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Oncotarget</i> . 2015 Jun 8. [Epub ahead of print]
Abdel-Rahman 2015	Abdel-Rahman O, ElHalawani H, Ahmed H. Doublet BRAF/MEK inhibition versus single-agent BRAF inhibition in the management of BRAF-mutant advanced melanoma, biological rationale and meta-analysis of published data. <i>Clin Transl Oncol</i> . 2015 Oct 30. [Epub ahead of print]
Mackiewicz-Wysocka 2013	Mackiewicz-Wysocka M, Zolnierak J, Wysocki P. New therapeutic options in systemic treatment of advanced cutaneous melanoma. <i>Expert Opin Investig Drugs</i> 2013;22:181-190.
Culas 2013	Culas KA, Cuellar S. Novel targets in the treatment of advanced melanoma: new first-line treatment options. <i>Ann Pharmacother</i> 2013;47:519-526.
pCODR.2015	Dabrafenib (Tafinlar) in combination with trametinib (Mekinist): pan-Canadian Oncology Drug Review. Initial Clinical Guidance Report. July 3 2015

8.7 Zestawienie odrzuconych badań wtórnych wraz z powodem odrzucenia

Kod badania	Przypis	Powód odrzucenia
Flaherty 2013	Flaherty KT, Lee SJ, Dummer R et al. A meta-analysis of randomized, controlled trials in metastatic melanoma establishes progression-free survival as a surrogate for overall survival. <i>European journal of cancer</i> 2013;49 SUPPL 2:S856	abstrakt konferencyjny do metaanalizy Flaherty 2014
Flaherty 2014a	Flaherty KT, Hennig M, Lee SJ et al. Surrogate endpoints for overall survival in metastatic melanoma: A meta-analysis of randomised controlled trials. <i>The Lancet Oncology</i> 2014;15:297-304	metaanaliza dotycząca zastępczych punktów końcowych w badaniach zaważowanego czerniaka, w których stosowana daktarbazyna (brak badań z terapią skojarzoną dabrafenibem i trametynibem)
Gibney 2013	Gibney GT, Zager JS. Clinical development of dabrafenib in BRAF mutant melanoma and other malignancies. <i>Expert Opin Drug Metab Toxicol</i> 2013;9:893-899.	brak cech przeglądu systematycznego
Jankowski 2014	Jankowski A, III, Norris L, Trinh VA. Controversies in the management of advanced melanoma: "gray" areas amid the "black and blue". <i>Ann Pharmacother</i> 2014;48:1456-1468.	brak cech przeglądu systematycznego
NIHR, HSC 2012	Trametinib in combination with dabrafenib for V600 BRAF positive advanced malignant melanoma – first line. National Institute for Health Research. Horizon Scanning Centre. September 2012	podsumowanie trwających badań dabrafenibu i trametynibu, a nie pełna ocena technologii medycznych
Dluzanski 2014	Dluzanski AJ. Current and future roles of targeted therapy and immunotherapy in advanced melanoma. <i>J Manag Care Spec Pharm</i> 2014;20:346-356.	brak cech przeglądu systematycznego

8.8 Zestawienie badań pierwotnych zakwalifikowanych do analizy klinicznej dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametinibem

Kod badania	Publikacja
COMBI-D (Long 2014)	Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H et al. Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. <i>New England Journal of Medicine</i> 2014;371:1877-1888.
COMBI-D (Long 2015)	Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H et al. Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. <i>Lancet</i> 2015.
COMBI-D (Schadendorf 2015)	Schadendorf D, Aronkar MM, Stroyakovskiy D et al. Health-related quality of life impact in a randomised phase III study of the combination of dabrafenib and trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with BRAF V600 metastatic melanoma. <i>European journal of cancer</i> 2015; 51:833-840.
Flaherty 2012	Flaherty KT, Infante JR, Daud A et al. Combined BRAF and MEK inhibition in melanoma with BRAF V600 mutations. <i>N Engl J Med</i> 2012;367:1694-1703.
Flaherty 2014	Flaherty K, Daud A, Weber JS et al. Updated overall survival (OS) for BR113220, a phase 1-2 study of dabrafenib (D) alone versus combined dabrafenib and trametinib (D+T) in pts with BRAF V600 mutation-positive (+) metastatic melanoma (MM). <i>Journal of clinical oncology</i> 2014;32.
COMBI-V	Robert C, Karaszewska E, Schachter J et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. <i>N Engl J Med</i> 2015;372:30-39.
COMBI-V (Updated OS)	http://www.europecancercongress.org/Scientific-Programme/Abstract-search?abstractid=21877
COMBI-V (HRQoL)	http://www.europecancercongress.org/Scientific-Programme/Abstract-search?abstractid=21756

8.9 Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych wraz z powodem odrzucenia

Kod badania	Przypis	Przyczyny odrzucenia
Anforth 2014	Anforth R, Carlos G, Clements A, Kefford R, Fernandez-Penas P. Cutaneous adverse events in patients treated with BRAF inhibitor-based therapies for metastatic melanoma for longer than 52 weeks. <i>British Journal of Dermatology</i> 2015;172:239-243.	brak randomizacji
Anforth 2015	Anforth R, Carlos G, Clements A, Kefford R, Fernandez-Penas P. Cutaneous adverse events in patients treated with BRAF inhibitor-based therapies for metastatic melanoma for longer than 52 weeks. <i>Br J Dermatol.</i> 2015 Jan;172(1):239-43	brak randomizacji
Cebon 2013	Cebon JS, Flaherty K, Weber JS et al. Comparison of BRAF inhibitor (BRAFi)-induced cutaneous squamous cell carcinoma (cUSCC) and secondary malignancies in BRAF mutation-positive metastatic melanoma (MM) patients (pts) treated with dabrafenib (D) as monotherapy or in combination with MEK1/2 inhibitor (MEKi) trametinib (T). <i>Journal of clinical oncology</i> 2013;31	abstrakt konferencyjny, występowanie raka płaskonabłonkowego i nowotworów wtórnych u pacjentów z badania Flaherty 2012
Infante 2011	Infante JR, Falchook GS, Lawrence DP et al. Phase I/II study to assess safety, pharmacokinetics, and efficacy of the oral MEK 1/2 inhibitor GSK1120212 (GSK212) dosed in combination with the oral BRAF inhibitor GSK2118436 (GSK436). <i>Journal of clinical oncology</i> 2011;29.	abstrakt konferencyjny do badania Flaherty 2012
Johnson 2014	Johnson DB, Flaherty KT, Weber JS et al. Combined BRAF (Dabrafenib) and MEK inhibition (Trametinib) in patients with BRAFV600-mutant melanoma experiencing progression with single-agent BRAF inhibitor. <i>J Clin Oncol</i> 2014;32:3697-3704	faza crossover, bez randomizacji, pacjenci z badania Flaherty 2011
Johnson 2015	Johnson AS, Crandall H, Dahlman K, Kelley MC. Preliminary results from a prospective trial of pre-operative combined BRAF and MEK-targeted therapy in advanced BRAF mutation-positive melanoma. <i>J Am Coll Surg</i> 2015;220:581-593.	brak randomizacji, badanie jednorodne, celem zidentyfikowanie markerów oporności na terapię inhibitorami BRAF
Latimer 2014	Latimer N, Anonkar M, Stapelkamp C, Sun P. Adjusting for confounding effects of treatment crossover in a randomized phase 2 study of dabrafenib plus trametinib in BRAF V600+ metastatic melanoma. <i>Cancer Research</i> 2014;74.	abstrakt konferencyjny do badania Flaherty 2012
Lee 2014	Lee CI, Menzies AM, Haydu LE et al. Features and management of pyrexia with combined dabrafenib and trametinib in metastatic melanoma. <i>Melanoma Res</i> 2014;24:468-474	badanie retrospektywne, na podstawie danych z Flaherty 2012 dot. występowania gorączki

Kod badania	Przypis	Przyczyny odrzucenia
Long 2014a	Long GV, Stroyakovskiy DL, Gogas H et al. COMBI-d: A randomized, double-blinded, Phase III study comparing the combination of dabrafenib and trametinib to dabrafenib and trametinib placebo as first-line therapy in patients (pts) with unresectable or metastatic BRAFV600E/K mutation-positive cutaneous melanoma. <i>Journal of clinical oncology</i> 2014;32.	abstrakt konferencyjny do badania COMBI-D
Mateus 2014	Mateus C, Routier E, Roy S et al. Biomarker study evaluating the combination of dabrafenib (D) with trametinib (T) versus the combination after 8 weeks of monotherapy with dabrafenib or trametinib in patients with metastatic and unresectable stage. <i>Journal of clinical oncology</i> 2014;32.	abstrakt konferencyjny, głównym celem określenie biomarkerów reakcji
Merzies 2015	Merzies AM, Ashworth MT, Swann S et al. Characteristics of pyrexia in BRAFV600E/K metastatic melanoma patients treated with combined dabrafenib and trametinib in a phase I/II clinical trial. <i>Ann Oncol</i> 2015;26:415-421.	analiza post hoc z badania Flaherty 2012
Schuchter 2013	Schuchter LM, Kudchadkar RR, Gonzalez R et al. Efficacy, safety, and pharmacokinetics (PK) of the BRAF inhibitor dabrafenib (D) hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) capsule formulation in combination with the MEK1/2 inhibitor trametinib (T) in patients (pts) with BRAF mutation-positive metastatic melanoma (MM). <i>Journal of clinical oncology</i> 2013;31.	abstrakt konferencyjny, wyniki z badania Flaherty część D

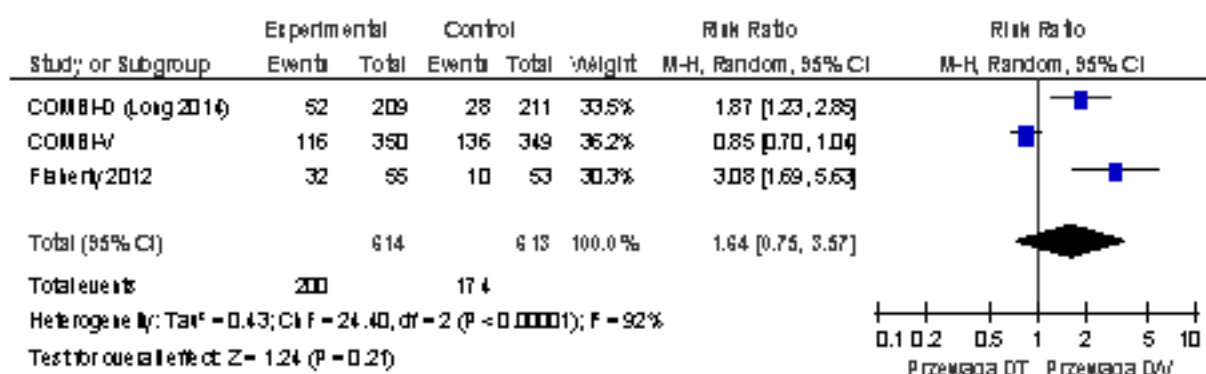
8.10 Skala ECOG

Tab. 31 Ocena stopnia sprawności w skali ECOG³⁰

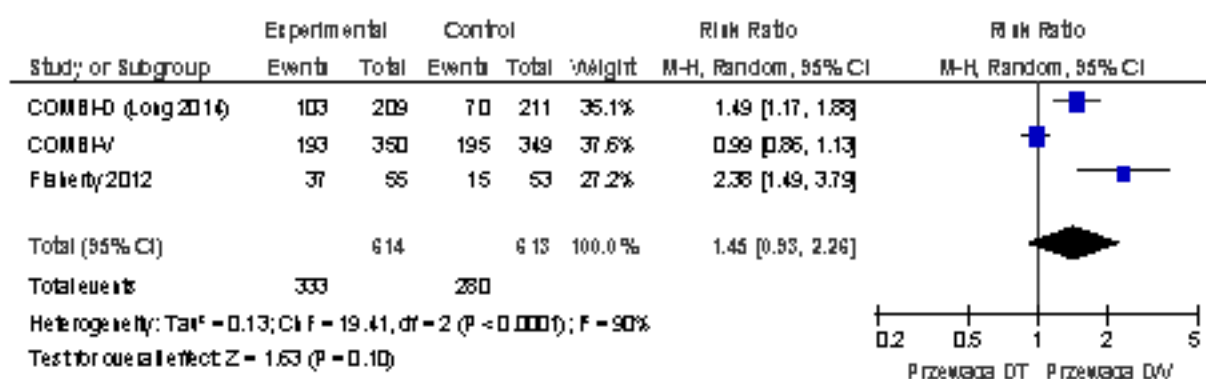
Stopień sprawności	Definicja
0	sprawność prawidłowa, zdolność do samodzielnego wykonywania codziennych czynności
1	obecność objawów choroby, możliwość chodzenia i wykonywania lekkiej pracy
2	zdolność do wykonywania czynności osobistych, niezdolność do pracy; spędza w łóżku około połowy dnia
3	ograniczona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

8.11 Wykresy metaanaliz o bardzo dużej heterogeniczności danych (>75%)

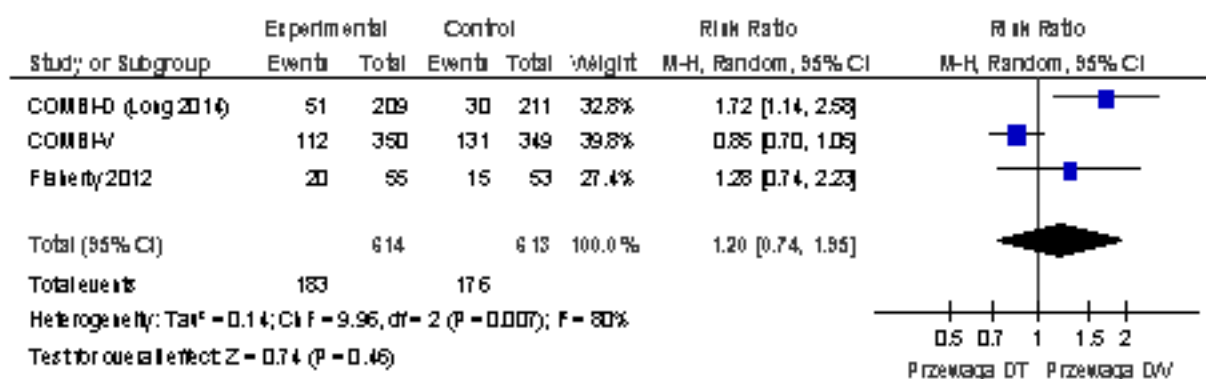
Ryc. 66 Metaanaliza bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z dabrafenibem/wemurafenibem: zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki – ogółem (DT vs D/V)



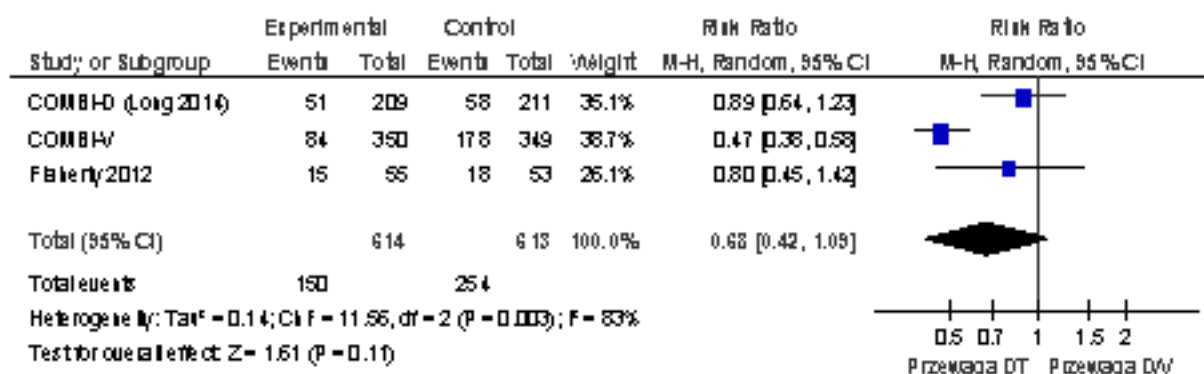
Ryc. 67 Metaanaliza bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z dabrafenibem/wemurafenibem: zdarzenia niepożądane prowadzące do przerw w dawkowaniu – ogółem (DT vs D/V)



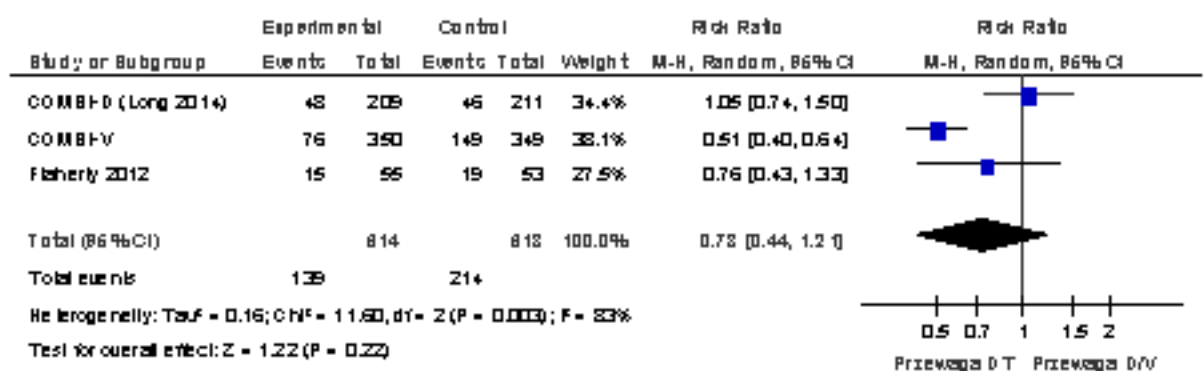
Ryc. 68 Metaanaliza bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z dabrafenibem/wemurafenibem: biegunka – ogółem (DT vs D/V)



Ryc. 69 Metaanaliza bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z dabrafenibem/wemurafenibem: bóle stawów – ogółem (DT vs D/V)

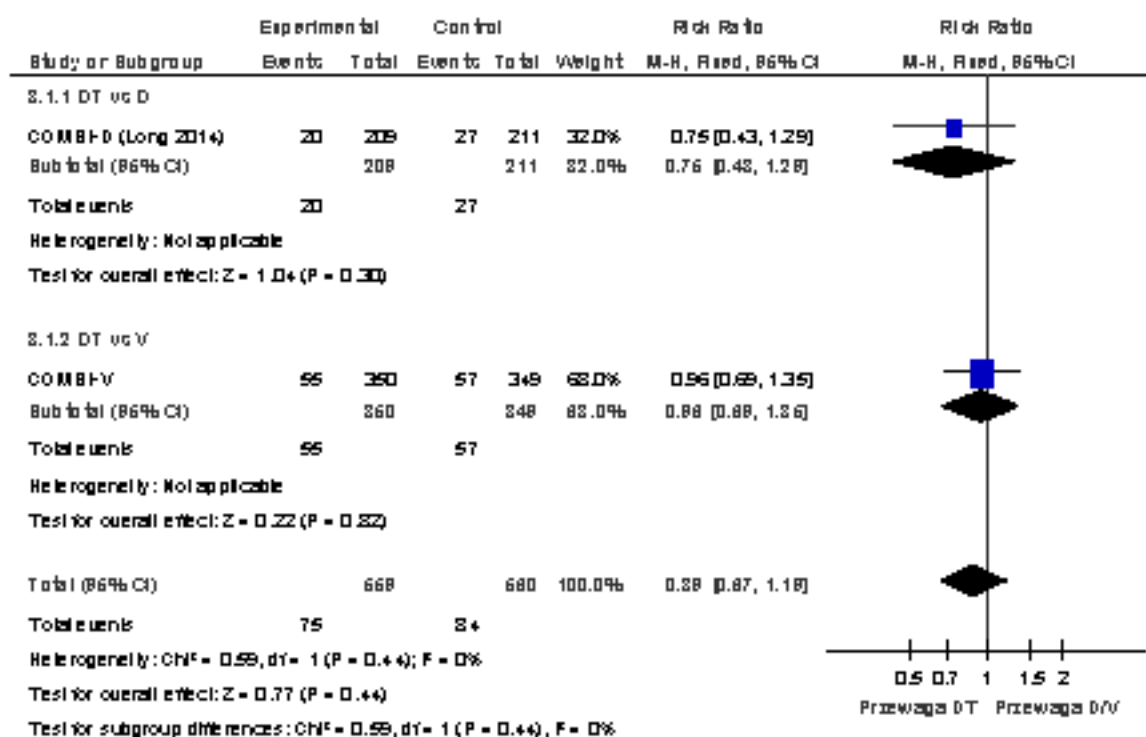


Ryc. 70 Metaanaliza bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z dabrafenibem/wemurafenibem: wysypka – ogółem (DT vs D/V)

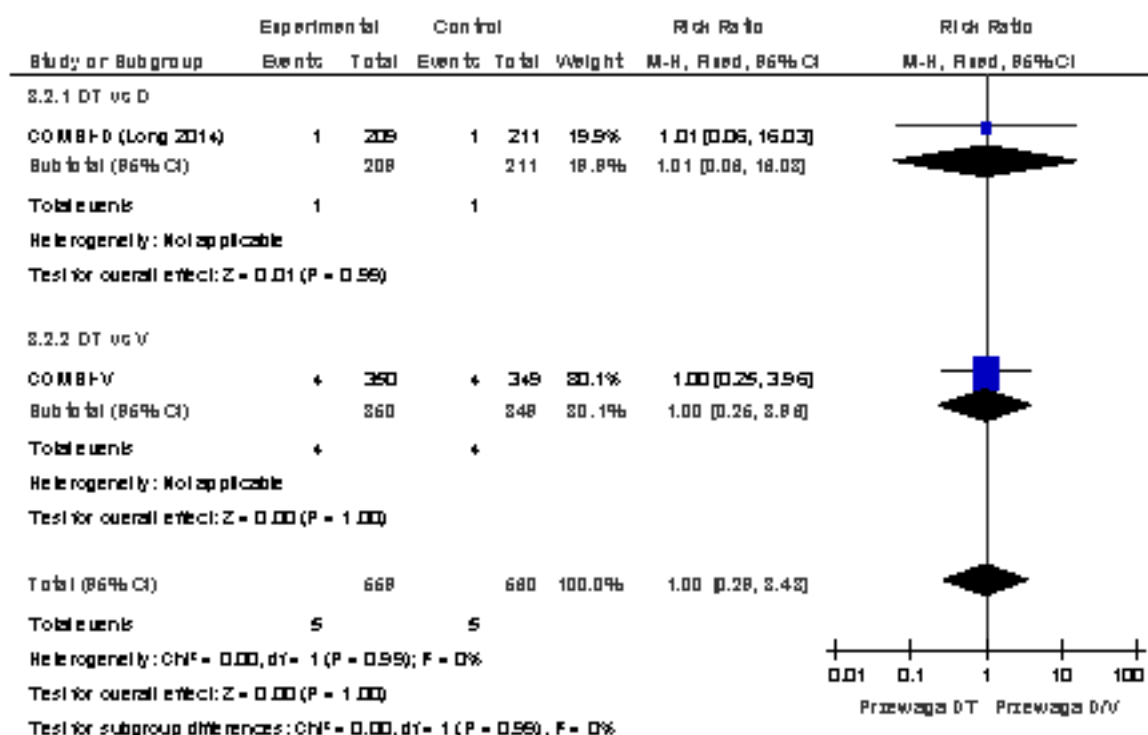


8.12 Wykresy metaanaliz bezpieczeństwa: inne zdarzenia niepożądane

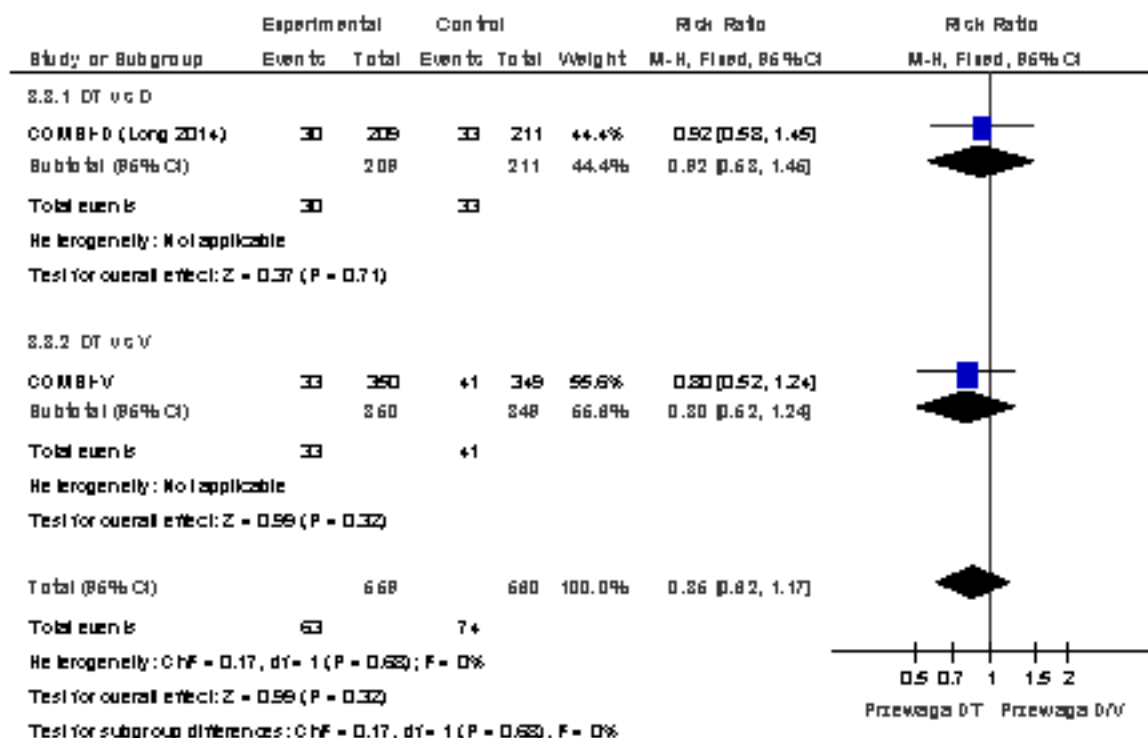
Ryc. 71 Metaanaliza bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z dabrafenibem/wemurafenibem: astenia - ogółem



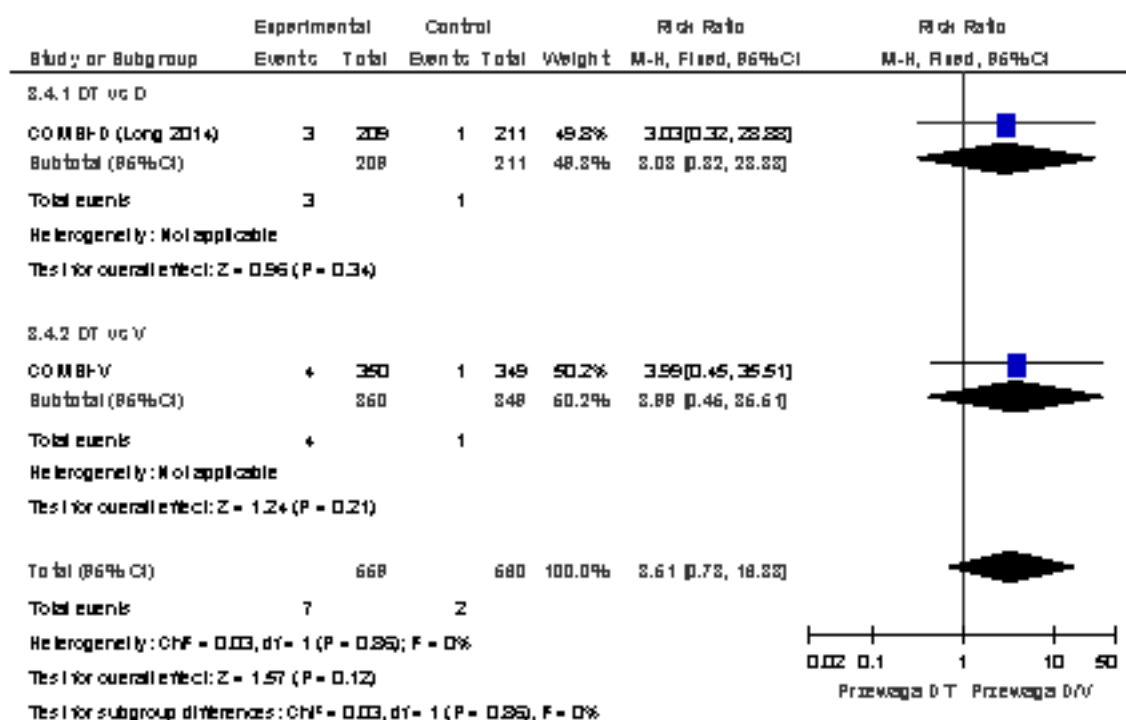
Ryc. 72 Metaanaliza bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynybem w porównaniu z dabrafenibem/wemurafenibem: astenia – stopień 3



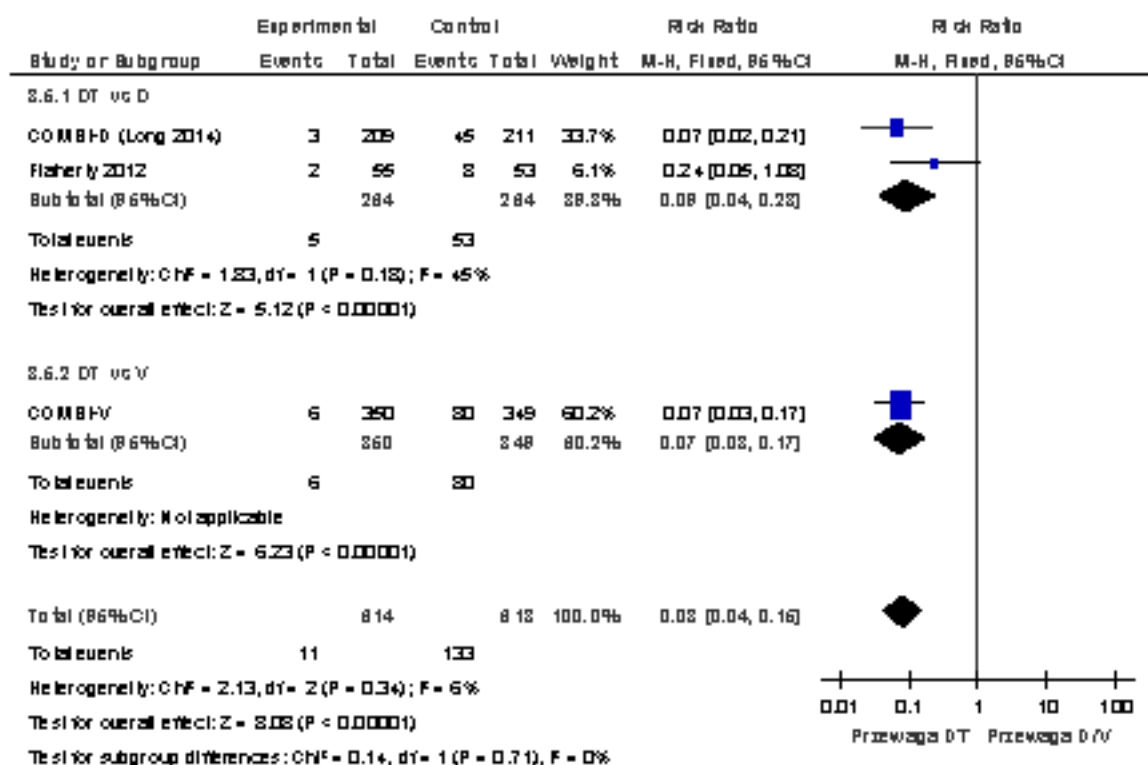
Ryc. 73 Metaanaliza bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynybem w porównaniu z dabrafenibem/wemurafenibem: ból kończyn - ogółem



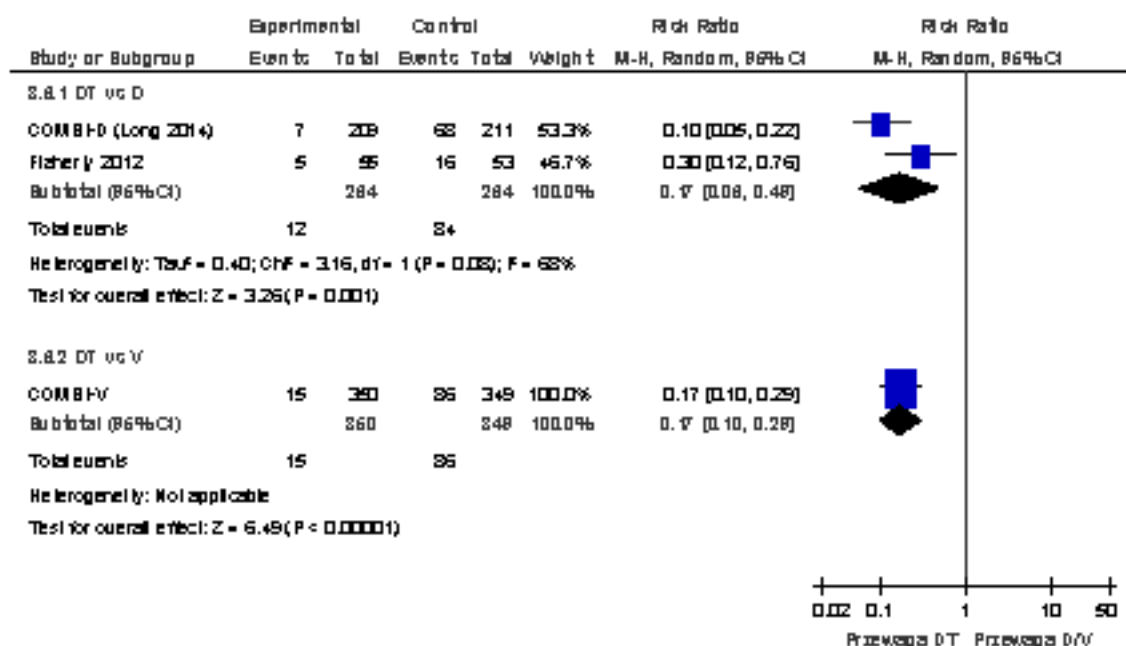
Ryc. 74 Metaanaliza bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z dabrafenibem/wemurafenibem: ból kończyn – stopień 3



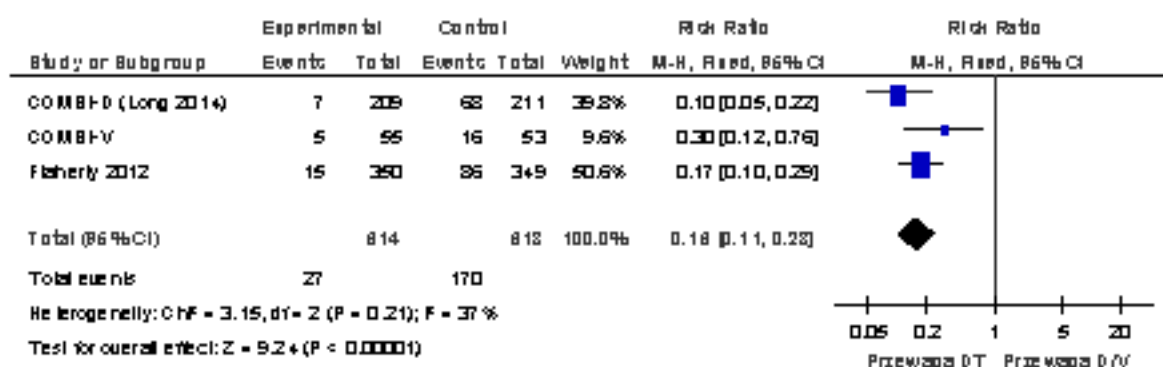
Ryc. 75 Metaanaliza bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z dabrafenibem/wemurafenibem: brodawczak skóry - ogółem



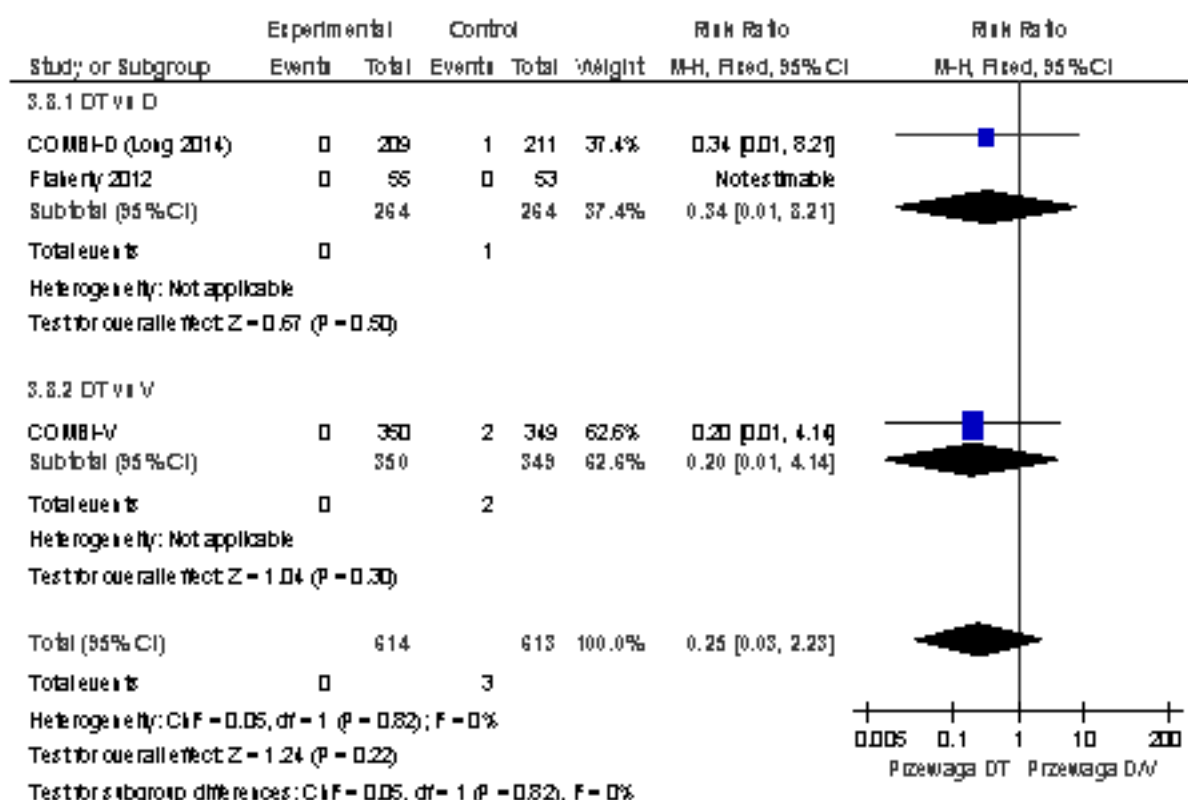
Ryc. 76 Metaanaliza bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynybem w porównaniu z dabrafenibem/wemurafenibem: hiperkeratoza – ogółem (DT vs D, DT vs V)



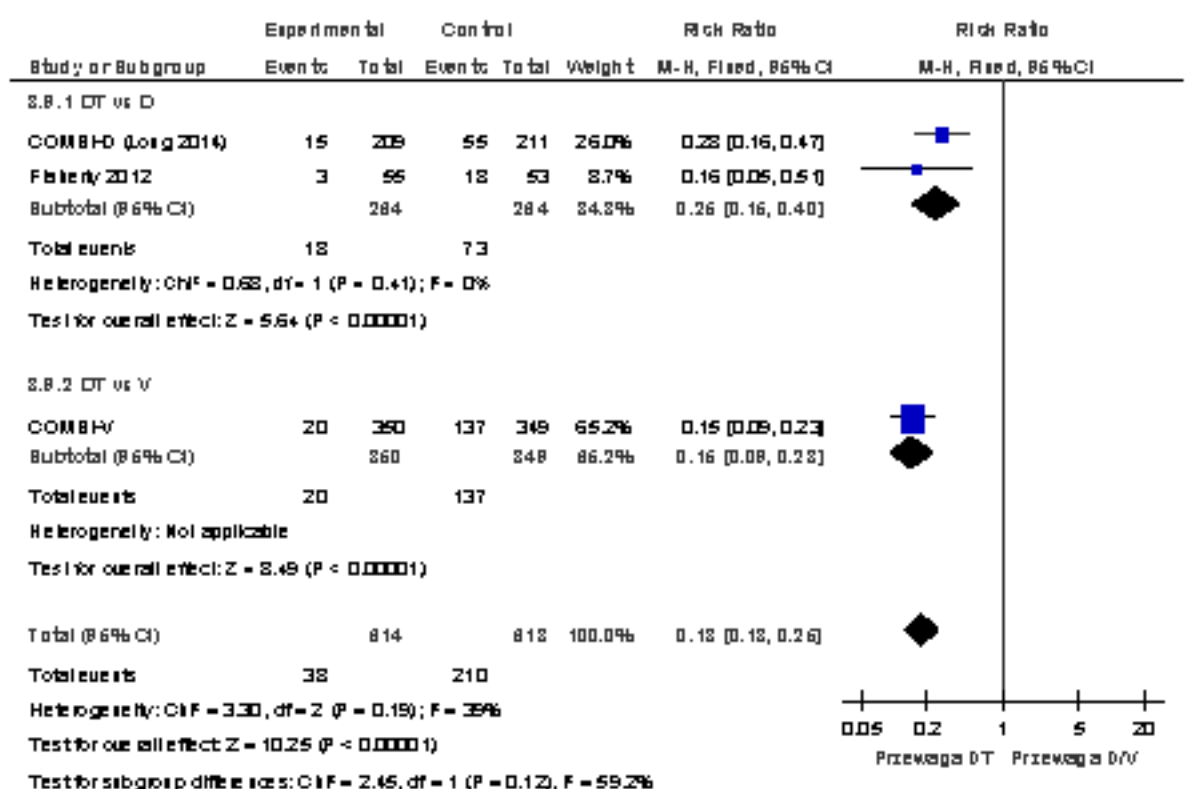
Ryc. 77 Metaanaliza bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynybem w porównaniu z dabrafenibem/wemurafenibem: hiperkeratoza – ogółem (DT vs D/V)



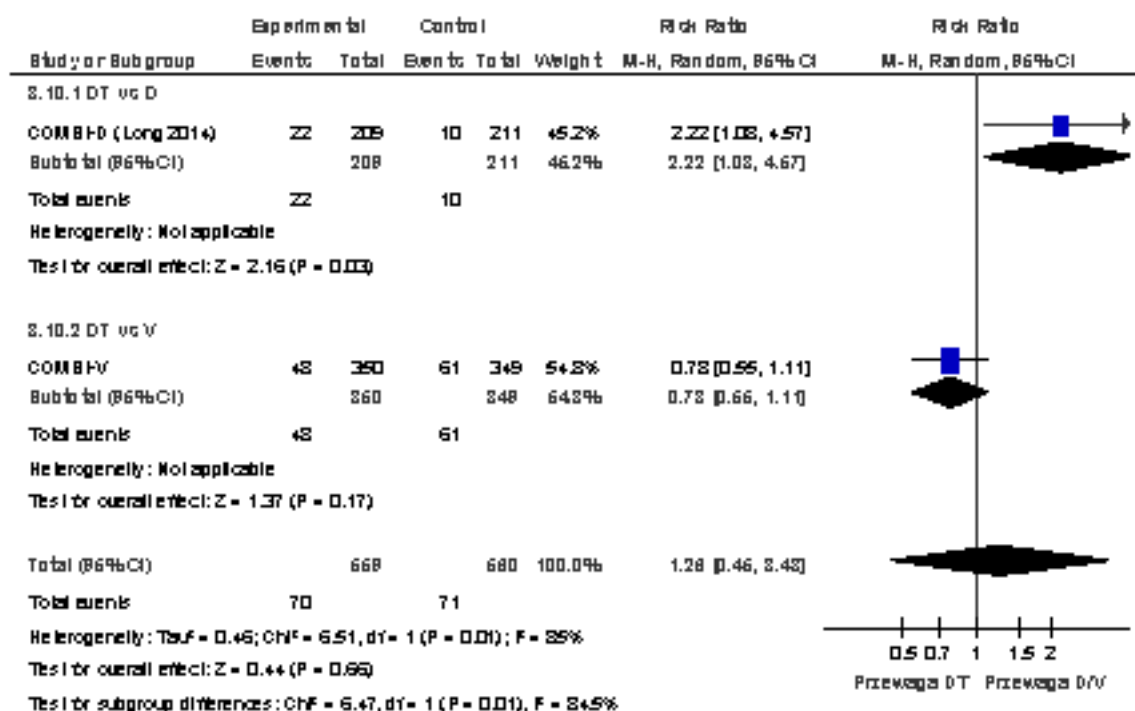
Ryc. 78 Metaanaliza bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z dabrafenibem/wemurafenibem: hiperkeratoza – stopień 3



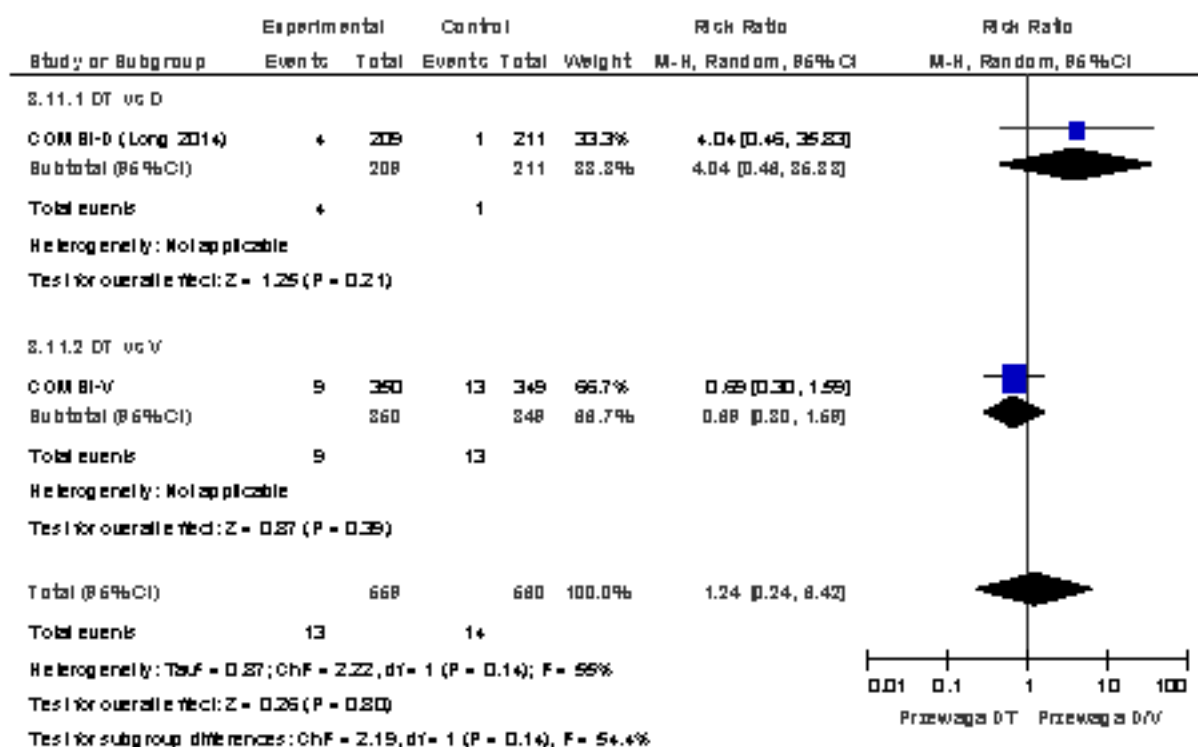
Ryc. 79 Metaanaliza bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z dabrafenibem/wemurafenibem: łysienie - ogółem



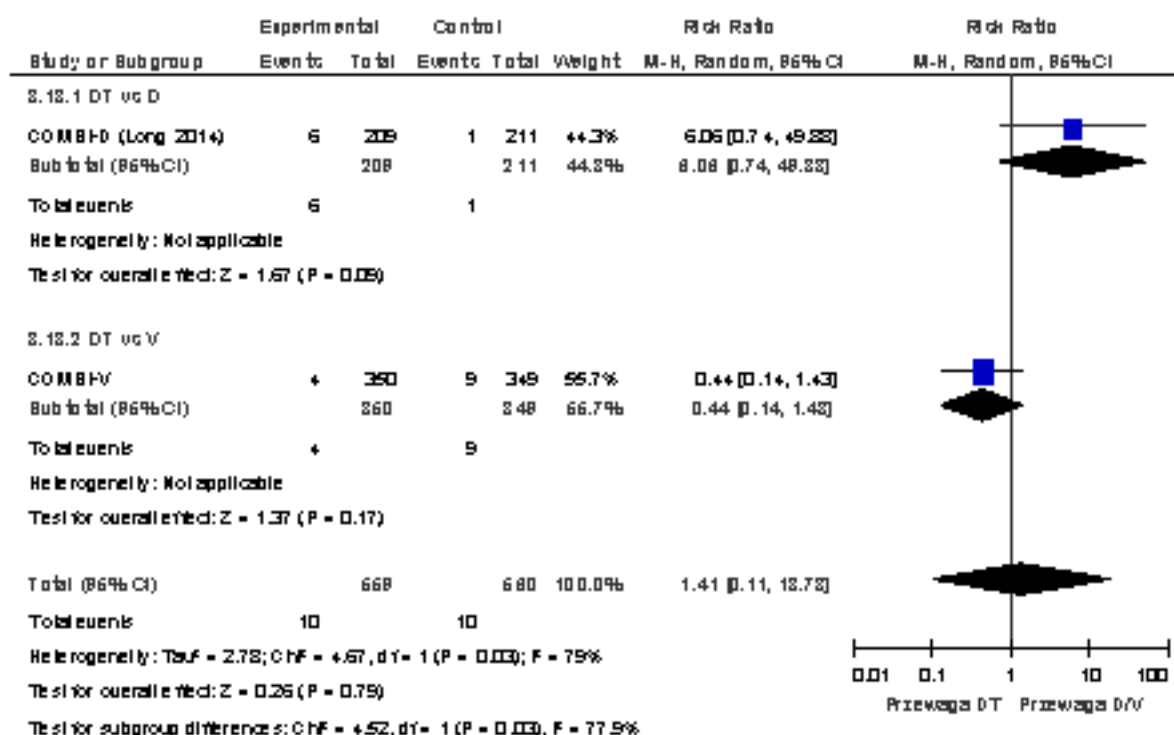
Ryc. B0 Metaanaliza bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z dabrafenibem/wemurafenibem: podwyższony poziom ALAT - ogółem



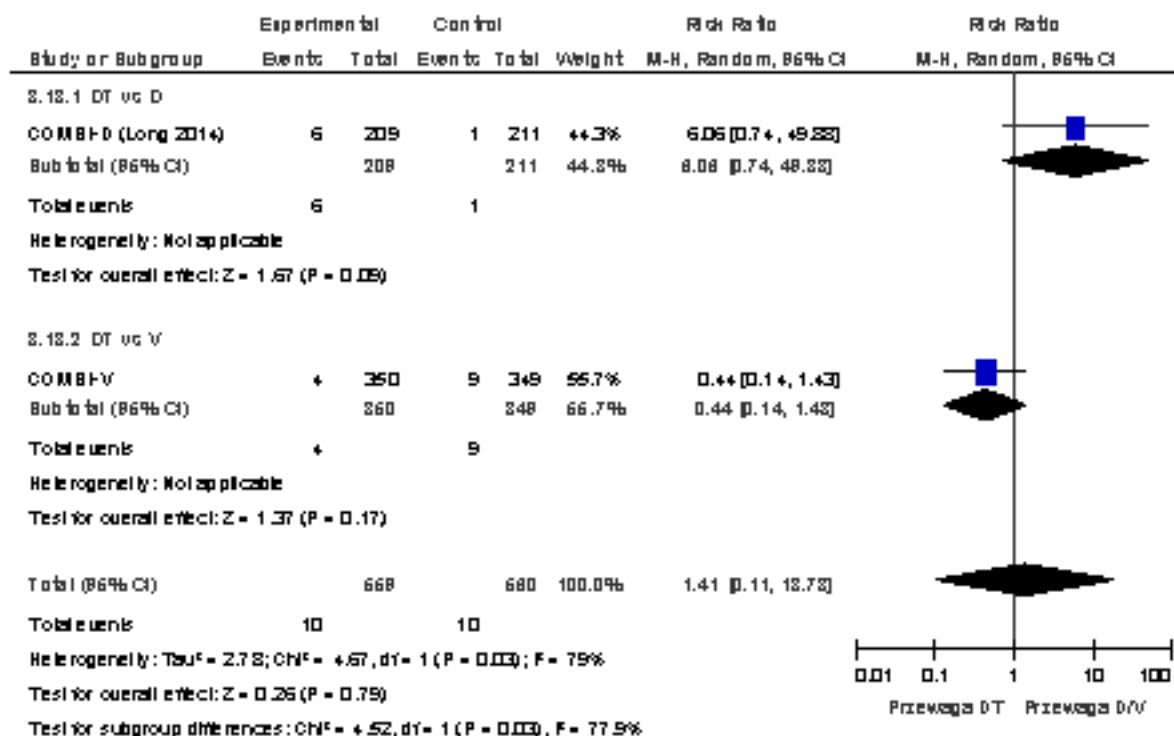
Ryc. B1 Metaanaliza bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z dabrafenibem/wemurafenibem: podwyższony poziom ALAT - stopień 3



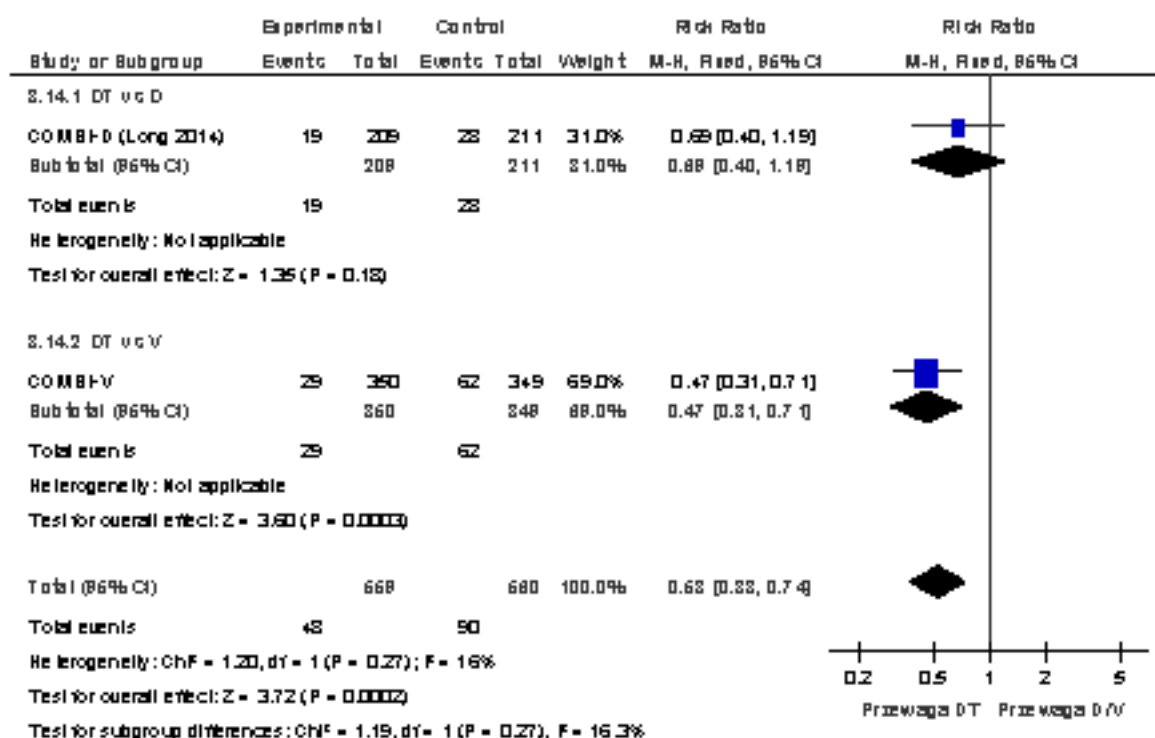
Ryc. B2 Metaanaliza bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z dabrafenibem/wemurafenibem: podwyższony poziom ASPAT - ogółem



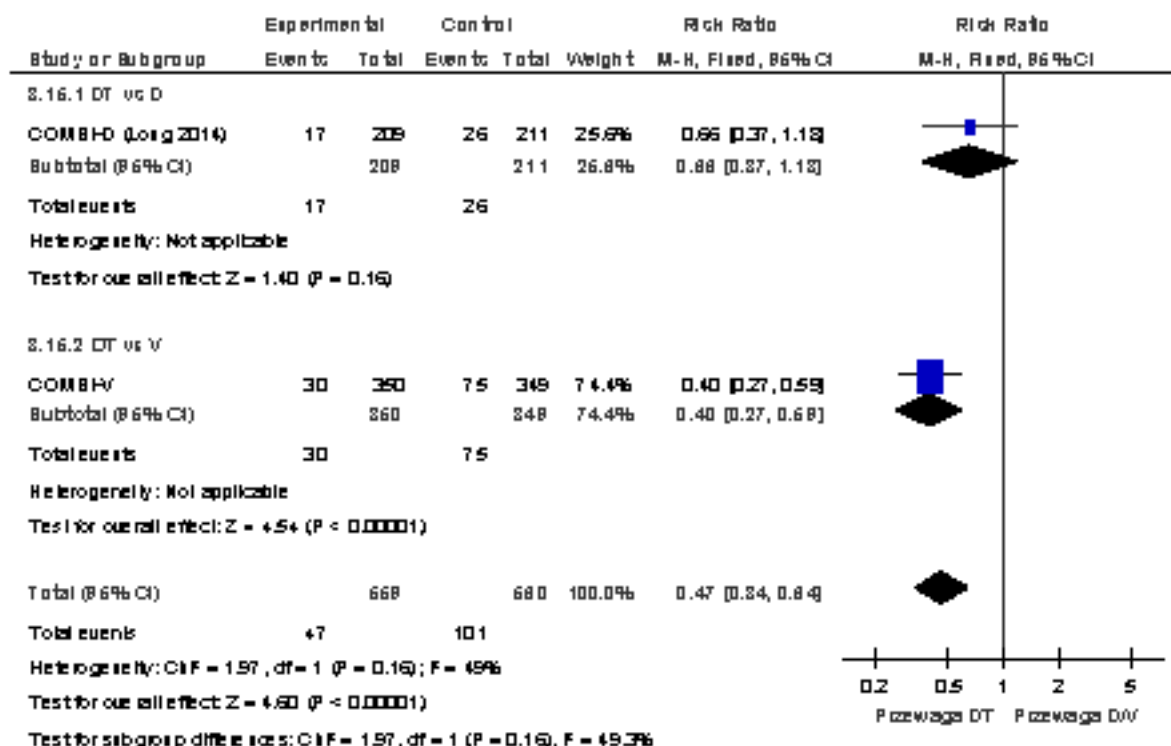
Ryc. B3 Metaanaliza bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z dabrafenibem/wemurafenibem: podwyższony poziom ASPAT - stopień 3



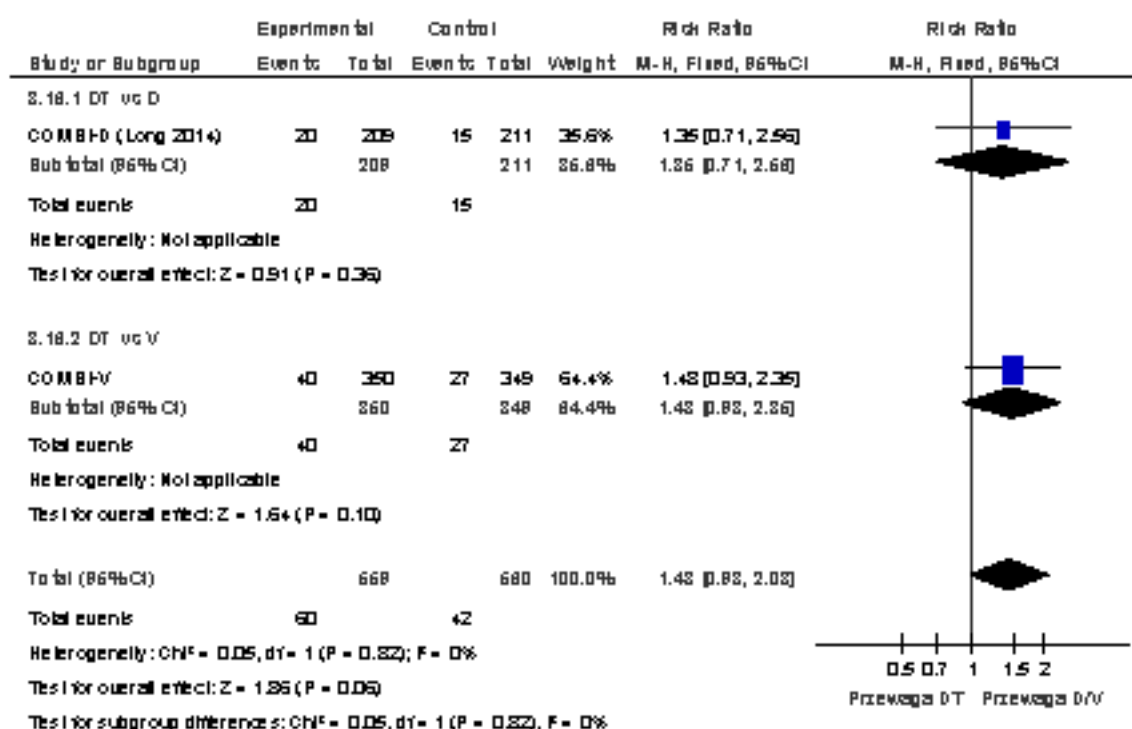
Ryc. B4 Metaanaliza bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynybem w porównaniu z dabrafenibem/wemurafenibem: sucha skóra - ogółem



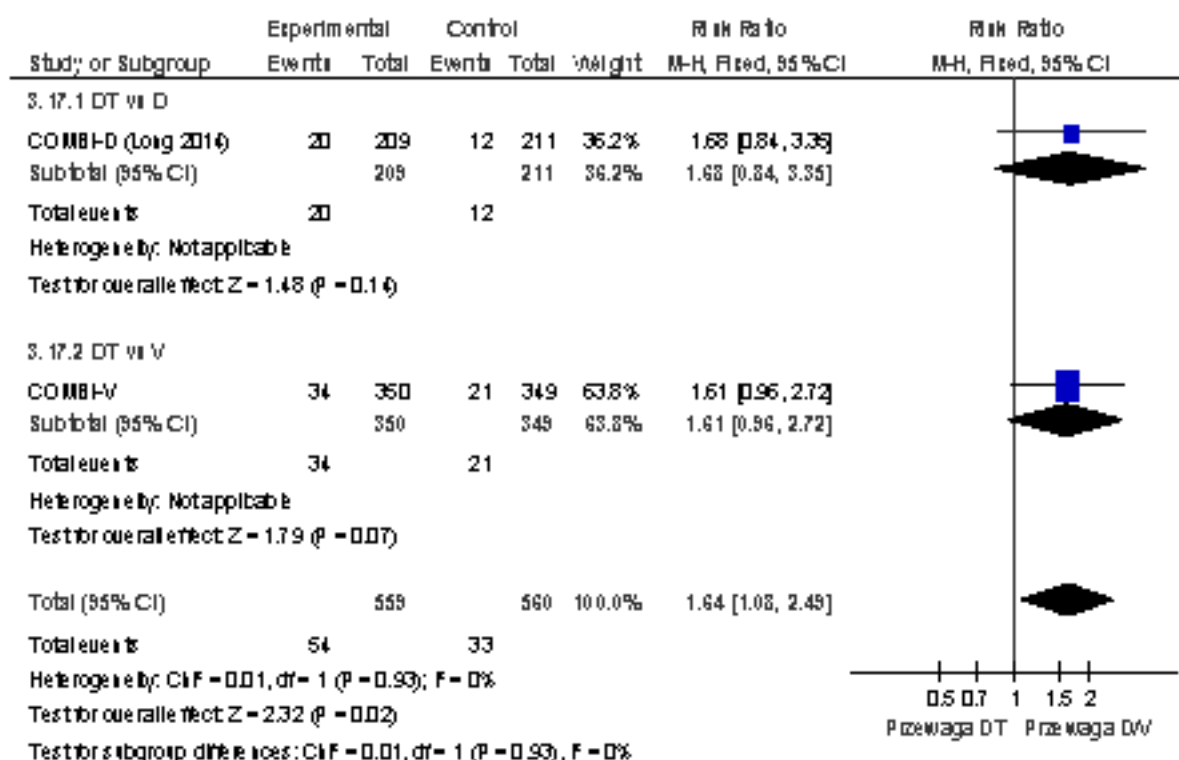
Ryc. B5 Metaanaliza bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynybem w porównaniu z dabrafenibem/wemurafenibem: świąd - ogółem



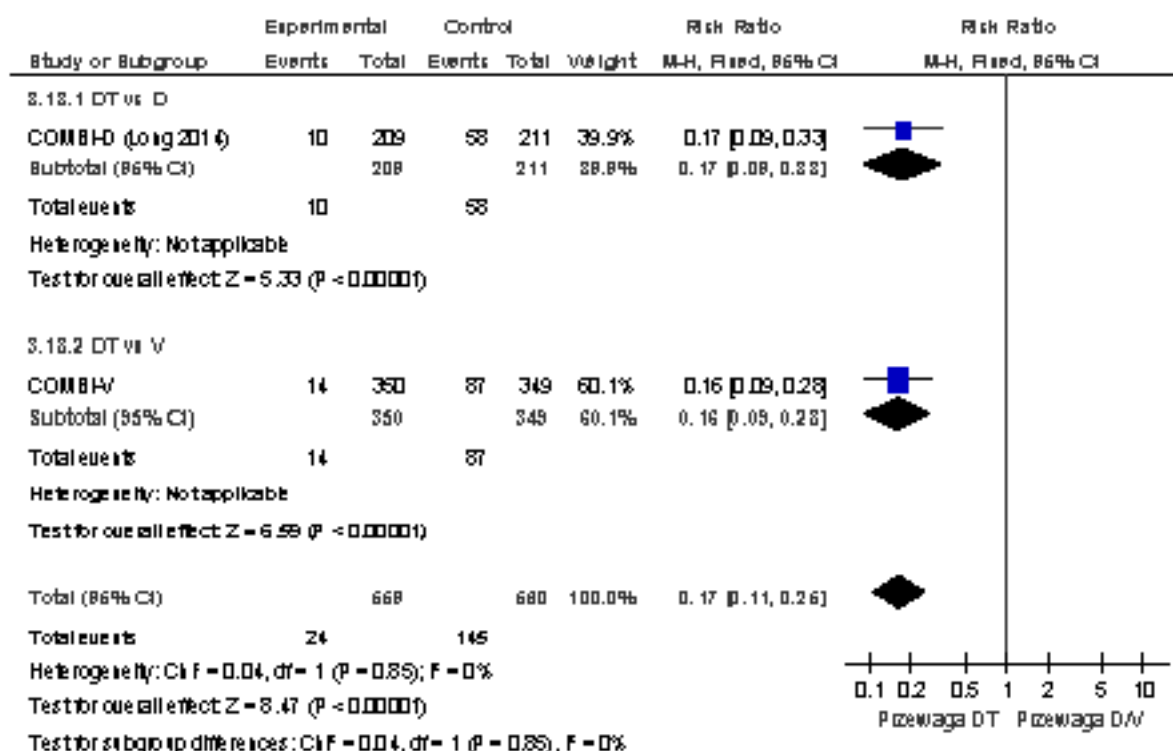
Ryc. B6 Metaanaliza bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z dabrafenibem/wemurafenibem: zapalenie nosogardła - ogółem



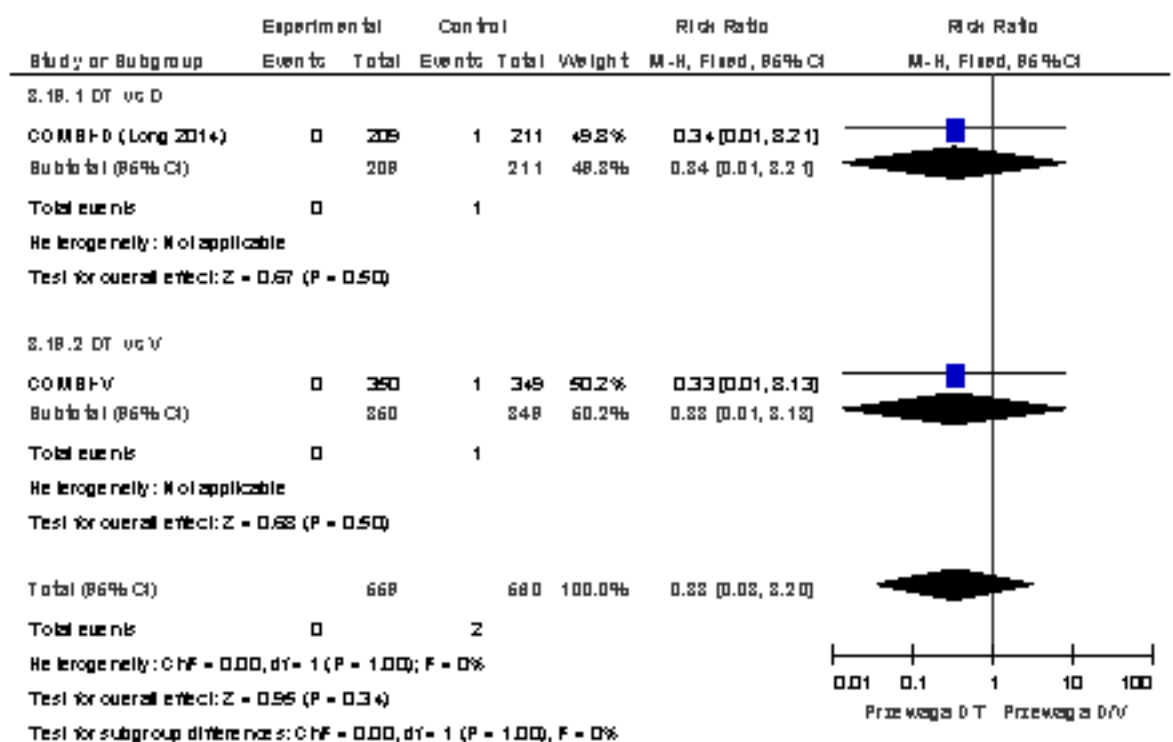
Ryc. B7 Metaanaliza bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z dabrafenibem/wemurafenibem: zawroty głowy - ogółem



Ryc. B8 Metaanaliza bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z dabrafenibem/wemurafenibem: zespół ręka-stopa - ogółem



Ryc. B9 Metaanaliza bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z dabrafenibem/wemurafenibem: zespół ręka-stopa - stopień 3



8.13 Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami dla analizy klinicznej (wg Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.)

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: 22.09.2015
§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:	
opis problemu zdrowotnego	Zawarte w Analizie problemu decyzyjnego ¹
opis technologii opcjonalnych	Zawarte w Analizie problemu decyzyjnego ¹
przegląd systematyczny badań pierwotnych	Rozdział 3, 4.2
kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Rozdział 3.2
wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	Rozdział 4.1, 8.6
§ 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 4.2.1.4.2.3
zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	Rozdział 4.2.1
§ 4.3 Przegląd zawiera:	
porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	2, 4.2
wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	Rozdział 4.2, 8.8
opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Aneks 8.1, 8.2, 8.3
opis procesu selekcji badań [...] w postaci diagramu	Rozdział 4.2
charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu [...]	Rozdział 4.2.1, 4.2.2, 4.2.3, 4.2.4
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 4.2.5, 4.2.6
informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonyjących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku [...]	Rozdział 6.3.2
§ 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.	-

SPIS TABEL

Tab. 1. Cel analizy z wyszczególnieniem PICO.....	21
Tab. 2. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego.....	23
Tab. 3. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, według Wytycznych Przygotowania Oceny Technologii Medycznych ADTM 2009.....	24
Tab. 4. Zestawienie wyników i wniosków z odnalezionych opracowań wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem.....	27
Tab. 5. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w leczeniu nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka z mutacją BRAF V600.....	34
Tab. 6. Ocena jakości badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w leczeniu nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka z mutacją BRAF V600: według skali Jadad oraz zdefiniowanych dodatkowych kryteriów.....	37
Tab. 7. Porównanie kryteriów kwalifikacji i wykluczenia z poszczególnych badań klinicznych dotyczących terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem.....	38
Tab. 8. Porównanie charakterystyki pacjentów z badań włączonych do opracowania.....	40
Tab. 9. Porównanie punktów końcowych badań włączonych do przeglądu systematycznego.....	41
Tab. 10. Porównanie skuteczności terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem z dabrafenibem: przeżycie całkowite (OS).....	44
Tab. 11. Porównanie skuteczności terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem z dabrafenibem: przeżycie całkowite w zależności od poziomu LDH (COMBI-D, Long 2014).....	45
Tab. 12. Porównanie skuteczności terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem z wemurafenibem: przeżycie całkowite.....	46
Tab. 13. Porównanie skuteczności terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem z dabrafenibem: przeżycie wolne od progresji.....	48
Tab. 14. Porównanie skuteczności terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem z dabrafenibem: przeżycie wolne od progresji w zależności od poziomu LDH (COMBI-D, Long 2014).....	48
Tab. 15. Porównanie skuteczności terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem z wemurafenibem: przeżycie wolne od progresji.....	51
Tab. 16. Porównanie skuteczności terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem z dabrafenibem/wemurafenibem: czas trwania odpowiedzi na leczenie.....	52
Tab. 17. Porównanie skuteczności terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem z dabrafenibem/wemurafenibem: odpowiedź na leczenie.....	54
Tab. 18. Porównanie skuteczności terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem z dabrafenibem/wemurafenibem: odpowiedź na leczenie u pacjentów z mutacją BRAF V600E/V600K.....	55
Tab. 19. Udział pacjentów, którzy ukończyli kwestionariusz EORTC QLQ-C30 w poszczególnych punktach czasowych (populacja ITT).....	61
Tab. 20. Zmiany w skali funkcjonalnej kwestionariusza EORTC QLQ-C30 (terapia skojarzona dabrafenibem i trametynibem vs monoterapia dabrafenibem).....	63

Tab. 21 Zmiany w skali objawów chorobowych kwestionariusza EORTC QLQ-C30 (terapia skojarzona dabrafenibem i trametynibem vs monoterapia dabrafenibem).....	63
Tab. 22 Czas trwania terapii po progresji choroby w populacji ITT w badaniu COMBI-V.....	66
Tab. 23. Porównanie bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem z dabrafenibem/wemurafenibem: zdarzenia niepożądane ogólnie.....	69
Tab. 24 Porównanie bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem z dabrafenibem/wemurafenibem: zdarzenia niepożądane prowadzące do zmian w dawkowaniu.....	72
Tab. 25 Porównanie bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem z dabrafenibem/wemurafenibem: zdarzenia niepożądane prowadzące do rezygnacji z badania.....	75
Tab. 26 Porównanie bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem z dabrafenibem/wemurafenibem: zdarzenia niepożądane prowadzące do śmierci.....	75
Tab. 27 Porównanie bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem z dabrafenibem/wemurafenibem: najczęściej występujące zdarzenia niepożądane.....	78
Tab. 28 Porównanie bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem z dabrafenibem/wemurafenibem: zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania.....	102
Tab. 29 Porównanie bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem z dabrafenibem/wemurafenibem: inne zdarzenia niepożądane.....	111
Tab. 30 Porównanie bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem z dabrafenibem: zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (pogrubione zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania).....	119
Tab. 31 Ocena stopnia sprawności w skali ECOG.....	147

SPIS RYCIN

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w leczeniu nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka z mutacją BRAF V600 (diagram PRISMA).....	31
Ryc. 2 Porównanie skuteczności terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem z dabrafenibem: przeżycie całkowite – analiza subgrup (COMBI-D, Long 2015).....	45
Ryc. 3 Porównanie skuteczności terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem z wemurafenibem: przeżycie całkowite - analiza subgrup (COMBI-V).....	47
Ryc. 4 Porównanie skuteczności terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem z dabrafenibem: przeżycie wolne od progresji – analiza subgrup (COMBI-D, Long 2014).....	49
Ryc. 5 Porównanie skuteczności terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem z dabrafenibem: przeżycie wolne od progresji – analiza subgrup (COMBI-D, Long 2015).....	49
Ryc. 6 Porównanie skuteczności terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem z dabrafenibem: przeżycie wolne od progresji – analiza subgrup (Flaherty 2012).....	50
Ryc. 7 Porównanie skuteczności terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem z wemurafenibem: przeżycie wolne od progresji - analiza subgrup (COMBI-V).....	51
Ryc. 8 Metaanaliza skuteczności terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z dabrafenibem/wemurafenibem: całkowity odsetek odpowiedzi (ORR).....	57
Ryc. 9 Metaanaliza skuteczności terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z dabrafenibem/wemurafenibem: odpowiedź całkowita.....	57
Ryc. 10 Metaanaliza skuteczności terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z dabrafenibem/wemurafenibem: odpowiedź częściowa.....	58
Ryc. 11 Metaanaliza skuteczności terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z dabrafenibem/wemurafenibem: stabilna choroba.....	58
Ryc. 12 Metaanaliza skuteczności terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z dabrafenibem/wemurafenibem: progresja choroby.....	59
Ryc. 13 Metaanaliza skuteczności terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z dabrafenibem/wemurafenibem: odpowiedź na leczenie u pacjentów z mutacją BRAF V600E.....	59
Ryc. 14 Metaanaliza skuteczności terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z dabrafenibem/wemurafenibem: odpowiedź na leczenie u pacjentów z mutacją BRAF V600K.....	60
Ryc. 15 Wyniki kwestionariusza EORTC QLQ-C30 przed rozpoczęciem terapii.* (za Schadendorf 2015).....	62
Ryc. 16 Zmiana ogólnej oceny stanu zdrowia wg kwestionariusza EORTC QLQ-C30. * wynik statystycznie istotny. (za Schadendorf 2015).....	62
Ryc. 17 Kolejna systemowa terapia przeciwnowotworowa stosowana u ≥2% pacjentów w badaniu COMBI-D (Long 2015).....	65
Ryc. 18 Kolejna systemowa terapia przeciwnowotworowa stosowana u ≥2% pacjentów w badaniu COMBI-V.....	65
Ryc. 19 Metaanaliza bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z dabrafenibem/wemurafenibem: zdarzenia niepożądane – ogółem.....	70
Ryc. 20 Metaanaliza bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z dabrafenibem/wemurafenibem: zdarzenia niepożądane – stopień 3.....	70

Ryc. 21 Metaanaliza bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z dabrafenibem/wemurafenibem: zdarzenia niepożądane stopnia 3. lub 4.	71
Ryc. 22 Metaanaliza bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z dabrafenibem/wemurafenibem: zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki – ogółem (DT vs D, DT vs V).....	73
Ryc. 23 Metaanaliza bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z dabrafenibem/wemurafenibem: zdarzenia niepożądane prowadzące do przerw w dawkowaniu – ogółem (DT vs D, DT vs V).....	73
Ryc. 24 Metaanaliza bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z dabrafenibem/wemurafenibem: zdarzenia niepożądane prowadzące do rezygnacji z badania (DT vs D/V).....	76
Ryc. 25 Metaanaliza bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z dabrafenibem/wemurafenibem: zdarzenia niepożądane prowadzące do śmierci (DT vs D/V).....	76
Ryc. 26 Metaanaliza bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z dabrafenibem/wemurafenibem: gorączka – ogółem.....	86
Ryc. 27 Metaanaliza bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z dabrafenibem/wemurafenibem: gorączka – stopień 3.....	86
Ryc. 28 Metaanaliza bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z dabrafenibem/wemurafenibem: zmęczenie – ogółem.....	87
Ryc. 29 Metaanaliza bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z dabrafenibem/wemurafenibem: zmęczenie – stopień 3.....	87
Ryc. 30 Metaanaliza bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z dabrafenibem/wemurafenibem: nudności – ogółem.....	88
Ryc. 31 Metaanaliza bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z dabrafenibem/wemurafenibem: nudności – stopień 3.....	88
Ryc. 32 Metaanaliza bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z dabrafenibem/wemurafenibem: dreszcze – ogółem.....	89
Ryc. 33 Metaanaliza bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z dabrafenibem/wemurafenibem: ból głowy – ogółem.....	89
Ryc. 34 Metaanaliza bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z dabrafenibem/wemurafenibem: ból głowy – stopień 3.....	90
Ryc. 35 Metaanaliza bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z dabrafenibem/wemurafenibem: biegunka – ogółem (DT vs D, DT vs V).....	90
Ryc. 36 Metaanaliza bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z dabrafenibem/wemurafenibem: biegunka – stopień 3.....	91
Ryc. 37 Metaanaliza bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z dabrafenibem/wemurafenibem: bóle stawów – ogółem (DT vs D, DT vs V).....	91
Ryc. 38 Metaanaliza bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z dabrafenibem/wemurafenibem: bóle stawów – stopień 3.....	92
Ryc. 39 Metaanaliza bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z dabrafenibem/wemurafenibem: wysypka – ogółem (DT vs D, DT vs V).....	92
Ryc. 40 Metaanaliza bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z dabrafenibem/wemurafenibem: wysypka – stopień 3.....	93
Ryc. 41 Metaanaliza bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z dabrafenibem/wemurafenibem: wymioty– ogółem.....	93

Ryc. 42 Metaanaliza bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z dabrafenibem/wemurafenibem: wymioty – stopień 3.....	94
Ryc. 43 Metaanaliza bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z dabrafenibem/wemurafenibem: kaszel – ogółem (DT vs D, DT vs V)	94
Ryc. 44 Metaanaliza bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z dabrafenibem/wemurafenibem: kaszel – ogółem (DT vs D/V)	95
Ryc. 45 Metaanaliza bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z dabrafenibem/wemurafenibem: zaparcia – ogółem	95
Ryc. 46 Metaanaliza bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z dabrafenibem/wemurafenibem: bóle mięśni – ogółem	96
Ryc. 47 Metaanaliza bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z dabrafenibem/wemurafenibem: bóle mięśni – stopień 3	96
Ryc. 48 Metaanaliza bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z dabrafenibem/wemurafenibem: obrzęki obwodowe– ogółem (DT vs D, DT vs V)	97
Ryc. 49 Metaanaliza bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z dabrafenibem/wemurafenibem: obrzęki obwodowe– ogółem (DT vs D/V)	97
Ryc. 50 Metaanaliza bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z dabrafenibem/wemurafenibem: obrzęki obwodowe – stopień 3	98
Ryc. 51 Metaanaliza bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z dabrafenibem/wemurafenibem: zmniejszenie apetytu – ogółem	98
Ryc. 52 Metaanaliza bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z dabrafenibem/wemurafenibem: zmniejszenie apetytu – stopień 3	99
Ryc. 53 Metaanaliza bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z dabrafenibem/wemurafenibem: nadciśnienie – ogółem	99
Ryc. 54 Metaanaliza bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z dabrafenibem/wemurafenibem: nadciśnienie – stopień 3	100
Ryc. 55 Metaanaliza bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z dabrafenibem/wemurafenibem: rak kolczystkomórkowy – ogółem (DT vs D, DT vs V)	105
Ryc. 56 Metaanaliza bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z dabrafenibem/wemurafenibem: rak kolczystkomórkowy – ogółem (DT vs D/V)	105
Ryc. 57 Metaanaliza bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z dabrafenibem/wemurafenibem: rak kolczystkomórkowy – stopień 3 (DT vs D, DT vs V)	106
Ryc. 58 Metaanaliza bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z dabrafenibem/wemurafenibem: rak kolczystkomórkowy – stopień 3 (DT vs D/V)	106
Ryc. 59 Metaanaliza bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z dabrafenibem/wemurafenibem: zmniejszenie frakcji wyrzutowej – ogółem (DT vs D, DT vs V)	107
Ryc. 60 Metaanaliza bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z dabrafenibem/wemurafenibem: zmniejszenie frakcji wyrzutowej – ogółem (DT vs D/V)	107
Ryc. 61 Metaanaliza bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z dabrafenibem/wemurafenibem: zmniejszenie frakcji wyrzutowej – stopień 3	108

Ryc. 62 Metaanaliza bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z dabrafenibem/wemurafenibem: chorioretinopatia - ogółem.....	108
Ryc. 63 Metaanaliza bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z dabrafenibem/wemurafenibem: wysypka trądzikopodobna – ogółem.....	109
Ryc. 64 Metaanaliza bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z dabrafenibem/wemurafenibem: nowotwór złośliwy innego pochodzenia niż skóra - ogółem.....	109
Ryc. 65 Metaanaliza bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z dabrafenibem/wemurafenibem: nowy pierwotny czerniak - ogółem.....	110
Ryc. 66 Metaanaliza bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z dabrafenibem/wemurafenibem: zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki – ogółem (DT vs D/V).....	148
Ryc. 67 Metaanaliza bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z dabrafenibem/wemurafenibem: zdarzenia niepożądane prowadzące do przerw w dawkowaniu – ogółem (DT vs D/V).....	148
Ryc. 68 Metaanaliza bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z dabrafenibem/wemurafenibem: biegunka – ogółem (DT vs D/V).....	148
Ryc. 69 Metaanaliza bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z dabrafenibem/wemurafenibem: bóle stawów – ogółem (DT vs D/V).....	149
Ryc. 70 Metaanaliza bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z dabrafenibem/wemurafenibem: wysypka – ogółem (DT vs D/V).....	149
Ryc. 71 Metaanaliza bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z dabrafenibem/wemurafenibem: astenia - ogółem.....	150
Ryc. 72 Metaanaliza bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z dabrafenibem/wemurafenibem: astenia – stopień 3.....	151
Ryc. 73 Metaanaliza bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z dabrafenibem/wemurafenibem: ból kończyn - ogółem.....	151
Ryc. 74 Metaanaliza bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z dabrafenibem/wemurafenibem: ból kończyn – stopień 3.....	152
Ryc. 75 Metaanaliza bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z dabrafenibem/wemurafenibem: brodawczak skóry - ogółem.....	152
Ryc. 76 Metaanaliza bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z dabrafenibem/wemurafenibem: hiperkeratoza – ogółem (DT vs D, DT vs V).....	153
Ryc. 77 Metaanaliza bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z dabrafenibem/wemurafenibem: hiperkeratoza – ogółem (DT vs D/V).....	153
Ryc. 78 Metaanaliza bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z dabrafenibem/wemurafenibem: hiperkeratoza – stopień 3.....	154
Ryc. 79 Metaanaliza bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z dabrafenibem/wemurafenibem: łysienie - ogółem.....	154
Ryc. 80 Metaanaliza bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z dabrafenibem/wemurafenibem: podwyższony poziom ALAT - ogółem.....	155
Ryc. 81 Metaanaliza bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z dabrafenibem/wemurafenibem: podwyższony poziom ALAT – stopień 3.....	155
Ryc. 82 Metaanaliza bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z dabrafenibem/wemurafenibem: podwyższony poziom ASPAT - ogółem.....	156
Ryc. 83 Metaanaliza bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z dabrafenibem/wemurafenibem: podwyższony poziom ASPAT – stopień 3.....	156

Ryc. B4 Metaanaliza bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z dabrafenibem/wemurafenibem: sucha skóra - ogółem.....	157
Ryc. B5 Metaanaliza bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z dabrafenibem/wemurafenibem: świąd - ogółem.....	157
Ryc. B6 Metaanaliza bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z dabrafenibem/wemurafenibem: zapalenie nosogardła - ogółem	158
Ryc. B7 Metaanaliza bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z dabrafenibem/wemurafenibem: zawroty głowy - ogółem.....	158
Ryc. B8 Metaanaliza bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z dabrafenibem/wemurafenibem: zespót ręka-stopa - ogółem.....	159
Ryc. B9 Metaanaliza bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z dabrafenibem/wemurafenibem: zespót ręka-stopa – stopień 3.....	159

PIŚMIENNICTWO

- ¹ [REDACTED] Terapia skojarzona dabrafenibem i trametynibem (Tafinlar® i Mekinist®) w leczeniu pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym czerniakiem z mutacją BRAF V600. Analiza problem decyzyjnego. Warszawa 2015
- ² Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, et al. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. *Lancet* 1999;354(9193):1896-900.
- ³ Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.0. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2008.
- ⁴ Mai R, Zhou S, Zhong W, Rong S, Cong Z, Li Y, Xie Q, Chen H, Li X, Liu S, Cheng Y, Huang Y, Zhou Y, Zhang G. Therapeutic efficacy of combined BRAF and MEK inhibition in metastatic melanoma: a comprehensive network meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncotarget*. 2015 Jun 8. [Epub ahead of print]
- ⁵ Abdel-Rahman O, ElHalawani H, Ahmed H. Doublet BRAF/MEK inhibition versus single-agent BRAF inhibition in the management of BRAF-mutant advanced melanoma: biological rationale and meta-analysis of published data. *Clin Transl Oncol*. 2015 Oct 30. [Epub ahead of print]
- ⁶ Macdewicz-Wysocka M, Zolnierek J, Wysocki PJ. New therapeutic options in systemic treatment of advanced cutaneous melanoma. *Expert Opin Investig Drugs* 2013;22:181-190.
- ⁷ Culos KA, Cuellar S. Novel targets in the treatment of advanced melanoma: new first-line treatment options. *Ann Pharmacother* 2013;47:519-526.
- ⁸ Dabrafenib (Tafinlar) in combination with trametinib (Mekinist). pan-Canadian Oncology Drug Review. Initial Clinical Guidance Report. July 3 2015
- ⁹ 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.
- ¹⁰ Robert C, Karaszewska B, Schachter J et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med* 2015;372:30-39
- ¹¹ COMBI-V: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01597908>
- ¹² COMBI-V (Updated OS) <http://www.european-cancer-congress.org/Scientific-Programme/Abstract-search?abstractid=21877>
- ¹³ COMBI-V (HR QoL): <http://www.european-cancer-congress.org/Scientific-Programme/Abstract-search?abstractid=21756>
- ¹⁴ Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H et al. Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. *New England Journal of Medicine* 2014;371:1877-1888.
- ¹⁵ Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H et al. Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2015.
- ¹⁶ Schadendorf D, Amonkar MM, Stroyakovskiy D et al. Health-related quality of life impact in a randomised phase III study of the combination of dabrafenib and trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with BRAF V600 metastatic melanoma. *European journal of cancer* 2015;51:833-840.
- ¹⁷ COMBI-D: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01584648>

- ¹⁸ Flaherty KT, Infante JR, Daud A et al. Combined BRAF and MEK inhibition in melanoma with BRAF V600 mutations. *N Engl J Med* 2012;367:1694-1703.
- ¹⁹ Flaherty K, Daud A, Weber JS et al. Updated overall survival (OS) for BR113220, a phase 1-2 study of dabrafenib (D) alone versus combined dabrafenib and trametinib (D+T) in pts with BRAF V600 mutation-positive (+) metastatic melanoma (MM). *Journal of clinical oncology* 2014;32.
- ²⁰ Flaherty 2012: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01072175>
- ²¹ Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45:228-47.
- ²² <http://groups.eortc.be/qol/eortc-qlq-c30>
- ²³ Zawisza K, Tobiasz-Adamczyk B, Nowak W, Kulig J, Jedryś J. [Validity and reliability of the quality of life questionnaire (EORTC QLQ C30) and its breast cancer module (EORTC QLQ BR23)]. *Ginekol Pol.* 2010 Apr;81(4):262-7.
- ²⁴ Su F, Viros A, Milagre C, Trunzer K, Bollag G, Spleiss O, Reis-Filho JS, Kong X, Koya RC, Flaherty KT, Chapman PB, Kim MJ, Hayward R, Martin M, Yang H, Wang Q, Hilton H, Hang JS, Noe J, Lambros M, Geyer F, Dhomen N, Niculescu-Duvaz I, Zambon A, Niculescu-Duvaz D, Preece N, Robert L, Otte NJ, Mok S, Kee D, Ma Y, Zhang C, Habets G, Burton EA, Wong B, Nguyen H, Kockx M, Andries L, Lestini B, Nolop KB, Lee RJ, Joe AK, Troy JL, Gonzalez R, Hutson TE, Puzanov I, Chmielowski B, Springer CJ, McArthur GA, Sosman JA, Lo RS, Ribas A, Marais R. RAS mutations in cutaneous squamous-cell carcinomas in patients treated with BRAF inhibitors. *N Engl J Med.* 2012 Jan 19;366(3):207-15.
- ²⁵ <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm380573.htm>
- ²⁶ http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2013/204114Orig1s000RiskR.pdf
- ²⁷ http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2013/202806Orig1s000RiskR.pdf
- ²⁸ http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Risk_management_plan_summary/human/002643/WC500165969.pdf
- ²⁹ Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials.* 1996 Feb;17(1):1-12.
- ³⁰ *Interna Szceklka. Podręcznik chorób wewnętrznych* 2013. Wyd. Medycyna Praktyczna Kraków 2013