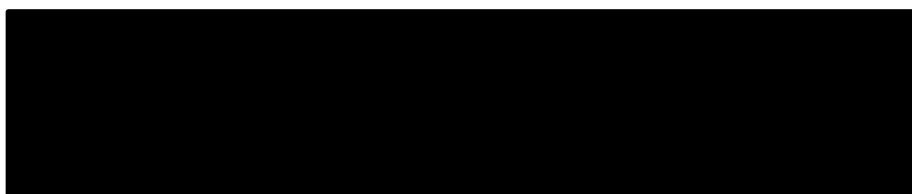


**Wemurafenib (Zelboraf®) w leczeniu  
chorych na zaawansowanego czer-  
niaka z potwierdzoną mutacją BRAF  
V600**

**Analiza efektywności klinicznej**



2012





# Streszczenie

## Cel pracy

[Redacted text]

## Metody

[Redacted text]

## Wyniki

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

**Wnioski**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

---

## Spis treści

Streszczenie .....	4
Spis treści .....	6
Skróty i akronimy .....	8
<b>1 Cel opracowania.....</b>	<b>9</b>
<b>2 Finansowanie komparatorów.....</b>	<b>10</b>
<b>3 Metodyka.....</b>	<b>12</b>
3.1 Metody poszukiwania badań klinicznych.....	12
3.1.1 Strategia.....	12
3.1.2 Kryteria włączenia do opracowania.....	13
3.1.3 Strategia ekstrakcji danych.....	14
3.1.4 Ocena jakości badań klinicznych .....	14
3.2 Strategia analizy badań.....	14
3.2.1 Skuteczność leczenia .....	14
3.2.2 Bezpieczeństwo leczenia.....	15
<b>4 Wyniki .....</b>	<b>16</b>
4.1 Liczba dostępnych badań.....	16
4.2 Jakość dostępnych badań pierwotnych.....	18
<b>5 Opracowanie wtórne - Heakal 2011.....</b>	<b>21</b>
<b>6 Kontrolowane badanie kliniczne - charakterystyka badania BRIM-3 .....</b>	<b>23</b>
<b>7 Analiza wyników.....</b>	<b>25</b>
7.1 Skuteczność leczenia .....	25
7.1.1 Przeżycie całkowite (OS) .....	25
7.1.2 Przeżycie bez progresji choroby (PFS).....	26
7.1.3 Odpowiedź na leczenie .....	26
7.2 Bezpieczeństwo leczenia.....	27
7.3 Wyniki badania BRIM-3 pochodzące z abstraktów konferencyjnych .....	32
7.4 Wyniki badań klinicznych I i II fazy .....	32
<b>8 Poszerzony profil bezpieczeństwa .....</b>	<b>35</b>
<b>9 Dyskusja i ograniczenia.....</b>	<b>37</b>

9.1 Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki .....	37
9.2 Zidentyfikowane ograniczenia.....	40
9.3 Wyniki innych analiz .....	40
9.4 Siła dowodów .....	40
9.5 Wpływ stosowanych dawek na występowanie działań niepożądanych .....	41
<b>10 Podsumowanie i wnioski .....</b>	<b>42</b>
<b>Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych .....</b>	<b>45</b>
<b>Aneks 2. Prace włączone do opracowania .....</b>	<b>46</b>
<b>Aneks 4. Ocena jakości badań .....</b>	<b>47</b>
<b>Aneks 5. Wyjściowe dane demograficzne .....</b>	<b>48</b>
<b>Aneks 6. Przyczyny nieukończenia badania .....</b>	<b>49</b>
<b>Aneks 7. Podsumowanie metodyki oraz oceny jakości badań .....</b>	<b>50</b>
<b>Aneks 8. Zestawienie najistotniejszych wyników oceny skuteczności wemurafenibu w terapii zaawansowanego czerniaka z mutacją BRAF V600E (GRADE). .....</b>	<b>51</b>
<b>Aneks 9. Skala JADAD .....</b>	<b>52</b>
<b>Spis tabel.....</b>	<b>53</b>
<b>Spis rycin .....</b>	<b>54</b>
<b>Piśmiennictwo .....</b>	<b>55</b>

## Skróty i akronimy

AJCC	Amerykański Wspólny Komitet Raka (ang. <i>The American Joint Committee on Cancer</i> )
AP	Fosfataza alkaliczna (ang. <i>alkaline phosphatase</i> )
BRAF	(ang. <i>v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1</i> )
CI	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )
CT	Tomografia Komputerowa (ang. <i>computed tomography</i> )
DTIC	Dakarbazyna
EMA	Europejska Agencja Leków ( <i>European Medicines Agency</i> )
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i> )
HR	Iloraz ryzyka (ang. <i>hazard ratio</i> )
ITT	Zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention-to-treat</i> )
NICE	Brytyjski Instytut Zdrowia (ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> )
NNH	Ang. <i>number-needed-to-harm</i>
NNT	Ang. <i>number-needed-to-treat</i>
OR	Iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i> )
OS	Przeżycie (ang. <i>overall survival</i> )
OUN	Ośrodkowy układ nerwowy
PFS	Przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>progression free survival</i> )
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized clinical trial</i> )
URPLWMiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
USG	Badanie ultrasonograficzne



## 1 Cel opracowania

Celem opracowania jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa wemurafenibu (Zelboraf®) w leczeniu chorych na czerniaka nieoperacyjnego lub z przerzutami (stopień IIIC lub IV) i z potwierdzoną obecnością mutacji BRAF V600 zgodnie ze schematem PICO, zdefiniowanym w ramach analizy problemu decyzyjnego [1].

Tabela 1. Schemat PICO przyjęty w analizie efektywności klinicznej.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli chorzy na nieresekcyjnego (IIIC) lub przerzutowego (IV) czerniaka i z potwierdzoną mutacją BRAF V600.
Rodzaj interwencji (I)	Wemurafenib.
Komparator (C)	Dakarbazyna.
Efekty zdrowotne (O)	Skuteczność leczenia: <ul style="list-style-type: none"><li>• przeżycie całkowite (OS),</li><li>• przeżycie bez progresji choroby (PFS),</li><li>• odpowiedź na leczenie (na podstawie kryterium RECIST).</li></ul> Bezpieczeństwo leczenia.

Obecnie w leczeniu chorych na zaawansowanego czerniaka zarejestrowane są trzy leki, tj. dakarbazyna, ipilimumab i wemurafenib. Poza wemurafenibem nie ma obecnie innego inhibitora kinazy BRAF V600, który umożliwiłby porównanie ocenianej technologii w jednorodnej populacji pacjentów z potwierdzoną mutacją BRAF V600. Z tego punktu widzenia komparatorem dla wemurafenibu powinna być zatem dakarbazyna i ipilimumab. przy czym z powodów wskazanych w APD [1] porównanie z ipilimumabem powinno być wykonane jako analiza minimalizacji kosztów. Strategii wyszukiwania w niniejszym opracowaniu nie ograniczono do dakarbazyny. Niemniej nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną, które umożliwiłyby bezpośrednie albo wiarygodne pośrednie porównanie skuteczności i bezpieczeństwa wemurafenibu ze skutecznością i bezpieczeństwem ipilimumabu. Z tego względu w niniejszym opracowaniu ograniczono się do porównania wemurafenibu z dakarbazyną.

## 2 Finansowanie komparatorów

Technologią opcjonalną dla analizowanej w niniejszym opracowaniu (terapia tocilizumabem) jest terapia dakarbazyną. Charakterystyka tej substancji przedstawiona została w dokumencie APD [1]. Poziom finansowania DTIC zgodnie z wykazem refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września [12] przedstawiono poniżej (Tabela 2). Na podstawie tych danych wyznaczono koszt za 1 mg DTIC w wysokości: [REDACTED] [REDACTED] przyjmując konserwatywnie niższy koszt jednego miligrama dla komparatora.

Tabela 2. Poziom finansowania komparatorów.

Lp	Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

## 3 Metodyka

### 3.1 Metody poszukiwania badań klinicznych

#### 3.1.1 Strategia

Przeszukano następujące bazy danych:

- w zakresie danych pierwotnych, przeglądów systematycznych i metaanaliz, bazy bibliograficzne i rejestry badań:
  - Medline,
  - EMBASE,
  - The Cochrane Library,
- pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA), przeglądów systematycznych i metaanaliz:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Strategię przeszukiwania bazy Medline, Cochrane Library oraz EMBASE dla danych pierwotnych przedstawiono w aneksie 1.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwóch badaczy ([REDACTED]). Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

W trakcie przeszukiwania nie stosowano filtrów językowych oraz nie ograniczono przedziału czasowego. Data ostatniej aktualizacji przeszukiwania baz danych: 23.01.2012 dla bazy Cochrane i Medline oraz 25.01.2012 dla bazy EMBASE.

### 3.1.2 Kryteria włączenia do opracowania

Prace zidentyfikowane w powyższym procesie były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Ocenie poddano jedynie prace opublikowane w językach: angielskim, polskim, francuskim i niemieckim. Analiza abstraktów konferencyjnych dotyczyła jedynie uzupełnienia danych uzyskanych z pełnej publikacji.

Odnaleziona praca, która przeszła wstępną kwalifikację, była oceniana pod kątem zgodności z poniższymi kryteriami, zgodnie z wynikiem analizy problemu decyzyjnego [1].

- Badana populacja:
  - dorośli chorzy (wiek  $\geq 18$  lat) na zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjny stopień IIIC lub IV).
- Badana interwencja:
  - Wemurafenib.
- Komparatory bezpośrednie:
  - Dakarbazyna (DTIC)
- Badane punkty końcowe pierwszo- lub drugorzędowe (co najmniej jedno kryterium obligatoryjne):
  - skuteczność w zakresie punktów końcowych oceniających:
    - przeżycie (OS),
    - przeżycie bez progresji choroby (PFS),
    - odpowiedź na leczenie.
  - jakość życia;
  - bezpieczeństwo leczenia (częstość występowania działań niepożądanych).
- Metodyka badania (badania pierwotne):
  - prospektywne, kontrolowane (otwarte lub z pojedynczą, bądź podwójnie ślełą próbą) badania kliniczne z randomizacją,
  - horyzont czasowy obserwacji nie był kryterium włączenia do niniejszego opracowania (ocena punktu końcowego, jakim jest przeżycie/moment zgonu, wymaga, aby horyzont czasowy był odpowiednio długi).

### 3.1.3 Strategia ekstrakcji danych

[REDACTED]

### 3.1.4 Ocena jakości badań klinicznych

Metodykę zakwalifikowanego do opracowania badania oceniono przy użyciu skali Jadad (Aneks 4. Ocena jakości badań). Pracę oceniono także pod kątem:

[REDACTED]

Oceny jakości prac dokonywało niezależnie dwoje badaczy ([REDACTED]). W przypadku braku zgodności, dyskusja była prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

## 3.2 Strategia analizy badań

### 3.2.1 Skuteczność leczenia

Szczegółowe dane ekstrahowane z badania włączonego do opracowania przedstawiono w tabelach oraz omówiono w tekście. W badaniu tym, jako pierwszorzędowy równorzędny punkt końcowy analizowano przeżycie (OS) oraz przeżycie bez progresji choroby (PFS), a wyniki przedstawione zostały w postaci ilorazu ryzyka (ang. *hazard ratio*, HR), który opisuje względne ryzyko wystąpienia zgonu (lub progresji choroby) w badanych grupach.

W przypadku oceny odpowiedzi na leczenie, którą opisano za pomocą zmiennych kategorycznych, wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono w formie miary względnej – ilorazu szans (ang. *odds ratio*, OR) wraz z 95% przedziałem ufności (95% CI) oraz po-

ziomem krytycznym – p – odpowiedniego testu statystycznego (Chi-kwadrat Mantela-Haenszela), oraz jako miarę bezwzględną w postaci wartości NNT. Liczbę NNT obliczono jedynie dla różnic istotnych statystycznie. Do wykonania analiz użyto arkusza MS Excel 2007.

### **3.2.2 Bezpieczeństwo leczenia**

Szczegółowe dane ekstrahowane z badania włączonego do opracowania przedstawiono w tabeli oraz omówiono w tekście. W przypadku działań niepożądanych, przedstawionych za pomocą zmiennych kategoriycznych, wyniki porównania przedstawiono w postaci miary względnej, tj. ilorazu szans (ang. *odds ratio*, OR) oraz miary bezwzględnej, tj. wyliczonej wartości NNH (ang. *number needed to harm*). Poza wynikiem oszacowania punktowego podano 95% przedział ufności dla szacowanego parametru (95%CI) oraz poziom krytyczny testu na identyczny profil bezpieczeństwa badanych leków. W przypadku, gdy różnica wyrażona miarą bezwzględną nie była istotna statystycznie, nie obliczano 95% przedziału ufności dla NNH ze względu na utrudnioną możliwość interpretacji wyniku. Analizy wykonano w arkuszu MS Excel 2007.

## 4 Wyniki

### 4.1 Liczba dostępnych badań

W toku przeszukiwania baz danych 408 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie dwa pełne teksty zostały poddane szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Spośród tych prac do opracowania włączono jedną publikację pierwotną, przedstawiającą wyniki kontrolowanego badania klinicznego z randomizacją (badanie BRIM-3). Zidentyfikowane badanie dotyczyło bezpośredniego porównania skuteczności i bezpieczeństwa wemurafenibu ze skutecznością i bezpieczeństwem dakarbazyny. Badanie objęło populację dorosłych chorych na zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) z potwierdzoną obecnością mutacji BRAF V600E, którzy nie otrzymywali wcześniej chemioterapii. W zidentyfikowanym badaniu wemurafenib podawano doustnie w dawce 960 mg dwa razy na dobę, dawka ta jest zgodna z dawką zarejestrowaną. Dawka dakarbazyny wynosiła 1 000 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała i była podawana dożylnie 1. dnia każdego 3-tygodniowego cyklu. Podawana dawka dakarbazyny była wyższa od tej zalecanej we wskazaniach rejestracyjnych leku (850 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała jeden raz na trzy tygodnie).

Referencje do odnalezionego badania klinicznego, które spełniło kryteria włączenia i wyłączenia z opracowania oraz abstraktów konferencyjnych przedstawia Aneks 2. Prace włączone do opracowania.

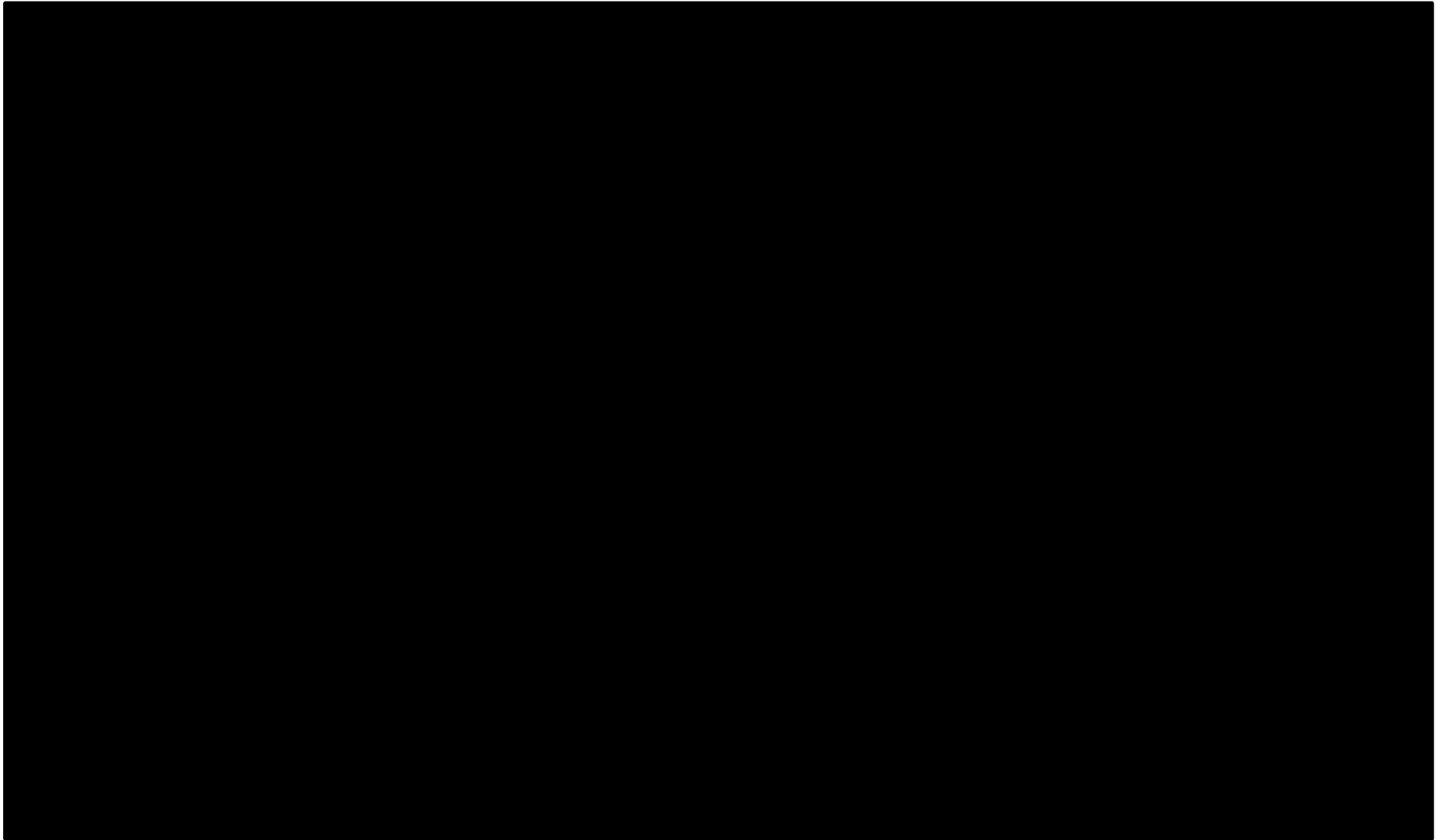
W toku przeszukiwań zidentyfikowano 1 opracowanie wtórne spełniające kryteria przeglądu systematycznego piśmiennictwa Heakal 2011.

Dodatkowo w opracowaniu przedstawiono wyniki dwóch badań fazy I/II, których celem była ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa wemurafenibu (patrz rozdz. 7.4).

Diagram przedstawiający proces selekcji badań włączonych do opracowania przedstawia Rycina 1. Nie było istotnych niezgodności pomiędzy autorami (██████) w zakresie selekcji prac.



Rycina 1. Selekcja badań włączonych do opracowania.



## 4.2 Jakość dostępnych badań pierwotnych

Podsumowanie jakości (ocenę w skali Jadad) badania BRIM-3 przedstawia Aneks 4. Ocena jakości badań. Podsumowanie metodyki badania przedstawia Aneks 7. Podsumowanie metodyki oraz oceny jakości badań.

Zidentyfikowane badanie zostało opublikowane w pełnym raporcie.

Po przeszukaniu baz bibliograficznych i rejestrów badań zidentyfikowano jedno badanie typu *head-to-head*, w którym bezpośrednio porównywano skuteczność i bezpieczeństwo wemurafenibu ze skutecznością i bezpieczeństwem dakarbazyny – badanie BRIM-3 opisane w pracy Chapman 2011.

Odnalezione opracowanie Chapman 2011, zostało opublikowane w trakcie trwania badania (tzn. przed jego zakończeniem, ponieważ dostępne dane umożliwiły przeprowadzenie wstępnej analizy skuteczności i bezpieczeństwa). Opracowanie przedstawia wyniki uzyskane do 30 grudnia 2010 r. (badanie rozpoczęło się w styczniu 2010 r.).

Protokół badania BRIM-3 zakładał przeprowadzenie ostatecznej analizy wyników, w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego – przeżycie (OS), gdy liczba zgonów w populacji ITT wyniesie 196. Wstępne oszacowania wskazały, że czas obserwacji do tego momentu będzie wynosił 27,5 miesiąca z uwzględnieniem 15-miesięcznego okresu od rozpoczęcia badania, podczas którego pacjenci mogli być sukcesywnie randomizowani i włączani do obserwacji. Dodatkowo założono przeprowadzenie wstępnej analizy wyników, w momencie gdy liczba zgonów wyniesie połowę z założonej liczby 196 (98). Czas zakończenia badania zaplanowano w momencie zgonu wszystkich uczestników, wycofania zgody na uczestnictwo albo utraty w obserwacji.

Badanie BRIM-3 przeprowadzono bez użycia zaślepienia próby. W badaniu zastosowano proces randomizacji pacjentów do badanych grup i proces randomizacji był skuteczny – poszczególne grupy nie różniły się istotnie pod względem wyjściowej charakterystyki demograficznej i klinicznej – patrz Aneks 5. Wyjściowe dane demograficzne. Autorzy pracy Chapman 2011 nie zamieścili dokładnych informacji na temat sposobu randomizowania pacjentów.

Pacjentów randomizowano do grupy otrzymujących wemurafenib albo do grupy otrzymujących dakarbazynę. Wemurafenib podawano doustnie w dawce 960 mg dwa razy na dobę. Dakarbazynę podawano *iv* w dawce 1 000 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała jeden raz na trzy tygodnie. Dawka dakarbazyny była wyższa od dawki zgodnej ze wskazaniami rejestracyjnymi leku (w przypadku podawania leku raz na trzy tygodnie zalecana dawka wynosi 850 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała).

Badana populacja była jednorodna i dokładnie zdefiniowana, objęła dorosłych chorych na zaawansowanego czerniaka (nieresekcyjnego bądź z przerzutami / nieresekcyjny stopień IIIC lub IV wg klasyfikacji TNM/AJCC). Dodatkowym kryterium uczestnictwa

w badaniu była potwierdzona obecność mutacji BRAF V600E. Wszyscy włączani pacjenci nie byli uprzednio leczeni.

Badanie zostało przeprowadzone w oparciu o analizę typu ITT. Analiza skuteczności objęła pacjentów, którzy zostali zrandomizowani co najmniej 2, 9 albo 14 tygodni przed dokonaniem oceny w zakresie, odpowiednio: przeżycia ogólnego (OS), przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) albo odpowiedzi na leczenie. Analiza bezpieczeństwa objęła wszystkich randomizowanych pacjentów, którzy otrzymali jeden z ocenianych leków oraz zostali poddani co najmniej jednej ocenie w trakcie obserwacji.

Informacje na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania nie zostały osobno zamieszczone w odnalezionej publikacji – wynika to z charakteru badania. Wszyscy uczestnicy badania BRIM-3 byli poddani obserwacji do momentu zgonu, wycofania zgody bądź utraty w obserwacji. Dodatkowo, w załączniku do pracy Chapman 2011, znajdują się informacje o pacjentach, którzy po randomizacji zostali wyłączeni z badania oraz o przyczynach tego wyłączenia – patrz Aneks 6. Przyczyny nieukończenia badania.

Badanie BRIM-3 było badaniem wieloośrodkowym, ze stosunkowo liczną próbą – 675 pacjentów poddanych randomizacji.

Protokół badania został dokładnie opisany. Protokół uległ zmianie w trakcie przeprowadzania badania. Rozszerzona została analiza w odniesieniu do pierwszorzędowego punktu końcowego. Wstępny projekt badania zakładał ocenę przeżycia (OS) jako pierwszorzędowego punktu końcowego. Ze względu na wyniki skuteczności i bezpieczeństwa wemurafenibu, uzyskane w badaniach klinicznych I i II fazy (już po rozpoczęciu badania BRIM-3), ostatecznie analizowanym pierwszorzędowym punktem końcowym były równorzędnie oceniane przeżycie (OS) oraz przeżycie bez progresji choroby (PFS).

Dodatkowo, na podstawie uzyskanych wyników pierwszorzędowych punktów końcowych, podjęta została decyzja o możliwości przejścia pacjentów z grupy otrzymujących dakarbazynę do grupy otrzymujących wemurafenib. Zmiana została rekomendowana przez zarządzających badaniem i została dokonana 14 stycznia 2011 roku.

Autorzy pracy Chapman2011 zamieścili opis użytych metod statystycznych oraz podali uzasadnienie liczebności badanej populacji. Protokół badania zakładał włączenie 680 pacjentów, którzy otrzymywać będą wemurafenib albo dakarbazynę, aby przy poziomie istotności 0,045 móc zidentyfikować wartość HR=0,65 dla przeżycia (wydłużenie mediany przeżycia z 8 miesięcy w przypadku leczenia dakarbazyną do 12,3 miesięcy w przypadku leczenia wemurafenibem) z mocą badania 80% oraz przy poziomie istotności 0,005 móc zidentyfikować HR=0,55 dla przeżycia bez progresji choroby (wydłużenie mediany czasu przeżycia z 2,5 miesiąca w przypadku leczenia dakarbazyną do 4,5 miesiąca w przypadku leczenia wemurafenibem) z mocą badania 90%.

Badanie BRIM-3 zostało przeprowadzone z udziałem sponsora, Hoffmann-La Roche. Udział sponsora został wystarczająco opisany.

████████████████████ Ocena wynikała z braku dokładnego opisu metody randomizacji pacjentów do grup oraz z braku zaślepienia próby. Należy podkreślić, że brak zaślepienia próby w przypadku, gdy ocena dotyczy czasu przeżycia bądź regresji/progresji choroby mierzonej za pomocą metod relatywnie obiektywnych – moment zgonu, pomiar wielkości zmiany nowotworowej (kryteria RECIST [3]), wydaje się nie wpływać na wyniki analizy, a zatem mieć niewielki wpływ na ryzyko związane z błędem systematycznym [10]. Dodatkowo na etapie projektowania badania sponsor przeprowadził konsultacje z przedstawicielami FDA i EMA, w czasie których uzgodniono, że badanie będzie typu „open label” [6]. Analizy wrażliwości przeprowadzone w celu sprawdzenia wpływu cenzorowania w świetle braku zaślepienia (37 pacjentów przydzielonych do grupy dakarbazyny odmówiło tej formy leczenia) na wyniki w odniesieniu do PFS i OS wykazały stabilność uzyskanych rezultatów [5].

## 5 Opracowanie wtórne – Heakal 2011

Dane dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa wemurafenibu identyfikowano w oparciu o przegląd piśmiennictwa, który objął piśmiennictwo indeksowane w bazie Medline w okresie od 15 kwietnia 2011 r. do 23 sierpnia 2011 r. Przeszukanie wykonano za pomocą następujących terminów: vemurafenib, PLX4032, RG7204, R05185426 i metastatic melanoma. Dodatkowe informacje pozyskano z rejestrów badań klinicznych, komunikatów prasowych FDA oraz streszczeń spotkań Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej ([www.asco.org/ascov2/meetings/abstracts](http://www.asco.org/ascov2/meetings/abstracts)). Włączono także wszystkie artykuły, które nie zostały jeszcze opublikowane, zawierające istotne klinicznie informacje.

W opracowaniu zamieszczono wyniki odnalezionych badań klinicznych fazy I, II oraz III – wśród nich wyniki badania BRIM-3.

- HR dla śmierci w grupie wemurafenibu wyniósł 0,37 (95%CI: 0,26-0,55,  $p<0,001$ ).
- 6-cio miesięczne przeżycie dla grupy wemurafenibu wyniosło 84% (95%CI: 78-89), zaś dla grupy dakarbazyny 64% (95%CI: 56-73).
- Wemurafenib zmniejszyła względne ryzyko progresji guza o 74% – HR progresji guza w tej grupie wyniósł 0,26 (95%CI: 0,20-0,33,  $p<0,001$ ).
- Mediana przeżycia bez progresji choroby wynosiła 5,3 miesiąca dla wemurafenibu oraz 1,6 miesiąca dla dakarbazyny ( $p<0,001$ ).
- 48% pacjentów (106/219, 95%CI: 42-55) z grupy wemurafenibu miało potwierdzoną obiektywną odpowiedź na leczenie, z czego 104 pacjentów częściową a 2 całkowitą. Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi wyniosła 1,45 miesiąca.
- U niewielkiego odsetka pacjentów w grupie dakarbazyny uzyskano wykrywalne zmniejszenie wielkości guza – tylko u 5% pacjentów (12/220, 95%CI: 3-9) stwierdzono częściową odpowiedź. Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi wyniosła 2,7 miesiąca.
- Różnica w odpowiedzi guza na leczenie pomiędzy grupą wemurafenibu oraz dakarbazyny była znacząco istotna ( $p<0,001$ ).

W przypadku 38% pacjentów (129/336) biorących udział w badaniu BRIM-3 i otrzymujących wemurafenib, konieczna była modyfikacja dawki leku, spowodowana działaniami niepożądanymi.

Działania niepożądane odnotowane u pacjentów w grupie przyjmującej 1 920 mg wemurafenibu na dobę (N=336) przedstawia Tabela 3.

Tabela 3. Działania niepożądane wśród pacjentów otrzymujących wemurafenib – opracowanie Heakal 2011.

Działanie niepożądane	n	%
<b>Bóle stawów</b>		
stopień 2	60	17,86
stopień 3	11	3,27
<b>Wysypka</b>		
stopień 2	33	9,82
stopień 3	28	8,33
<b>Rak kolczystokomórkowy skóry</b>		
stopień 3	40	11,90
<b>Rogowiak kolczystokomórkowy</b>		
stopień 2	7	2,08
stopień 3	20	5,95
<b>Mdłości</b>		
stopień 2	25	7,44
stopień 3	4	1,19
<b>Męczliwość</b>		
stopień 2	38	11,31
stopień 3	6	1,79
<b>Łysienie</b>		
stopień 2	26	7,74
<b>Świąd</b>		
stopień 2	19	5,65
stopień 3	5	1,49
<b>Hiperkeratoza</b>		
stopień 2	17	5,06
stopień 3	4	1,19
<b>Biegunka</b>		
stopień 2	16	4,76
stopień 3	2	0,60
<b>Ból głowy</b>		
stopień 2	15	4,46
stopień 3	2	0,60
<b>Wymioty</b>		
stopień 2	9	2,68
stopień 3	4	1,19
<b>Limfopenia</b>		
stopień 2	n.a.	n.a.
stopień 3	n.a.	n.a.
<b>Neutropenia</b>		
stopień 2	1	0,30
stopień 3	0	0,00
stopień 4	1	0,30
stopień 5	0	0,00

## 6 Kontrolowane badanie kliniczne – charakterystyka badania BRIM-3

Wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte i kontrolowane badanie kliniczne fazy III, przeprowadzone w 104 ośrodkach w 12 krajach. Celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa wemurafenibu w porównaniu ze skutecznością i bezpieczeństwem dakarbazyny w populacji pacjentów z histologicznie potwierdzonymi przerzutami czerniaka (nieresekcyjny stopień IIIC lub IV), uprzednio nieleczonych, z pozytywnym wynikiem badania w kierunku obecności mutacji BRAF V600. W toku badania okazało się, że wśród chorych zdiagnozowanych z mutacją BRAF V600 20 pacjentów miało mutację inną niż V600E – 19 pacjentów miało mutację V600K zaś 1 mutację V600D.

Pacjentów spełniających kryteria włączenia (patrz Aneks 4. Ocena jakości badań) randomizowano w stosunku 1:1 do dwóch grup, w których otrzymywali wemurafenib lub dakarbazynę. Wemurafenib podawano doustnie w dawce 960 mg dwa razy na dobę (grupa I). Dakarbazynę podawano w postaci wlewu dożylnego w dawce 1 000 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała 1. dnia cyklu terapii co 3 tygodnie (grupa II).

W przypadku stwierdzenia działań niepożądanych o 2. lub wyższym stopniu nasilenia wg powszechnych kryteriów terminologicznych dla zdarzeń niepożądanych (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE*, wersja 4.0, opracowanych przez *National Cancer Institute, NCI*), dopuszczano redukcję dawki wemurafenibu bądź dakarbazyny. Jeśli podawanie wemurafenibu zostało przerwane, wznowienie terapii nastąpiło w momencie ustąpienia działania niepożądanego bądź obniżenia jego nasilenia do stopnia 1. Leczenie wemurafenibem było wznowiane w dawce 720 mg dwa razy na dobę (480 mg dwa razy na dobę, jeśli działanie niepożądane było stopnia 4.), z możliwością dalszej redukcji do 480 mg dwa razy na dobę w przypadku ponownego pojawienia się działania niepożądanego. Jeżeli przy dawce 480 mg dwa razy na dobę działanie niepożądane nie ustępowało bądź jego ciężkość nie uległa obniżeniu przynajmniej do stopnia 1., leczenie wemurafenibem przerywano całkowicie bez możliwości ponownego wznowienia.

Leczenie dakarbazyną było przerywane w przypadku działania niepożądanego o 3. lub 4. stopniu ciężkości i było wznowiane, gdy jego nasilenie obniżyło się do stopnia 1. (100% dawki) lub 2. (75% dawki). Jeśli zaobserwowano 4. stopień neutropenii lub gorączki neutropenicznej, dawkę dakarbazyny zredukowano do 75%. Protokół zakładał możliwość ponownego obniżenia dawki dakarbazyny (autorzy opracowania nie podali szczegółowych warunków).

Pacjenci mogli otrzymywać leki przeciwwymiotne i leki stymulujące czynnik wzrostu granulocytów według obowiązujących w danym ośrodku standardów. Leczenie każdym z obu leków przerywano w przypadku stwierdzenia progresji choroby, chyba że konty-

nuacja leczenia w ocenie badacza i sponsora była najlepszym możliwym rozwiązaniem dla danego pacjenta. Protokół zakładał zakończenie badania w momencie, gdy liczba zgonów wyniesie ok. 196 spośród populacji ITT, w przybliżeniu po ok. 27,5 miesiącach od randomizacji pierwszych pacjentów. Badanie rozpoczęto w styczniu 2010 r., a w odnalezionej publikacji – Chapman 2011, wyniki skuteczności oraz bezpieczeństwa leczenia pochodzą z 30 grudnia 2010 r.

Pierwszorzędownym równorzędnym punktem końcowym było przeżycie całkowite (ang. *overall survival, OS*) oraz przeżycie bez progresji choroby (ang. *progression-free survival, PFS*). Drugorzędownym punktem końcowym był odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie, czas trwania odpowiedzi na leczenie oraz czas do odpowiedzi na leczenie. Przeżycie było zdefiniowane jako czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. Przeżycie wolne od progresji choroby było zdefiniowane jako czas od randomizacji do udokumentowanej progresji choroby bądź zgonu. W badaniu oceniano również profil bezpieczeństwa wemurafenibu i dakarbazyny.

Do badania włączono 675 pacjentów w tym, 337 w grupie, w której pacjentom podawano wemurafenib, i 338 w grupie, w której podawano dakarbazynę. Badane grupy były porównywalne pod względem wyjściowej charakterystyki demograficznej i klinicznej (patrz Aneks 5. Wyjściowe dane demograficzne).

Aneks 6. Przyczyny nieukończenia badania, przedstawia opis i liczbę pacjentów, którzy mimo randomizacji do grupy otrzymujących wemurafenib albo do grupy otrzymujących dakarbazynę, nie zostali poddani obserwacji.



## 7 Analiza wyników

### 7.1 Skuteczność leczenia

Badanie BRIM-3 rozpoczęło się w styczniu 2010 r., do października 2010 r. 675 pacjentów zostało losowo przydzielonych do grup [8], wyniki opublikowane w pracy Chapman 2011 pochodzą z 30 grudnia 2010 r.

Ocena wstępna wyników badania BRIM-3 (ang. *interim analysis*) została przeprowadzona po wystąpieniu 118 zgonów. Mediana czasu obserwacji w grupie otrzymujących wemurafenib wyniosła 3,8 miesiąca. Mediana czasu obserwacji w grupie otrzymujących dakarbazynę wyniosła 2,3 miesiąca.

#### 7.1.1 Przeżycie całkowite (OS)

Ocena przeżycia objęła 672 pacjentów – 336 z grupy otrzymujących wemurafenib oraz 336 z grupy otrzymujących dakarbazynę, którzy zostali poddani randomizacji co najmniej 2 tygodnie przed jej wykonaniem. Po 6-miesięcznej obserwacji prawdopodobieństwo przeżycia ogólnego wynosiło 84% (95%CI: 78-89) w grupie otrzymujących wemurafenib oraz 64% (95%CI: 56-73) w grupie otrzymujących dakarbazynę.

Analiza wyników wykazała, że w grupie otrzymujących wemurafenib w porównaniu z grupą otrzymujących dakarbazynę, względne ryzyko zgonu było niższe o ok. 63%, HR=0,37 (95%CI: 0,26-0,55; p<0,001) – patrz Tabela 4.

Tabela 4. Przeżycie całkowite (OS), analiza w podgrupach – wemurafenib vs dakarbazyna – badanie BRIM-3.

Populacja oceniana	Liczba pacjentów	HR (95% CI)
Wszyscy pacjenci	672	0,37 (0,26–0,55)
<65 rż.	512	0,40 (0,25–0,62)
≥65 rż.	160	0,33 (0,16–0,67)
≤40 rż.	117	0,53 (0,23–1,23)
41–54 rż.	225	0,25 (0,12–0,55)
55–64 rż.	170	0,47 (0,22–0,99)
65–74 rż.	110	0,12 (0,03–0,47)
≥75 rż.	50	0,60 (0,23–1,55)
Kobiety	293	0,49 (0,28–0,86)
Mężczyźni	379	0,30 (0,18–0,51)
ECOG = 0	457	0,31 (0,18–0,54)
ECOG = 1	215	0,42 (0,25–0,72)
AJCC: III C	33	0,53 (0,07–3,76)
AJCC: M1a	74	0,31 (0,07–1,47)
AJCC: M1b	126	0,91 (0,33–2,52)
AJCC: M1c	439	0,32 (0,21–0,50)
AJCC: III C, M1a albo M1b	233	0,64 (0,29–1,38)
Poziom dehydrogenazy mleczanowej: prawidłowy	390	0,37 (0,19–0,69)
Poziom dehydrogenazy mleczanowej: podwyższony	282	0,36 (0,22–0,57)

### 7.1.2 Przeżycie bez progresji choroby (PFS)

Ocena przeżycia wolnego od progresji choroby objęła 549 pacjentów (poddanych randomizacji co najmniej 9 tygodni przed jej wykonaniem), w tym 275 z grupy otrzymujących wemurafenib oraz 274 z grupy otrzymujących dakarbazynę. Oszacowana mediana PFS wyniosła 5,3 miesiąca w grupie otrzymujących wemurafenib oraz 1,6 miesiąca w grupie otrzymujących dakarbazynę.

Uzyskane dane wykazały, że ryzyko związane z progresją nowotworu było istotnie statystycznie niższe w grupie otrzymujących wemurafenib w porównaniu z grupą otrzymujących dakarbazynę, iloraz ryzyka, HR, wyniósł 0,26 (95%CI: 0,20-0,33;  $p < 0,001$ ) – patrz Tabela 5.

Tabela 5. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), analiza w podgrupach – wemurafenib vs dakarbazyna – badanie BRIM-3.

Populacja oceniana	Liczba pacjentów	HR (95% CI)
Wszyscy pacjenci	549	0,26 (0,20–0,33)
<65 rż.	421	0,26 (0,20–0,34)
≥65 rż.	128	0,26 (0,15–0,45)
≤40 rż.	100	0,32 (0,18–0,56)
41–54 rż.	185	0,22 (0,15–0,34)
55–64 rż.	136	0,24 (0,14–0,39)
65–74 rż.	90	0,14 (0,06–0,31)
≥75 rż.	38	0,54 (0,24–1,21)
Kobiety	240	0,26 (0,18–0,38)
Mężczyźni	309	0,25 (0,18–0,34)
ECOG = 0	365	0,21 (0,15–0,29)
ECOG = 1	184	0,34 (0,23–0,51)
AJCC: III C	24	0,06 (0,01–0,54)
AJCC: M1a	55	0,23 (0,08–0,63)
AJCC: M1b	102	0,34 (0,19–0,59)
AJCC: M1c	368	0,24 (0,18–0,32)
AJCC: III C, M1a albo M1b	181	0,31 (0,20–0,48)
Poziom dehydrogenazy mleczanowej: prawidłowy	318	0,22 (0,15–0,31)
Poziom dehydrogenazy mleczanowej: podwyższony	231	0,28 (0,20–0,39)

### 7.1.3 Odpowiedź na leczenie

W badaniu BRIM-3 odpowiedź na leczenie, całkowitą albo częściową, oceniano zgodnie z kryterium RECIST [3]. Analiza objęła 439 pacjentów, którzy zostali poddani randomizacji co najmniej 14 tygodni przed oceną wykonaną w wyznaczonym w protokole terminie (30 grudnia 2010 r.). Odsetek pacjentów z potwierdzoną odpowiedzią na leczenie w grupie otrzymujących wemurafenib wyniósł 48,4% (106 pacjentów spośród 219, w tym u 2 pacjentów wystąpiła całkowita odpowiedź na leczenie, a u 104 częściowa odpowiedź na leczenie). Mediana czasu do odpowiedzi na leczenie w grupie otrzymujących wemurafenib wyniosła 1,45 miesiąca. Odsetek pacjentów z potwierdzoną odpowiedzią na leczenie w grupie otrzymujących dakarbazynę wyniósł 5,5% (12 pacjentów z częściową odpowiedzią na leczenie spośród 220). Szansa uzyskania odpowiedzi na leczenie była istotnie statystycznie wyższa w grupie otrzymujących wemurafenib w porównaniu

z tą w grupie otrzymujących dakarbazynę, OR=16,26 (95%CI: 8,58-30,82; p<0,001); NNT=2,33 (95%CI: 1,99-2,80) – patrz Tabela 6. Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie w grupie otrzymujących dakarbazynę wyniosła 2,7 miesiąca.

Tabela 6. Odsetek pacjentów z potwierdzoną odpowiedzią na leczenie – wemurafenib vs dakarbazyna – badanie BRIM-3.

Punkt końcowy	Wemurafenib			Dakarbazyna			OR (95%CI)	Wartość p	NNT (95%CI)
	N	n	%	N	n	%			
Odpowiedź na leczenie	219	106	48,40	220	12	5,45	16,26 (8,58-30,82)	<0,001	2,33 (1,99-2,80)

## 7.2 Bezpieczeństwo leczenia

Analiza bezpieczeństwa objęła 618 pacjentów, w tym 336 w grupie otrzymujących wemurafenib oraz 282 w grupie otrzymujących dakarbazynę. Wśród otrzymujących wemurafenib znajdował się jeden pacjent randomizowany do grupy otrzymujących dakarbazynę, który przez pomyłkę otrzymał wemurafenib.

Działania niepożądane klasyfikowano na podstawie kryteriów CTCAE opracowanych przez NCI [1], które odnoszą się do oceny nasilenia efektów toksycznych związanych ze stosowanym leczeniem przeciwnowotworowym.

Działania niepożądane prowadzące do modyfikacji dawki leku bądź do przerwania leczenia wystąpiły u 129 pacjentów (38,4%) w grupie otrzymujących wemurafenib oraz u 44 (15,6%) pacjentów w grupie otrzymujących dakarbazynę; OR=3,37 (95%CI: 2,28; 4,98; p<0,001), NNH=4,39 (95%CI: 3,39; 6,22).

Wśród pacjentów otrzymujących wemurafenib najczęściej obserwowano takie działania niepożądane jak: bóle stawów, wysypka, męczliwość, nadwrażliwość na światło, nowotwór kolczystokomórkowy skóry i *keratoacanthoma*. Wśród pacjentów otrzymujących dakarbazynę najczęściej obserwowano takie działania niepożądane jak: męczliwość, mdłości, wymioty i neutropenię. Tabela 7 przedstawia działania niepożądane wg stopnia nasilenia (co najmniej 2. stopnia), które zaobserwowano u co najmniej 5% pacjentów w grupie otrzymujących wemurafenib albo w grupie otrzymujących dakarbazynę. Tabela 8 zawiera działania niepożądane przedstawione łącznie, które zaobserwowano u co najmniej 5% pacjentów.

Należy zaznaczyć, że u podłoża powstania raka kolczystokomórkowego skóry czy *keratoacanthoma* leży głównie obecność mutacji onkogennej HRAS. Mutacje RAS (NRAS, KRAS, a przede wszystkim HRAS) są obecne w komórkach, które narażone były na ekspozycję na promieniowanie ultrafioletowe albo chemiczny czynnik kancerogeny. Zastosowanie inhibitora BRAF V600 (przy obecności mutacji RAS) jest związane z paradoksalnym wzmożeniem szlaku sygnałowego MAPK, a co za tym idzie stymulacją proliferacji komórek noszących mutację HRAS. Rak kolczystokomórkowy skóry (*keratoacanthoma*) rozwija się w krótkim czasie (średnia 10 tyg.) po rozpoczęciu terapii inhibitorem

BRAF V600 (i tylko w pewnej grupie pacjentów), podczas gdy kancerogeneza jest procesem długotrwałym. Na podstawie badania przeprowadzonego przez Su i wsp., zastosowanie inhibitorów BRAF V600 nie jest związane z rozwojem raka kolczystokomórkowego skóry czy *keratoacanthoma*, ale może wzmacniać zainicjowany już proces nowotworowy [14].

Tabela 7. Działania niepożądane wg nasilenia – wemurafenib vs dakarbazyna – badanie BRIM-3.

Działanie niepożądane	Wemurafenib N=336		Dakarbazyna N=282		OR (95%CI)	Wartość p	NNH (95%CI)
	n	%	n	%			
<b>Bóle stawów</b>							
stopień 2	60	17,86	1	0,35	61,09 (8,41-443,87)	<0,001	5,71 (4,62-7,49)
stopień 3	11	3,27	2	0,71	4,74 (1,04-21,56)	0,044	38,99 (21,26-235,55)
<b>Wysypka</b>							
stopień 2	33	9,82	0	0	62,36 (3,80-1022,65)	0,004	10,18 (7,69-15,06)
stopień 3	28	8,33	0	0	52,20 (3,17-858,97)	0,006	12,00 (8,86-18,59)
<b>Męczliwość</b>							
stopień 2	38	11,31	33	11,70	0,96 (0,59-1,58)	0,879	254,71 (n.a.-n.a.)
stopień 3	6	1,79	5	1,77	1,01 (0,30-3,34)	0,991	7896,00 (n.a.-n.a.)
<b>Rak kolczystokomórkowy skóry</b>							
stopień 3*	40	11,90	1	0,35	37,97 (5,19-278,09)	<0,001	8,66 (6,63-12,47)
<b>Rogowiak kolczystokomórkowy</b>							
stopień 2†	7	2,08	0	0	12,86 (0,73-226,18)	0,081	48,00 (27,70-179,81)
stopień 3	20	5,95	0	0	36,60 (2,20-607,87)	0,012	16,80 (11,79-29,22)
<b>Mdłości</b>							
stopień 2	25	7,44	32	11,35	0,63 (0,36-1,09)	0,097	25,59 (n.a.-n.a.)
stopień 3	4	1,19	5	1,77	0,67 (0,18-2,51)	0,550	171,65 (n.a.-n.a.)
<b>Łysienie</b>							
stopień 2	26	7,74	0	0	48,22 (2,92-794,97)	0,007	12,92 (9,44-20,49)
<b>Świąd</b>							
stopień 2	19	5,65	0	0	34,70 (2,09-577,38)	0,013	17,68 (12,31-31,40)
stopień 3	5	1,49	0	0	9,37 (0,52-170,27)	0,130	67,20 (35,94-516,89)
<b>Nadmierne rogowacenie skóry</b>							
stopień 2	17	5,06	0	0	30,95 (1,85-516,98)	0,017	19,76 (13,51-36,82)
stopień 3	4	1,19	0	0	7,65 (0,41-142,65)	0,173	84,00 (42,55-3249,42)
<b>Biegunka</b>							
stopień 2	16	4,76	4	1,42	3,48 (1,15-10,52)	0,028	29,91 (16,65-146,90)
stopień 3	2	0,60	1	0,35	1,68 (0,15-18,65)	0,672	415,58 (n.a.-n.a.)
<b>Ból głowy</b>							
stopień 2	15	4,46	5	1,77	2,59 (0,93-7,21)	0,069	37,16 (n.a.-n.a.)
stopień 3	2	0,60	0	0	4,22 (0,20-88,33)	0,353	168,00 (n.a.-n.a.)
<b>Wymioty</b>							
stopień 2	9	2,68	14	4,96	0,53 (0,22-1,24)	0,141	43,75 (n.a.-n.a.)
stopień 3	4	1,19	3	1,06	1,12 (0,25-5,05)	0,882	789,60 (n.a.-n.a.)
<b>Neutropenia</b>							
stopień 2	1	0,30	4	1,42	0,21 (0,02-1,87)	0,161	89,22 (n.a.-n.a.)
stopień 3	0	0	15	5,32	0,03 (0,00-0,43)	0,011	18,80 (12,60-37,04)
stopień 4	1	0,30	8	2,84	0,10 (0,01-0,82)	0,032	39,38 (21,92-193,86)
stopień 5	0	0	1	0,35	0,28 (0,01-6,87)	0,435	282,00 (n.a.-n.a.)

\* U jednego pacjenta stwierdzono stopień 1. i u jednego pacjenta – stopień 2.

† W tym trzech pacjentów ze stopniem 1.

Tabela 8. Działania niepożądane – wemurafenib vs dakarbazyna – badanie BRIM-3.

Działanie niepożądane	Wemurafenib N = 336		Dakarbazyna N = 282		OR (95%CI)	Wartość p	NNH (95%CI)
	n	%	n	%			
Bóle stawów	165	49,11	9	3,19	29,27 (14,57-58,80)	<0,001	2,18 (1,9-2,5)
Wysypka	121	36,01	3	1,06	52,34 (16,42-166,84)	<0,001	2,86 (2,5-3,4)
Łysienie	117	34,82	6	2,13	24,58 (10,62-56,89)	<0,001	3,06 (2,6-3,7)
Męczliwość	112	33,33	87	30,85	1,12 (0,80-1,57)	0,511	40,29 (n.a.-n.a.)
Nudności	101	30,06	115	40,78	0,62 (0,45-0,87)	0,006	9,33 (5,5-31,5)
Nadwrażliwość na światło	101	30,06	10	3,55	11,69 (5,97-22,91)	<0,001	3,77 (3,1-4,7)
Biegunka	84	25,00	34	12,06	2,43 (1,57-3,76)	<0,001	7,73 (5,3-14,4)
Świąd	74	22,02	4	1,42	19,63 (7,08-54,45)	<0,001	4,85 (4,0-6,3)
Ból głowy	72	21,43	26	9,22	2,69 (1,66-4,34)	<0,001	8,19 (5,6-15,0)
Nadmierne rogowacenie skóry	67	19,94	0	0,00	141,51 (8,72-2297,31)	<0,001	5,01 (4,1-6,4)
Brodawka skórna	62	18,45	0	0,00	128,64 (7,92-2090,00)	<0,001	5,42 (4,4-7,0)
Gorączka	59	17,56	25	8,87	2,19 (1,33-3,60)	0,002	11,50 (7,2-29,0)
Suchość skóry	54	16,07	3	1,06	17,81 (5,50-57,63)	<0,001	6,66 (5,2-9,2)
Zmniejszenie apetytu	53	15,77	20	7,09	2,45 (1,43-4,21)	0,001	11,52 (7,4-26,6)
Wymioty	50	14,88	67	23,76	0,56 (0,37-0,84)	0,005	11,26 (6,6-38,2)
Obrzęki obwodowe	50	14,88	13	4,61	3,62 (1,92-6,81)	<0,001	9,74 (6,8-17,4)
Bóle kończyn	45	13,39	17	6,03	2,41 (1,35-4,32)	0,003	13,58 (8,4-35,9)
Zaburzenia smaku	44	13,10	9	3,19	4,57 (2,19-9,54)	<0,001	10,10 (7,1-17,4)
Rak kolczystokomórkowy skóry	40	11,90	1	0,35	37,97 (5,19-278,09)	<0,001	8,66 (6,6-12,5)
Bóle mięśniowe	39	11,61	4	1,42	9,13 (3,22-25,87)	<0,001	9,81 (7,2-15,4)
Rumień	38	11,31	4	1,42	8,86 (3,12-25,15)	<0,001	10,11 (7,4-16,0)
Zaparcia	32	9,52	65	23,05	0,35 (0,22-0,56)	<0,001	7,39 (5,2-13,0)
Oparzenie słoneczne	31	9,23	0	0,00	58,26 (3,55-956,53)	0,004	10,84 (8,1-16,3)
Wysypka plamisto-grudkowa	29	8,63	1	0,35	26,54 (3,59-196,15)	0,001	12,08 (8,8-19,3)
Oslabienie	28	8,33	22	7,80	1,07 (0,60-1,92)	0,809	188,00 (n.a.-n.a.)
Rogowiak kolczystokomórkowy	27	8,04	0	0,00	50,20 (3,05-826,87)	0,006	12,44 (9,1-19,5)

Tabela 8. cd. Działania niepożądane – wemurafenib vs dakarbazyna – badanie BRIM-3.

Działanie niepożądane	Wemurafenib N = 336		Dakarbazyna N = 282		OR (95%CI)	Wartość p	NNH (95%CI)
	n	%	n	%			
Wzrost AP we krwi	25	7,44	0	0,00	46,25 (2,80-763,29)	0,007	13,44 (9,8-21,6)
Rogowacenie łojotokowe	24	7,14	3	1,06	7,15 (2,13-24,02)	0,002	16,45 (11,0-32,5)
Kaszel	23	6,85	16	5,67	1,22 (0,63-2,36)	0,5514	85,36 (n.a.-n.a.)
Ból w nadbrzuszu	23	6,85	5	1,77	4,07 (1,53-10,85)	0,005	19,72 (12,2-50,9)
Ból	22	6,55	14	4,96	1,34 (0,67-2,67)	0,404	63,17 (n.a.-n.a.)
Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa (zespół ręka-stopą)	22	6,55	1	0,35	19,69 (2,64-147,01)	0,004	16,15 (11,2-28,9)
Rogowacenie słoneczne	21	6,25	9	3,19	2,02 (0,91-4,49)	0,084	32,70 (n.a.-n.a.)
Ból mięśniowo-szkieletowy	21	6,25	9	3,19	2,02 (0,91-4,49)	0,084	32,70 (n.a.-n.a.)
Zmiany skórne	21	6,25	1	0,35	18,73 (2,50-140,17)	0,0043	16,96 (11,7-31,1)
Ból pleców	20	5,95	13	4,61	1,31 (0,64-2,68)	0,461	74,49 (n.a.-n.a.)
Zawroty głowy	20	5,95	10	3,55	1,72 (0,79-3,74)	0,170	41,56 (n.a.-n.a.)
Zmniejszenie masy ciała	20	5,95	6	2,13	2,91 (1,15-7,35)	0,024	26,15 (14,6-127,3)
Duszność	19	5,65	20	7,09	0,79 (0,41-1,50)	0,466	69,57 (n.a.-n.a.)
Bezsenność	19	5,65	12	4,26	1,35 (0,64-2,83)	0,429	71,46 (n.a.-n.a.)
Ból brzucha	19	5,65	12	4,26	1,35 (0,64-2,83)	0,429	71,46 (n.a.-n.a.)
Neutropenia	2	0,60	32	11,35	0,05 (0,01-0,20)	<0,001	9,30 (6,9-14,4)

### 7.3 Wyniki badania BRIM-3 pochodzące z abstraktów konferencyjnych

Zaktualizowane wyniki z badania BRIM-3 pochodzą z marca 2011 roku. Dane dotyczące przeżycia były cenzorowane dla 50 pacjentów, którzy podczas randomizacji przydzieleni zostali do grupy dakarbazyny, ale po ujawnieniu wyników z 6-miesięcznych obserwacji przeszli do grupy wemurafenibu [9,11].

Mediana czasu obserwacji w grupie otrzymujących wemurafenib wyniosła 6,21 miesięcy (zakres <1–13,9), zaś w grupie dakarbazyny 4,46 miesięcy (zakres <1–11,7).

Przeżycie (OS) w grupie otrzymujących wemurafenib pozostawało lepsze w porównaniu z tym w grupie otrzymujących dakarbazynę.

Zaktualizowana ocena przeżycia obejmowała dodatkowe 3 miesiące obserwacji. HR dla przeżycia wyniósł 0,44 (95%CI: 0,33-0,59) na korzyść grupy otrzymujących wemurafenib.

Oszacowanie metodą Kaplana-Meiera (KM) mediany czasu przeżycia nie było możliwe w grupie wemurafenibu (95%CI: 9,59–n. a.) ze względu na >50% przeżycie w tej grupie, zaś w grupie pacjentów przyjmujących dakarbazynę wyniosło 7,89 miesiąca (95%CI: 7,26–9,63). Oszacowanie KM z 6-miesięcznego przeżycia wyniosło 83% w grupie otrzymujących wemurafenib oraz 63% w grupie otrzymujących dakarbazynę.

### 7.4 Wyniki badań klinicznych I i II fazy

Początkowym pierwszorzędowym punktem końcowym badania fazy 3 (BRIM-3) było przeżycie całkowite. W październiku 2010 r., na podstawie wyników skuteczności i bezpieczeństwa pochodzących z badań fazy 1 oraz 2, jako równoległe pierwszorzędowe punkty końcowe przyjęto przeżycie całkowite (OS) oraz przeżycie wolne od progresji choroby (PFS). Aby przedstawić dodatkowe informacje dotyczące rokowań u pacjentów leczonych wemurafenibem, poniżej przedstawiono charakterystykę oraz wyniki niekontrolowanych badań I i II fazy, tj. badania Flaherty 2010 i badania Sosman 2012.

#### Flaherty 2010 [7]

Celem badania Flaherty 2010 było ustalenie maksymalnej tolerowanej dawki PLX4032, która była następnie rekomendowana do badania fazy 2.

Jest to wieloośrodkowe badanie fazy 1, do którego zakwalifikowano 55 pacjentów (w tym 49 z czerniakiem) w celu ustalenia dawki PLX4032 (etap I). Po zakończeniu etapu I przeprowadzono obserwację rozszerzoną (etap II), której celem było uzyskanie informacji na temat skuteczności dawki ustalonej w etapie I (a także dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa, parametrów farmakokinetycznych oraz mechanizmu działania wemurafenibu). Spośród pacjentów uczestniczących w I etapie badania, do



etapu II zakwalifikowano 32 chorych na przerzutowego czerniaka i z potwierdzoną mutacją BRAF V600E.

W I etapie badania wśród 16 pacjentów z potwierdzoną obecnością mutacji BRAF V600E, otrzymujących co najmniej 240 mg PLX4032 dwa razy dziennie, 10 pacjentów wykazało częściową (sumaryczne zmniejszenie o co najmniej 30% największej średnicy każdej docelowej zmiany w stosunku do analogicznej sumy w momencie wyjściowym) a 1 całkowitą odpowiedź (zniknięcie wszystkich docelowych zmian).

Zalecana dawka do stosowania w badaniu fazy 2 wynosiła 960 mg dwa razy dziennie. Dawka ta była podawana pacjentom podczas obserwacji rozszerzonej. Wśród pacjentów uczestniczących w II etapie badania, ok. 40% pacjentów przyjmujących powyższą dawkę wymagało krótko- lub długoterminowej redukcji dawki do 720 mg, 600 mg lub 480 mg dwa razy dziennie.

W II etapie badania spośród 32 pacjentów, 24 (75%) wykazało częściową a 2 (6,25%) całkowitą odpowiedź.

Oszacowana mediana czasu bez progresji choroby wyniosła ponad 7 miesięcy.

Większość działań niepożądanych związanych z leczeniem PLX4032 wydaje się być proporcjonalna do dawki oraz długości przyjmowania leku. Do głównych działań niepożądanych należą: skórne działania uboczne, zmęczenie oraz bóle stawów.

### **Sosman 2012<sup>3</sup> [13]**

Celem badania Sosman 2012 była ocena skuteczności wemurafenibu w populacji uprzednio leczonych chorych na przerzutowego czerniaka z potwierdzoną mutacją BRAF V600.

Jest to wieloośrodkowe badanie 2 fazy. Pierwszorzędownym punktem końcowym była odpowiedź na leczenie (odsetek pacjentów z całkowitą lub częściową odpowiedzią na leczenie wg kryteriów RECIST, wersja 1.1). Drugorzędownymi punktami końcowymi badania były czas odpowiedzi oraz przeżycie całkowite.

W okresie od października 2009 r. do marca 2010 r. przebadano 344 pacjentów w 13 ośrodkach (10 w Stanach Zjednoczonych oraz 3 w Australii) pod kątem włączenia do badania. Ostatecznie do badania włączono 132 chorych z potwierdzoną mutacją BRAF V600.

Skuteczność oceniono z datą odcięcia 1 lipca 2011 r. (mediana obserwacji 12,9 miesiąca, zakres od 0,6 do 20,1 miesięcy), zaś bezpieczeństwo z datą odcięcia 31 stycznia 2011 r. (mediana obserwacji 10,4 miesiąca, zakres od 0,6 do 14,7 miesięcy).

---

<sup>3</sup> Badanie odnalezione po dacie przeglądu baz Medline (PubMed), Central oraz EMBASE (Elsevier).

Całkowity odsetek odpowiedzi wyniósł 53% (95% CI: 44-62%; 6% z pełną oraz 47% chorych z częściową odpowiedzią).

Mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 6,7 miesiąca (95% CI: 5,6-8,6), zaś mediana przeżycia bez progresji choroby wyniosła 6,8 miesiąca (95% CI: 5,6-8,1). Mediana całkowitego przeżycia wyniosła 15,9 miesięcy (95% CI: 11,6-18,3).

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi (stopnia 1. i 2.) były: bóle stawów, wysypka, nadwrażliwość na światło, zmęczenie oraz łysienie. Pojawienie się raka kolczystokórnego skóry zaobserwowano u 26% chorych.

## 8 Poszerzony profil bezpieczeństwa

W celu odnalezienia dodatkowych źródeł informacji dotyczących bezpieczeństwa analizowanego leku (wemurafenib, Zelboraf®) przeprowadzono przegląd stron internetowych następujących agencji rządowych:

- Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA, ang. *Food and Drug Administration*),
- Europejska Agencja ds. Leków (EMA, ang. *European Medicines Agency*),
- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLW MiPB).

W wyniku przeszukania powyższych stron internetowych nie odnaleziono dokumentów zawierających informacje na temat bezpieczeństwa skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne. Odnaleziono natomiast zestawienie w bazie *EudraVigilance* [4] liczby przypadków zgłoszeń działań niepożądanych w trakcie i po dopuszczeniu danego leku do obrotu w Europejskim Obszarze Gospodarczym. Uzyskane informacje przedstawiono poniżej.

Tabela 9. Liczba indywidualnych przypadków w podziale na grupy wiekowe (źródło EMA) – dane do sierpnia 2012 r.

Grupa wiekowa	Liczba przypadków	Odsetek przypadków
Nie określona	90	15,63%
0 – 1 mies.	0	0%
2 mies. – 2 lata	1	0,17%
3 – 11 lat	0	0%
12 – 17 lat	1	0,17%
18 – 64 lat	279	48,44%
65 – 85 lat	194	33,68%
> 85 lat	11	1,91%
<b>Łącznie</b>	<b>576</b>	<b>100%</b>

Tabela 10. Liczba indywidualnych przypadków w podziale ze względu na płeć (źródło EMA) – dane do sierpnia 2012 r.

Płeć	Liczba przypadków	Odsetek przypadków
Kobieta	233	40,45%
Mężczyzna	306	53,13%
Nie określona	37	6,42%
<b>Łącznie</b>	<b>576</b>	<b>100%</b>

Tabela 11. Liczba indywidualnych przypadków w podziale ze względu na pochodzenie geograficzne (źródło EMA) – dane do sierpnia 2012 r.

<b>Płeć</b>	<b>Liczba przypadków</b>	<b>Odsetek przypadków</b>
Europejski Obszar Gospodarczy	134	23,26%
Poza Europejski Obszarem Gospodarczym	442	76,74%
Nie określono	0	0%
<b>Łącznie</b>	<b>576</b>	<b>100%</b>

## 9 Dyskusja i ograniczenia

### 9.1 Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki

Celem analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa wemurafenibu w populacji dorosłych chorych na zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) i z potwierdzoną mutacją BRAF V600. Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w bazach: Medline, EMBASE, Cochrane, na stronach agencji HTA zrzeszonych w INAHTA oraz agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków (EMA, FDA). Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria. Jakość odnalezionego badania pierwotnego oceniano za pomocą skali Jadad.

Do dnia 24.01.2012 r. zidentyfikowano jedno randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne bezpośrednio porównujące skuteczność i bezpieczeństwo wemurafenibu ze skutecznością i bezpieczeństwem dakarbazyny (badanie typu *head-to-head*). Zidentyfikowane badanie, BRIM-3, przeprowadzono bez zaślepienia próby. Badanie objęło populację dorosłych chorych na zaawansowanego czerniaka i z potwierdzoną mutacją BRAF V600E, uprzednio nieleczonych.

W badaniu BRIM-3 wemurafenib podawano doustnie w dawce 960 mg dwa razy na dobę (dawkowanie zgodne z rejestracją leku). Dakarbazynę podawano dożylnie w dawce 1 000 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała 1. dnia każdego 3-tygodniowego cyklu (dawka wyższa od tej we wskazaniu rejestracyjnym leku, tj. 850 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała raz na 3 tygodnie).

Jakość pracy włączonej do opracowania była umiarkowana (2 punkty w skali Jadad). Niższa ocena wynikała m.in. z braku zaślepienia w badaniu, należy jednak zaznaczyć, że ten brak zaślepienia w przypadku, gdy ocena dotyczy czasu przeżycia bądź regresji/progresji choroby mierzonej za pomocą metod relatywnie obiektywnych – moment zgonu, pomiar wielkości zmiany nowotworowej (kryteria RECIST [3]), wydaje się nie wpływać na wyniki analizy, a zatem mieć niewielki wpływ na ryzyko związane z błędem systematycznym [7].

Ocenę skuteczności oraz bezpieczeństwa wemurafenibu w porównaniu z dakarbazyną przeprowadzono na podstawie wyników opublikowanych przed zakończeniem badania, (wstępna analiza przeprowadzona na podstawie danych uzyskanych do 30 grudnia 2010 r. w obserwacji rozpoczętej w styczniu 2010 r.).

Ocena skuteczności wykazała:

- istotnie statystycznie wydłużenie przeżycia całkowitego (OS) w grupie otrzymujących wemurafenib w porównaniu z grupą otrzymujących dakarbazynę, HR=0,37 (95%CI: 0,26-0,55; p<0,001),
- 84% (95%CI: 78-89) prawdopodobieństwo przeżycia w grupie otrzymujących wemurafenib oraz 64% (95%CI: 56-73) prawdopodobieństwo przeżycia w grupie otrzymujących dakarbazynę,
- wyższą medianę czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w grupie otrzymujących wemurafenib – 5,3 miesiąca, od tej w grupie otrzymujących dakarbazynę – 1,6 miesiąca,
- istotnie statystycznie wydłużenie przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w grupie otrzymujących wemurafenib w porównaniu z grupą otrzymujących dakarbazynę, HR=0,26 (95%CI: 0,20-0,33; p<0,001),
- istotnie statystycznie wyższą szansę uzyskania odpowiedzi na leczenie, ocenianej wg kryteriów RECIST [3] w grupie otrzymujących wemurafenib w porównaniu z grupą otrzymujących dakarbazynę, OR=16,26 (95%CI: 8,58-30,82; p<0,001); NNT=2,33 (95%CI: 1,99-2,80),
- mediana czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie w grupie otrzymujących wemurafenib wyniosła 1,45 miesiąca, mediana czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie w grupie otrzymujących dakarbazynę wyniosła 2,7 miesiąca.

Ocena bezpieczeństwa wykazała, że w grupie otrzymujących wemurafenib w porównaniu z dakarbazyną:

- istotnie statystycznie częściej obserwowano wystąpienie nowotworu kolczysto-komórkowego skóry o 3. stopniu nasilenia: OR=37,97 (95%CI: 5,19-278,09; p<0,001); NNH=8,66 (95%CI: 6,63-12,47),
- istotnie statystycznie częściej obserwowano wystąpienie *keratoacanthoma* o 3. stopniu nasilenia: OR=36,60 (95%CI: 2,20-607,87; p=0,012); NNH=16,80 (95%CI: 11,79-29,22),
- istotnie statystycznie częściej obserwowano występowanie bólu stawów o 2. i 3. stopniu nasilenia, odpowiednio: OR=61,09 (95%CI: 8,41-443,87; p<0,001), NNH=5,71 (95%CI: 4,62-7,49) i OR=4,74 (95%CI: 1,04-21,56; p=0,044); NNH=38,99 (95%CI: 21,26-235,55),
- istotnie statystycznie częściej obserwowano wystąpienie o wysypki o 2. i 3. stopniu nasilenia, odpowiednio: OR=62,36 (95%CI: 3,80-1022,65; p=0,004), NNH=10,18 (95%CI: 7,69-15,06) i OR=52,20 (95%CI: 3,17-858,97; p=0,006); NNH=12,00 (95%CI: 8,86-18,59),

- istotnie statystycznie częściej obserwowano wystąpienie świądu o 2. stopniu nasilenia: OR=34,70 (95%CI: 2,09-577,38; p=0,013); NNH=17,68 (95%CI: 12,31-31,40),
- istotnie statystycznie częściej obserwowano wystąpienie rogowacenia skóry o 2. stopniu nasilenia: OR=30,95 (95%CI: 1,85-516,98; p=0,017), NNH=19,76 (95%CI: 13,51-36,82),
- istotnie statystycznie częściej obserwowano występowanie biegunek o 2. stopniu nasilenia: OR=3,48 (95%CI: 1,15-10,52; p=0,028); NNH=29,91 (95%CI: 16,65-146,90),
- istotnie statystycznie częściej obserwowano występowanie łysienia o 2. stopniu nasilenia: OR=48,22 (95%CI: 2,92-794,97; p=0,007); NNH=12,92 (95%CI: 9,44-20,49),
- istotnie statystycznie rzadziej obserwowano wystąpienie neutropenii o 3. lub 4. stopniu nasilenia, odpowiednio: OR=0,03 (95%CI: 0,002-0,43; p=0,011); NNH=18,80 (95%CI: 12,60-37,04) i OR=0,10 (95%CI: 0,01-0,82; p=0,032); NNH=39,38 (95%CI: 21,92-193,86); 1 pacjent w grupie dakarbazyny zmarł z powodu neutropenii,
- częstość występowania takich działań niepożądanych jak: mdłości (2. i 3. stopień), wymioty (2. i 3. stopień) oraz męczliwość (2. i 3. stopień) była porównywalna.

## 9.2 Zidentyfikowane ograniczenia

Spośród zidentyfikowanych ograniczeń analizy należy wymienić następujące.

- Badanie włączone do opracowania zostało przeprowadzone bez zaślepienia próby. Ryzyko błędu systematycznego związane z brakiem zaślepienia próby wydaje się być niewielkie. Oceniane punkty końcowe (czas do zgonu, progresja nowotworu) oraz niesubiektywny sposób ich pomiaru (moment wystąpienia zgonu, tomografia komputerowa), ograniczają wpływ braku zaślepienia próby na wyniki dotyczące skuteczności [10].
- Dostępne wyniki pochodzą z jednego RCT – brak możliwości przeprowadzenia metaanalizy danych.
- Dostępne wyniki zostały opublikowane przed zakończeniem badania, tj. w trakcie trwania obserwacji.
- W odnalezionym opracowaniu brak jest wyników dotyczących jakości życia.
- Autorzy odnalezionego opracowania nie opisali sposobu randomizacji pacjentów.
- Brak porównania wemurafenibu z innym niż dakarbazyna komparatorem ( brak badań klinicznych z randomizacją i grupą kontrolną umożliwiających przeprowadzenie zarówno bezpośredniego, jak i pośredniego porównania).

## 9.3 Wyniki innych analiz

Zidentyfikowano jedno opracowanie spełniające kryterium systematycznego przeglądu piśmiennictwa, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo wemurafenibu – opracowanie Heakal 2011.

Autorzy ww. opracowania przyjęli inne kryteria selekcji badań od przyjętych w niniejszym opracowaniu. Poza badaniem klinicznym z randomizacją i grupą kontrolną, zamieścili również opis oraz wyniki badań pierwszej i drugiej fazy, których celem była ocena, odpowiednio wpływu różnych dawek wemurafenibu na skuteczność i bezpieczeństwo, parametrów farmakokinetycznych i mechanizmu działania przy zastosowaniu określonej dawki oraz skuteczności w populacji pacjentów wcześniej leczonych.

Zamieszczony w opracowaniu Heakal 2011 opis badania BRIM-3 jest zgodny z zamieszczonym w niniejszym opracowaniu.

## 9.4 Siła dowodów

Siłę dowodów płynących z przeglądu badań pierwotnych w odniesieniu do skuteczności wemurafenibu w porównaniu z dakarbazyną, ocenianą jako przeżycie całkowite (OS) oraz przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), należy ocenić wysoko, mimo że odnaleziono tylko jedno badanie kliniczne z randomizacją. Siła dowodów dotyczących bezpieczeństwa leczenia w przypadku terapii wemurafenibem w porównaniu z terapią da-



karbazyną również jest wysoka. Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa pochodzą z badania bezpośrednio porównującego terapię wemurafenibem z terapią dakarbazyną, które zostało przeprowadzone na licznej i jednorodnej populacji pacjentów.

## **9.5 Wpływ stosowanych dawek na występowanie działań niepożądanych**

W zidentyfikowanym badaniu klinicznym zarówno wemurafenib, jak i dakarbazyna, stosowane były wg jednego, ustalonego schematu dawkowania. Protokół badania umożliwiał obniżenie dawki każdego z leków bądź przerwanie leczenia w przypadku toksycznych działań niepożądanych, natomiast nie zakładał porównywania różnych dawek. Interpretacja wpływu stosowanych dawek na występowanie działań niepożądanych oraz na stopień nasilenia poszczególnych działań niepożądanych na podstawie opublikowanych wyników badania BRIM-3 nie jest możliwa.

## 10 Podsumowanie i wnioski

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]





## Aneks 2. Prace włączone do opracowania

### BADANIA WTÓRNE

Heakal Y., Kester M., Savage S., “Vemurafenib (PLX4032): an orally available inhibitor of mutated BRAF for the treatment of metastatic melanoma”, *The Annals of Pharmacotherapy*, 2011, 45 (11), 1399-1405.

### BADANIA PIERWOTNE

#### BRIM-3

##### *Pełne publikacje*

Chapman P.B., Hauschild A., Robert C., et al. BRIM-3 Study Group-“Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation”, *The New England Journal of Medicine*, 2011, 364 (26), 2507-2516.

##### *Abstrakty konferencyjne*


Larkin J., Chapman P.B, McArthur G.A., et al. “Comparing BRAF inhibitor vemurafenib with dacarbazine (DTIC) in patients with V600EBRAF-mutated melanoma: A Phase III randomised, open-label, multicentre trial (BRIM3)”, abstract National Cancer Research Institute (NCRI) Cancer Conference, 2011;

Chapman P.B., Hauschild A., Robert C., “Phase III randomized, open-label, multicenter trial (BRIM3) comparing BRAF inhibitor vemurafenib with dacarbazine (DTIC) in patients with V600EBRAF-mutated melanoma”, *Journal of Clinical Oncology* 29, 2011 (suppl-abstr LBA4), American Society of Clinical Oncology (ASCO), Annual Meetings 2011;

McArthur G., Hauschild A., Robert C., et al. “Vemurafenib improves overall survival compared to dacarbazine in advanced BRAFV600E-mutated melanoma: Updated survival results from a phase III randomised, open-label, multicentre trial”, *European Journal of Cancer*, 2011, 47, suppl. 2, 14;

Hauschild A., McArthur G.A., Robert C. et al., “Vemurafenib improves overall survival compared to dacarbazine in advanced BRAFV600E-mutated melanoma: an update from the phase III randomized, open-label, multicenter BRIM3 trial”, *Pigment Cell & Melanoma Research*, 24, 990-1075-8th International Congress of The Society for Melanoma Research, 2011.

## Aneks 4. Ocena jakości badań

BRIM-3					
Metoda badania	Lokalizacja	Populacja /horyzont czasowy	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
Wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne. Badanie otwarte.	104 ośrodki w 12 krajach.	<p><u>Populacja:</u> Chorzy na uprzednio nie leczonego czerniaka – nieresekcyjny stopień IIIC lub IV i z mutacją BRAF V600 Pacjenci z ≥18 lat.</p> <p><u>Horyzont czasowy:</u> Od stycznia do końca grudnia 2010r.*</p>	<p>Wemurafenib 960 mg doustnie dwa razy na dobę, N=337.</p> <p>Dakarbazyna 1000 mg/m<sup>2</sup> pow. ciała dożylnie raz na trzy tyg., N=338.</p>	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie ogólne (OS) i wolne od progresji choroby (PFS)</li> </ul> <p><u>Inne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź na leczenie</li> <li>• czas trwania odpowiedzi</li> <li>• czas do odpowiedzi</li> <li>• bezpieczeństwo leczenia</li> </ul>	
<b>Kryteria włączenia#</b>			<b>Kryteria wykluczenia#</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wiek ≥18 lat</li> <li>• Histologicznie potwierdzona obecność przerzutowego czerniaka, nieleczonego chirurgicznie i nieresekcyjny, stopień IIIC lub IV wg klasyfikacji AJCC</li> <li>• Brak wcześniejszego leczenia (dopuszczalna pomocnicza immunoterapia)</li> <li>• Obecność mutacji BRAF V600E potwierdzona testem (Roche CoDx BRAF mutation)</li> <li>• Ocena wg ECOG 0 (pełna aktywność) lub 1 (ograniczenie w odniesieniu do ciężkiej aktywności – pacjent jest samodzielny, wykonuje prace lekkie i w pozycji siedzącej)</li> <li>• Oczekiwana długość życia co najmniej 3 msc.</li> <li>• Choroba mierzalna wg kryteriów RECIST 1.1</li> <li>• W przypadku przebytej poważnej operacji/znaczącego urazu badanie mogło rozpocząć się najwcześniej 14 dnia po ustąpieniu objawów</li> <li>• Usunięcie zmian skórnych zidentyfikowanych na początku badania, prawidłowe gojenie rany</li> <li>• Odpowiednie parametry układu krwiotwórczego, nerek i wątroby</li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Przerzuty w OUN (jeżeli przerzuty zostały wyleczone na co najmniej 3 miesiące wcześniej i nie nastąpiła progresja tych zmian lub konieczność prowadzenia leczenia glukokortykoidami, chory mógł zostać włączony do badania),</li> <li>• Nowotworowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych w wywiadzie</li> <li>• Leczenie metodą perfuzji lub infuzji regionalnych węzłów chłonnych w wywiadzie</li> <li>• Uczestnictwo w terapii antyrakowej innej niż terapia będąca częścią badania</li> <li>• Ciąża, okres karmienia</li> <li>• Oporne na leczenie nudności i wymioty, inne choroby przewodu pokarmowego</li> <li>• Średni odstęp QT ≥ 450 ms</li> <li>• Krwotok (ocena 3 wg NCI CTCAE w. 4,0) w czasie 4 tyg. przed rozpoczęciem badania</li> <li>• Choroba/zdarzenie sercowo-naczyniowe w czasie ≤ 6 msc. przed włączeniem</li> <li>• Allogeniczne przeszczepienie szpiku kostnego lub narządów</li> <li>• Choroba nowotworowa w ciągu ostatnich 5 lat (z wyjątkiem nowotworu kolczystokomórkowego/podstawnokomórkowego skóry, nowotworu szyi, czerniaka in-situ lub raka in-situ szyjki macicy)</li> <li>• Leczenie inhibitorem BRAF w wywiadzie</li> <li>• Pozytywny wynik HIV lub AIDS, aktywny HBV lub HCV</li> <li>• Uprzednia randomizacja do uczestniczenia w innej części badania</li> </ul>		
<p><b>Komentarz:</b> * Wyniki, odnalezione w opracowaniu Chapman 2011, zostały opublikowane w trakcie trwania badania BRIM-3 i pochodzą z 30 grudnia 2010 r. (badanie rozpoczęło się w styczniu 2010r.). # Kryteria włączenia/wykluczenia na podstawie pracy Chapman 2011 oraz protokołu badania BRIM-3, który dostępny jest jako załącznik do ww. pracy.</p>					

## Aneks 5. Wyjściowe dane demograficzne

Charakterystyka pacjentów – badanie BRIM-3		Wemurafenib N = 337	Dakarbazyna N = 338
Wiek, lata [mediana (zakres)]		56 (21-86)	52 (17-86)
Mężczyźni		200 (59,35)	181 (53,55)
Rasa kaukaska [n (%)]		333 (98,81)	338 (100)
Region geograficzny [n (%)]	Australia lub Nowa Zelandia	39 (11,57)	38 (11,24)
	Północna Ameryka	86 (25,52)	86 (25,44)
	Zachodnia Europa	205 (60,83)	203 (60,06)
	Pozostałe	7 (2,08)	11 (3,25)
Stopień sprawności w skali ECOG* [n (%)]	0	229 (67,95)	230 (68,05)
	1	108 (32,05)	108 (31,95)
Zakres przerzutów czerniaka [n (%)]	M1c	221 (65,58)	220 (65,09)
	M1b	62 (18,40)	65 (19,23)
	M1a	34 (10,09)	40 (11,83)
	Nieresekcyjny IIIC	20 (5,93)	13 (3,85)
Dehydrogenaza mleczanowa** [n (%)]	Poziom prawidłowy	142 (42,14)	142 (42,01)
	Powyżej górnej granicy normy	195 (57,86)	196 (57,99)

\* Stopnie w skali *Eastern Cooperative Oncology Group* – stopień sprawności 0 oznacza, że pacjent jest w pełni aktywny i zdolny do prowadzenia wszystkich przedchorobowych działań bez ograniczeń, stopień sprawności 1 oznacza, że pacjent jest ograniczony w działaniach wymagających wysiłku fizycznego, ale jest zdolny do wykonywania pracy zawodowej i może wykonywać prace o charakterze lekkim lub wymagające siedzącego trybu, takie jak lekkie prace domowe czy praca biurowa.

\*\* Górna granica normy zróżnicowana w zależności od wartości referencyjnych w każdym z ośrodków badawczych.



## Aneks 6. Przyczyny nieukończenia badania

Przyczyny wykluczenia z obserwacji	BRIM-3	
	Wemurafenib 960 mg <i>po</i> dwa razy na dobę	Dakarbazyne 1000 mg/m <sup>2</sup> <i>pow. ciała iv</i> raz na 3 tyg.
Liczba pacjentów randomizowanych/uwzględnionych w analizie	337/336 (OS), 275 (PFS)	338/336 (OS), 274 (PFS)
Liczba pacjentów, którzy nie otrzymali leczenia (nie uczestniczyli w badaniu), mimo randomizacji do jednej z grup [n (%)]	2 (0,59)	49 (14,50)
Przyczyny [n (%)]		
Zbyt niski poziom hemoglobiny na początku badania	1 (0,30)	-
Brak mutacji BRAF	1 (0,30)	-
Wycofanie zgody	-	20 (5,92)
Odmowa leczenia	-	17 (5,03)
Inne	-	7 (2,07)
Progresja choroby	-	3 (0,89)
Niemierzalna zmiana nowotworowa	-	1 (0,30)
Podanie innego leku niż wynikało to z randomizacji (otrzymanie leczenia wemurafenibem zamiast dakarbazynej)	-	1 (0,30)

## Aneks 7. Podsumowanie metodyki oraz oceny jakości badań

BRIM-3	
Metoda badania	
Typ badania	
Liczba i lokalizacja ośrodków	
Liczebność populacji (randomizowani/ analiza skuteczności/ analiza bezpie- czeństwa)	
Czas obserwacji	
Populacja	
Porównywane interwencje	
Szczegółowy protokół leczenia	
Metody statystyczne	
Uzasadnienie liczebności próby	
Udział sponsora	
Analiza ITT	
Hipoteza	

**Aneks 8. Zestawienie najistotniejszych wyników oceny skuteczności wemurafenibu w terapii zaawansowanego czerniaka z mutacją BRAF V600E (GRADE).**

	Wemurafenib				Placebo				
	Przebieg choroby	Przebieg choroby	Przebieg choroby	Przebieg choroby	Przebieg choroby	Przebieg choroby	Przebieg choroby	Przebieg choroby	Przebieg choroby
1	Przebieg choroby	Przebieg choroby	Przebieg choroby	Przebieg choroby	Przebieg choroby	Przebieg choroby	Przebieg choroby	Przebieg choroby	Przebieg choroby
2	Przebieg choroby	Przebieg choroby	Przebieg choroby	Przebieg choroby	Przebieg choroby	Przebieg choroby	Przebieg choroby	Przebieg choroby	Przebieg choroby
3	Przebieg choroby	Przebieg choroby	Przebieg choroby	Przebieg choroby	Przebieg choroby	Przebieg choroby	Przebieg choroby	Przebieg choroby	Przebieg choroby

## Aneks 9. Skala JADAD

Po przeczytaniu artykułu należy odpowiedzieć na następujące pytania:

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

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

Za odpowiedź „nie” na poszczególne pytania dodać 0 punktów.

Nie ma pośrednich 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 ślełą próbą, lecz metoda zaślepienia badania była niewłaściwa.

Opracowano na podstawie: *Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? Control Clin Trials. 1996 Feb;17(1):1-12.*

## Spis tabel

Tabela 1. Schemat PICO przyjęty w analizie efektywności klinicznej.....	9
Tabela 2. Poziom finansowania komparatorów.....	11
Tabela 3. Działania niepożądane wśród pacjentów otrzymujących wemurafenib – opracowanie Heakal 2011.....	22
Tabela 4. Przeżycie całkowite (OS), analiza w podgrupach – wemurafenib vs dakarbazyna – badanie BRIM-3.....	25
Tabela 5. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), analiza w podgrupach – wemurafenib vs dakarbazyna – badanie BRIM-3.....	26
Tabela 6. Odsetek pacjentów z potwierdzoną odpowiedzią na leczenie – wemurafenib vs dakarbazyna – badanie BRIM-3.....	27
Tabela 7. Działania niepożądane wg nasilenia – wemurafenib vs dakarbazyna – badanie BRIM-3.....	29
Tabela 8. Działania niepożądane – wemurafenib vs dakarbazyna – badanie BRIM-3.....	30
Tabela 9. Liczba indywidualnych przypadków w podziale na grupy wiekowe (źródło EMA) – dane do sierpnia 2012 r.....	35
Tabela 10. Liczba indywidualnych przypadków w podziale ze względu na płeć (źródło EMA) – dane do sierpnia 2012 r.....	35
Tabela 11. Liczba indywidualnych przypadków w podziale ze względu na pochodzenie geograficzne (źródło EMA) – dane do sierpnia 2012 r.....	36
Tabela 12. Strategia przeszukiwania Embase – 24 stycznia 2012.....	45
Tabela 13. Przeszukiwanie Cochrane Library – 23 stycznia 2012 r.....	45
Tabela 14. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) –23 stycznia 2012 r.....	45

## Spis rycin

Rycina 1. Selekcja badań włączonych do opracowania.....	17
---	----

## Piśmiennictwo

[Redacted text block containing multiple paragraphs of literature references, all obscured by black bars.]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]