

## Tafinlar® (dabrafenib)

w leczeniu dorosłych z nieoperacyjnym czerniakiem  
lub czerniakiem z przerzutami z mutacją BRAF V600

**Koordinacja merytoryczna projektu:**

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

**Wykonawca:**

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

**Autorzy:**

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

**Konflikt interesów**

[Redacted]

Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

**Wersja 1.2 – ostatnia aktualizacja dnia 16 czerwca 2014 r.**

## Spis treści

Streszczenie .....	6
Wykaz skrótów .....	13
1. Analiza kliniczna .....	15
1.1. Cel opracowania .....	16
1.2. Metodyka .....	16
1.2.1. Wyszukiwanie danych źródłowych.....	16
1.2.2. Ocena bezpieczeństwa .....	23
1.2.3. Analiza jakościowa i ilościowa wyników.....	23
1.2.4. Ocena wiarygodności źródeł danych.....	23
1.2.5. Analiza statystyczna.....	24
1.3. Wyniki wyszukiwania badań wtórnych .....	26
1.4. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych .....	33
1.4.1. Aktualizacja wyszukiwania .....	34
1.5. Dabrafenib vs dakarbazyna – porównanie bezpośrednie .....	38
1.5.1. Opis metodyki włączonych badań .....	38
1.5.2. Charakterystyka włączonej populacji .....	42
1.5.3. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji	45
1.5.4. Skuteczność kliniczna .....	47
1.5.5. Bezpieczeństwo .....	54
1.6. Dabrafenib – badania bez randomizacji.....	60
1.6.1. Opis metodyki włączonych badań .....	60
1.6.2. Charakterystyka włączonej populacji .....	63
1.6.3. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji	70
1.6.4. Skuteczność kliniczna .....	71
1.6.5. Bezpieczeństwo .....	82
1.7. Wemurafenib vs dakarbazyna – porównanie bezpośrednie.....	92
1.7.1. Opis metodyki włączonych badań .....	92
1.7.2. Charakterystyka włączonej populacji .....	95
1.7.3. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji	97

1.7.4.	Skuteczność kliniczna .....	98
1.7.5.	Bezpieczeństwo .....	106
1.8.	Dabrafenib vs wemurafenib – porównanie pośrednie.....	112
1.8.1.	Charakterystyka badań uwzględnianych w porównaniu pośrednim .....	113
1.8.2.	Porównanie populacji badań uwzględnianych w porównaniu pośrednim .....	118
1.8.3.	Porównanie interwencji zastosowanej w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim .....	122
1.8.4.	Podsumowanie oceny homogeniczności/heterogeniczności analizowanych badań ..	124
1.8.5.	Zakres przeprowadzonych analiz .....	125
1.8.6.	Wyniki porównania pośredniego – ocena skuteczności.....	129
1.8.7.	Wyniki porównania pośredniego – ocena bezpieczeństwa .....	135
1.9.	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa produktu Tafinlar® na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego.....	138
1.10.	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa produktu Tafinlar® na podstawie informacji UPRL, EMA oraz FDA .....	142
1.11.	Badania w toku.....	144
1.12.	Wyniki.....	145
1.13.	Dyskusja.....	158
1.14.	Ograniczenia przeprowadzonej analizy.....	163
1.15.	Wnioski .....	165
2.	Piśmiennictwo .....	166
3.	Załączniki .....	170
3.1.	Opis skal wykorzystanych w raporcie.....	171
3.1.1.	Skala Jadad .....	171
3.1.2.	Skala NICE .....	171
3.1.3.	Kwestionariusz EORTC QLQ-C30.....	171
3.1.4.	Kwestionariusz EQ-5D .....	172
3.2.	Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa.....	173
3.3.	Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczenia (główne wyszukiwanie).....	175
3.3.1.	Badania wykluczone z analizy na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczenia (aktualizacja wyszukiwania) .....	176
3.4.	Przeglądy systematyczne uwzględnione w raporcie .....	177

3.5. Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów (główne wyszukiwanie) .....	178
3.6. Liczba trafień dla poszczególnych kwerend .....	179
3.7. Porównanie pośrednie – wszystkie warianty analizy .....	182
3.7.1. Przeżycie całkowite.....	182
3.7.2. Przeżycie wolne od progresji choroby.....	183
3.7.3. Odpowiedź obiektywna na leczenie.....	184
3.8. Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych włączonych do raportu .....	185
■ [Redacted] .....	185
■ [Redacted] .....	188
■ [Redacted] .....	197
3.9. Wkład autorów w opracowanie raportu .....	201
3.10. Spis tabel .....	202
3.11. Spis wykresów .....	207

## Streszczenie

### Cel

Celem niniejszej analizy jest porównawcza ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa dabrafenibu (Tafinlar®) stosowanego w monoterapii u pacjentów z zaawansowanym (nieoperacyjnym, w stadium zaawansowania III) lub przerzutowym (w stadium zaawansowania IV) czerniakiem z mutacją BRAF V600 w odniesieniu do wemurafenibu.

### Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine*. Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto na wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) wersja 2.1, Rozporządzeniu Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu oraz na wytycznych przeprowadzania przeglądów systematycznych *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*.

Szczegółową dyskusję dotyczącą definicji populacji docelowej i zakres komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego.

Przegląd systematyczny rozpoczęto od wyszukania i analizy badań wtórnych. Do analizy skuteczności klinicznej włączano poprawnie przeprowadzone badania kliniczne z randomizacją, opublikowane w postaci pełnych tekstów, oceniające efektywność kliniczną dabrafenibu w porównaniu z wemurafenibem w docelowej populacji chorych lub z dakarbazyną, mając na uwadze konieczność wykonania porównania pośredniego. Celem poszerzenia analizy efektywności klinicznej, zwłaszcza w kontekście oceny efektywności praktycznej oraz dodatkowego wnioskowania na temat bezpieczeństwa, włączano

także badania kliniczne bez randomizacji (bez względu na obecność grupy kontrolnej), pragmatyczne, postmarketingowe oraz rejestry chorych odnalezione w ramach przeglądu systematycznego.

Wykonano także przegląd doniesień konferencyjnych, z założeniem, że do przeglądu systematycznego włączone zostaną także streszczenia, które opisują dodatkowe wyniki uzyskane z badań RCT włączonych na podstawie oceny pełnych tekstów.

Ze względu na brak publikacji bezpośrednio porównujących dabrafenib z wemurafenibem, celem oceny możliwości wykonania porównania pośredniego, w ramach dodatkowego przeglądu systematycznego poszukiwano badań z randomizacją porównujących wemurafenib w monoterapii versus dakarbazyna u dorosłych chorych na nieresekcyjnego lub z przerzutami czerniaka, wykazującego mutację BRAF V600. Porównanie pośrednie wykonano metodą Buchera.

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) i amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA). Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną. Celem poszerzenia tej oceny, analizowano także badania bez grup kontrolnych. Uwzględniono także dane z odnalezionych opracowań wtórnych.

### Wyniki

W wyniku przeglądu systematycznego zidentyfikowano 3 przeglądy spełniające kryteria selekcji dla badań wtórnych: *Anforth 2013*, *Culos 2013* i *Mackiewicz-Wysocka 2013*. Autorzy przeglądów nie zidentyfikowali żadnych dodatkowych badań pierwotnych spełniających kryteria selekcji przyjęte w niniejszym raporcie. W przeglądach systematycznych przedstawiano najważniejsze

wyniki włączonych prób klinicznych w sposób opisowy, bez ilościowej syntezy danych.

#### Dabrafenib vs dakarbazyna – porównanie bezpieczeństwa

W wyniku przeglądu systematycznego badań pierwotnych nie odnaleziono prób bezpośrednio porównujących dabrafenib z wemurafenibem. Włączono jedną próbę kliniczną z randomizacją, bez zaślepienia, porównującą dabrafenib ze standardową chemioterapią – dakarbazyną w leczeniu 250 dorosłych chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem z mutacją genu BRAF V600 – BREAK-3 (Hauschild 2012). Pacjenci z grupy dakarbazyny po wystąpieniu progresji mogli otrzymywać dabrafenib (*cross-over*). Odnaleziono również doniesienie konferencyjne Hauschild 2013 przedstawiające uaktualnione wyniki w dwóch kolejnych punktach odcięcia danych – 25 czerwca 2012 r. oraz 18 grudnia 2012 r. Dodatkowo, zidentyfikowano doniesienie Grob 2012 opisujące analizę jakości życia chorych z próby BRAEK-3, doniesienie Hauschild 2012a (bardziej szczegółowe informacje dla wyników z głównej publikacji), doniesienie Latimer 2013, w którym przedstawiono dodatkową analizę, z korektą pod względem przechodzenia chorych z grupy dakarbazyny do grupy dabrafenibu (*cross-over*) oraz doniesienie Hauschild 2012b, w którym odnaleziono dodatkowe dane dotyczące oceny bezpieczeństwa oraz analizy w podgrupach wyróżnionych ze względu na wyjściową charakterystykę pacjentów.

#### Skuteczność kliniczna

**Przeżycie całkowite (OS).** Obserwacja dotycząca przeżycia całkowitego nie została zakończona, dabrafenib wydłużał przeżycie w porównaniu do dakarbazyny, ale w dostępnych punktach czasowych różnice nie osiągnęły istotności statystycznej: HR = 0,61 (95% CI: 0,25; 1,48), nie osiągnięto mediany OS w żadnej z grup (odcięcie danych 19 grudnia 2011 r., mediana okresu obserwacji 4,9 miesiąca); HR = 0,75 (95% CI: 0,44; 1,29) odcięcia danych 25 czerwca 2012, okres obserwacji o medianie 10,5 miesiąca dla dabrafenibu i 9,9 miesiąca dla dakarbazyny), HR = 0,76 (95% CI: 0,48; 1,21), mediany OS wyniosły 18,2 miesiące u chorych leczonych dabrafenibem i 15,6 miesiące u pacjen-

tów otrzymujących dakarbazynę (mediana okresu obserwacji odpowiednio 15,2 i 12,7 miesiące, odcięcie danych w grudniu 2012 r.).

W badaniu przeprowadzono dodatkowe analizy z korektą uwzględniającą chorych zmieniających interwencję (*cross-over*), w których posłużono się metodą RPSFT (*Rank Preserving Structural Failure Time Models*) i metodą IPE (*Iterative Parameter Estimation*), dla każdej z nich przyjmując dwa warianty: że efekt leczenia utrzymuje się po jego zakończeniu aż do zgonu oraz z założeniem zaniku efektu leczenia po jego zakończeniu. Żadna z analiz nie zmieniła wnioskowania głównej analizy.

**Przeżycie bez progresji choroby (PFS).** W okresie obserwacji o medianie 4,9 miesiąca, przeżycie bez progresji choroby w ocenie badaczy było istotnie dłuższe w grupie dabrafenibu w porównaniu do dakarbazyny (5,1 miesiące vs 2,7 miesiące; HR = 0,30 [95% CI: 0,18; 0,51],  $p < 0,0001$ ). Obserwacja ta została potwierdzona w ocenie niezależnej: 6,7 vs 2,9 miesiąca; HR = 0,35 (95% CI: 0,20; 0,61). W dłuższym okresie obserwacji (odcięcie danych 25 czerwca 2012 r.) mediana PFS u pacjentów otrzymujących dabrafenib była istotnie statystycznie dłuższa niż u leczonych dakarbazyną, odpowiednio 6,9 i 2,7 miesiące, HR = 0,37 (95% CI: 0,24; 0,58).

Mediana PFS u chorych z grupy dakarbazyny otrzymujących po wystąpieniu progresji dabrafenib (*cross-over*) w doniesieniu Hauschild 2013 (w momencie odcięcia danych 18 grudnia 2012 r.) wyniosła 4,3 miesiące [wg ChPL Tafinlar 2013 – 4,4 miesiąca, odcięcie danych 25 czerwca 2012 r.).

**Odpowiedź na leczenie.** W ocenie niezależnej komisji (odcięcie danych 19 grudnia 2011 r.) prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi obiektywnej (ORR) było znamienne, blisko 8 razy wyższe w grupie dabrafenibu w porównaniu do dakarbazyny – 50% vs 6%, [redacted]

[redacted] U większości chorych stwierdzono wystąpienie odpowiedzi częściowej (PR). Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi na leczenie dabrafenibem w ocenie niezależnej wyniosła 6,3 (95% CI: 6,1; 6,3) tygodni, natomiast mediana czasu trwania odpowiedzi w tej grupie była równa 5,5 miesiąca. Wyniki te zostały potwierdzone w ocenie badaczy: [redacted]

[redacted], także w dłuższym okresie obserwacji: [redacted] (odcięcie danych 25 czerwca 2012 r.).

**Jakość życia.** W zakresie oceny ogólnego stanu zdrowia dabrafenib poprawiał wynik względem dakarbazyny w tygodniach 6. i 12, ale różnice nie osiągnęły progu istotności klinicznej i statystycznej. W obu punktach pomiarowych odnotowano istotną klinicznie poprawę w ocenie emocjonalnego funkcjonowania chorych leczonych dabrafenibem w porównaniu do dakarbazyny (odpowiednio o 11 i 15 punktów). Wykazano, że dabrafenib poprawia jakość codziennego życia pacjenta i ogólny stan zdrowia oraz zmniejsza nasilenie objawów. Poprawę w ocenie ogólnego stanu zdrowia oraz funkcjonowania i nasilenia objawów zaobserwowano również u chorych leczonych dakarbazyną, którzy po wystąpieniu progresji choroby zmienili terapię na dabrafenib.

#### Bezpieczeństwo

W badaniu nie zaobserwowano różnic w częstości występowania jakichkolwiek działań niepożądanych (AEs) i ciężkich (*Serious*) działań niepożądanych (SAEs), odpowiednio [redacted]

Istotnie częściej podczas leczenia dabrafenibem w porównaniu do terapii dakarbazyną obserwowano hiperkeratozy (ogółem i 2. stopnia) oraz zespół/hiperkeratozy ręki lub stopy (ogółem), ból stawów, ból głowy oraz gorączkę. Obliczone ryzyko względne wyniosło [redacted] dla hiperkeratozy ogółem (dla tego AE o nasileniu 2. stopnia [redacted] dla zespołu ręka-stopa lub hiperkeratozy w tych miejscach, [redacted] dla bólu stawów, [redacted] dla bólu głowy i [redacted] dla gorączki ogółem (dla tego AE o nasileniu 2. stopnia [redacted]).

Z kolei do działań znamienne rzadziej występujących w trakcie stosowania dabrafenibu w odniesieniu do dakarbazyny należały (bez względu na sto-

pień ciężkości): nudności ([redacted]), wymioty ([redacted]), neutropenia ([redacted]), [redacted], [redacted], trombocytopenia ([redacted]) i leukopenia ([redacted]).

Działania niepożądane 3. lub 4. stopnia występowały rzadko.

W doniesieniu konferencyjnym *Hauschild 2013*, przedstawiającym najbardziej aktualne dane o bezpieczeństwie podano, że najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi w grupie dabrafenibu były: hiperkeratoza (39%), ból głowy (35%), bóle stawów (35%), gorączka (32%).

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w częstości modyfikacji i zakończenia leczenia spowodowanego działaniami niepożądanymi.

#### Dabrafenib – badania bez randomizacji

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono 5 badań bez randomizacji, bez grupy kontrolnej, przedstawiających informacje na temat skuteczności dabrafenibu w leczeniu przerzutowego czerniaka z mutacją V600 genu BRAF: *Anforth 2012*, *Falchook 2012*, *BREAK-2 (Ascierto 2013)*, *BREAK-MB (Long 2012)* oraz *Flaherty 2012*. Do badania *BREAK-MB* włączano chorych z bezobjawowymi przerzutami do mózgu (oceniało 2 kohorty: przerzuty do mózgu dotychczas nieleczone i progresja przerzutów po leczeniu). Podobnie w badaniach *Flaherty 2012* i *Falchook 2012* mogli uczestniczyć chorzy z przerzutami do mózgu (*Flaherty 2012* – z przerzutami stabilnymi po leczeniu [7% chorych], *Falchook 2012* – wyróżniono 2 grupy: bez przerzutów do mózgu oraz z bezobjawowymi, nieleczonymi przerzutami). W badaniu *BREAK-2* uwzględniono chorych bez wcześniejszych lub aktualnych przerzutów do mózgu. Z próby *Flaherty 2012* opisano jedynie grupę chorych stosujących dabrafenib w monoterapii. Dodatkowo do analizy bezpieczeństwa włączono próbę *Anforth 2012*, gdzie przedstawiono ocenę skórnych działań niepożądanych związanych z terapią dabrafenibem. W badaniach oceniano łącznie 405 chorych na czerniaka skóry.



## Skuteczność kliniczna

**Przeżycie całkowite.** W badaniu *Flaherty 2012* podano, że w momencie analizy mediana przeżycia (OS) nie została osiągnięta. Z kolei w próbie *BREAK-MB* wykazano, że mediana OS nie różniła się pomiędzy chorymi z progresją przerzutów do mózgu i pacjentami z nieleczonymi przerzutami do mózgu. Stwierdzono natomiast, że mediana przeżycia całkowitego jest dłuższa u pacjentów z mutacją V600E w porównaniu do chorych z mutacją V600K: 31,4-33,1 tygodnia vs 16,3-21,9 tygodnia. Znacznie dłuższą medianę zaobserwowano w populacji pacjentów bez wcześniejszych i aktualnych przerzutów do mózgu – w podgrupie pacjentów z mutacją V600E wyniosła 13,1 miesiąca, a w grupie chorych z mutacją V600K 12,9 miesiąca (badanie *BREAK-2*).

**Przeżycie w poszczególnych okresach obserwacji.** W przypadku pacjentów z bezobjawowymi przerzutami do mózgu oraz z mutacją V600E odnotowano, że po okresie średnio półrocznej terapii odsetek chorych pozostających przy życiu wynosił 61% i 100% (odpowiednio *BREAK-MB* i *Falchook 2012*). Znacznie mniejsze odsetki odnotowano w podgrupach chorych z mutacją V600K: 27% i 41%, odpowiednio chorzy z dotychczas nieleczonymi przerzutami do mózgu i pacjenci z progresją przerzutów do mózgu (*BREAK-MB*). 12-miesięczne przeżycie było większe u pacjentów bez przerzutów do mózgu niż u pacjentów z przerzutami do mózgu, odpowiednio 70% vs 20% (*Flaherty 2012* i *Falchook 2012*, u większości pacjentów stwierdzono mutację V600E). U chorych z dotychczas niewystępującymi przerzutami do mózgu 6-miesięczne przeżycie całkowite w podgrupie V600E wyniosło 74%, a w podgrupie V600K 73%, zaś 12-miesięczne odpowiednio 57% i 53% (*BREAK-2*).

**Przeżycie bez progresji choroby.** W badaniach *Falchook 2012* i *Flaherty 2012*, u pacjentów bez przerzutów do mózgu, mediana przeżycia bez progresji choroby była podobna, wynosiła odpowiednio 5,5 i 5,8 miesiąca. Podobnie wyniki (PFS = 6,3 miesiąca) obserwowano także w populacji chorych bez zarówno wcześniejszych, jak i aktualnych przerzutów do mózgu, w podgrupie z mutacją V600E genu BRAF (*BREAK-2*). Z kolei u pacjentów z bezobjawowymi przerzutami do mózgu mediana ta była nieco krótsza i wynosiła około 4 miesiące (*Falchook*

*2012*), z tym, że w podgrupie chorych bez dotychczasowego leczenia przerzutów do mózgu oraz z mutacją V600K była ona jeszcze mniejsza i wynosiła około 2 miesięcy (*BREAK-MB* i *Falchook 2012*).

Ponadto w badaniu *Falchook 2012* podano także, że w podgrupie pacjentów ze stopniem sprawności według ECOG = 0 oraz podgrupie z normalną aktywnością dehydrogenazy mleczanowej stwierdzono większą medianę PFS niż odpowiednio u pacjentów z 1-2. stopniem sprawności i chorych z podwyższoną aktywnością dehydrogenazy mleczanowej, odpowiednio: 7,4 vs 4,2 miesiąca i 7,8 vs 4,2 miesiąca.

**Przeżycie bez progresji choroby w poszczególnych okresach obserwacji.** W badaniu *Falchook 2012* odsetek pacjentów bez progresji choroby po 6 miesiącach obserwacji wynosił 47%. Z kolei w badaniu *Flaherty 2012* 12-miesięczne PFS wyniosło 9%.

**Odpowiedź na leczenie.** W populacji pacjentów bez przerzutów do mózgu, obiektywną odpowiedź na leczenie obserwowano u 54% i 69% chorych, odpowiednio w badaniu *Falchook 2012* i *Flaherty 2012*. W próbie *Flaherty 2012* podano, że najczęściej stwierdzano odpowiedź częściową (50%) lub chorobę stabilną (41%). U chorych z dotychczas niewystępującymi przerzutami do mózgu i mutacją V600E częstość odpowiedzi obiektywnej była podobna, jak u pacjentów bez przerzutów lub z przerzutami ustabilizowanymi i wynosiła 59%. W podgrupie pacjentów z mutacją V600E najczęstszym uzyskiwanym rodzajem odpowiedzi była odpowiedź częściowa (53%), zaś w podgrupie chorych z mutacją V600K choroba stabilna (44%). Odpowiedź całkowitą stwierdzono tylko w podgrupie chorych z mutacją V600E (u 7% pacjentów) (*BREAK-2*). Natomiast u chorych z przerzutami do mózgu odsetek pacjentów z ORR był niższy – w zależności od typu mutacji i wprowadzenia bądź braku wcześniejszej terapii przerzutów do mózgu wynosił od 27,8% do 37,8%; należy zaznaczyć, że w podgrupie pacjentów z mutacją V600K bez dotychczasowego leczenia w kierunku progresji do mózgu nie stwierdzono żadnego przypadku ORR (*BREAK-MB*).

*Czas trwania odpowiedzi na leczenie.* W badaniach *Flaherty 2012* i *Falchook 2012*, w przypadku chorych bez przerzutów do mózgu, mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie była podobna i wynosiła odpowiednio 5,6 (95% CI: 4,5; 7,4) i 6,2 (95% CI: 4,2; 7,7) miesiąca. W badaniu *BREAK-2*, uwzględniającym chorych bez wcześniejszych, jak i aktualnych przerzutów do mózgu, mediana ta także była zbliżona do powyższych prób i ponadto podobna w podgrupie chorych z mutacją V600E i podgrupie pacjentów z mutacją V600K, odpowiednio 5,2 vs 5,3 miesiąca.

*Wskaźnik kontroli choroby.* Nie zaobserwowano różnic w częstości uzyskiwania kontroli choroby między chorymi z progresją przerzutów do mózgu pomimo leczenia a pacjentami z dotychczas nieleczonymi takimi przerzutami – odnotowano natomiast, że w obrębie tych podgrup wskaźnik kontroli choroby jest wyższy w przypadku mutacji V600E niż w przypadku mutacji V600K, odpowiednio 83,1% vs 50,0% i 79,7% vs 46,7% (*BREAK-MB*). Podobne wyniki obserwowano także w badaniu *BREAK-2*, uwzględniającym chorych bez wcześniejszych i aktualnych przerzutów do mózgu, w podgrupie mutacji V600E 75%, a w podgrupie mutacji V600K 56%. Najwyższy wskaźnik kontroli choroby zaobserwowano w badaniu *Flaherty 2012* – wynosił on 94%.

*Wewnątrzczaszkowa odpowiedź na leczenie.* W badaniu *BREAK-MB* wykazano, że w podgrupie pacjentów z mutacją V600E odsetek chorych z odpowiedzią obiektywną był wyższy u pacjentów z nieleczonymi dotychczas przerzutami do mózgu niż u chorych z progresją tych przerzutów, odpowiednio 39,2% vs 30,8% – odmiennie było w przypadku mutacji V600K, odpowiednio 6,7% vs 22,2%.

Natomiast kontrolę choroby, bez względu na typ mutacji (V600E lub V600K), częściej uzyskiwano u chorych z progresją przerzutów do mózgu, odpowiednio 89,2% vs 81,1% i 50,0% vs 33,3%.

Całkowitą wewnątrzczaszkową odpowiedź na leczenie zaobserwowano jedynie u pacjentów z mutacją V600E z nieleczonymi przerzutami do mózgu. Odpowiedź częściowa w większości wyróżnionych podgrup występowała u około 22-36% chorych, wyjątek stanowi podgrupa pacjentów z wcześniej

nieleczonymi przerzutami do mózgu i mutacją V600K, gdzie odsetek ten wynosił 7%.

Progresja choroby wystąpiła u 13% i 17% odpowiednio w podgrupie pacjentów z progresją przerzutów do mózgu i podgrupie pacjentów z przerzutami do mózgu dotychczas nieleczonymi – jednak w obu podgrupach była częstsza u pacjentów z mutacją V600K.

*Czas trwania wewnątrzczaszkowej obiektywnej odpowiedzi na leczenie.* U chorych z progresją przerzutów do mózgu po wcześniejszym leczeniu mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie, bez względu na typ mutacji (V600E lub V600K), była większa niż u pacjentów z nieleczonymi przerzutami, odpowiednio 28,1 vs 20,1 tygodnia i 16,6 vs 12,4 tygodnia.

### Bezpieczeństwo

Ogółem działania niepożądane występowały u 82-100% chorych (odpowiednio chorych z i bez przerzutów do mózgu) (*Flaherty 2012*, *BREAK-2*, *BREAK-MB*).

Ciężkie (*serious*) działania niepożądane raportowano u 30% chorych z przerzutami do mózgu. W tej samej populacji ciężkie działania niepożądane, związane z prowadzonym leczeniem (3. lub 4. stopnia) obserwowano u 22% pacjentów (*BREAK-MB*). W populacji chorych bez przerzutów do mózgu (*BREAK-2*) ciężkie (*serious*) działania niepożądane stwierdzono u podobnego odsetka chorych, co wśród pacjentów z takimi przerzutami (27%). Do najczęstszych należały: rak podstawnokomórkowy (4%) i rak kolczystokomórkowy skóry (9%).

W populacji chorych z przerzutami do mózgu najczęstszymi AEs były gorączka i zmęczenie, odpowiednio 9% i 6%. Spośród skórnych AEs najczęstszymi w tej grupie pacjentów były: rak kolczystokomórkowy skóry (6%) oraz hiperkeratoza (9%) (*BREAK-MB*).

W obrębie chorych bez przerzutów do mózgu lub z ustabilizowanymi przerzutami do mózgu najczęstszymi AEs również były zmęczenie i gorączka (odpowiednio 40% i 26%). W przypadku skórnych AEs u największego odsetka chorych raportowano wysypkę (36%) i łysienie (34%), a w dalszej kolejno-

ści także hiperkeratozę (30%) oraz raka kolczysto-komórkowego (19%) (Flaherty 2012).

Z kolei w populacji pacjentów bez zarówno wcześniejszych, jak i aktualnych przerzutów do mózgu, najczęściej odnotowywano ból stawów (33%) i gorączkę (24%). W przypadku oceny niepożądanych działań skórnych najczęściej stwierdzano hiperkeratozę (27%) (BREAK-2).

Najszybciej pojawiającym się skutecznym działaniem niepożądanym było zrogowacenie brodawkowate (mediana wynosiła 58,5-81,5 dni) oraz choroba Grovera (mediana 79 dni). Najpóźniej stwierdzano wystąpienia raka kolczystokomórkowego skóry – mediana 113 dni (Anforth 2012).

#### Dabrafenib vs wemurafenib – porównanie pośrednie

Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących dabrafenib wobec wemurafenibu w populacji dorosłych chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem skóry z mutacją V600 genu BRAF, przeprowadzono porównanie pośrednie poprzez wspólny komparator – dakarbazynę. W porównaniu uwzględniono 2 próby kliniczne z randomizacją – BREAK-3 (dabrafenib vs dakarbazyna) i BRIM-3 (wemurafenib vs dakarbazyna). Próba BRIM-3 została przeprowadzona bez zaślepienia, włączono do niej 675 chorych (główna publikacja Chapman 2011, w doniesieniach konferencyjnych odnaleziono uaktualnione wyniki dotyczące przeżycia z dłuższego okresu obserwacji: Hauschild 2011, Chapman 2012; w publikacji Mackiewicz 2012 zaprezentowano dodatkowe dane z konferencji ASCO, a doniesienie Chapman 2011a zawiera dodatkowe informacje dla analizy wstępnej).

Badania włączone do porównania pośredniego charakteryzowały się zbliżoną metodyką i oceniały wyjściowo podobną populację.

#### Skuteczność kliniczna

**Przeżycie całkowite (OS).** Wyniki porównania pośredniego zarówno dla analiz z prostym cenzorowaniem chorych zmieniających interwencję (dakarbazynę na dabrafenib w BREAK-3 lub wemurafenib w BRIM-3) – cross-over, jak i dla analiz wyko-

rzystujących zaawansowane modele statystyczne nie wykazały istotnych statystycznie różnic pomiędzy skutecznością dabrafenibu a wemurafenibu w wydłużaniu przeżycia całkowitego. Wnioski te zostały potwierdzone w analizie uwzględniającej dopasowanie ze względu na cross-over, a także korektę względem różnych okresów obserwacji.

#### Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS).

W porównaniu pośrednim nie wykazano istotnej statystycznie różnicy we wpływie na wydłużenie PFS u chorych leczonych dabrafenibem w porównaniu do wemurafenibu, [redacted] dla pierwszego odcięcia oraz [redacted] dla wyników z dłuższego okresu obserwacji.

**Odpowiedź obiektywna (ORR).** Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy dabrafenibem a wemurafenibem we wpływie na uzyskanie obiektywnej odpowiedzi na leczenie, [redacted]

#### Bezpieczeństwo

Ryzyko jakiegokolwiek działań niepożądanych nie różniło się istotnie pomiędzy dabrafenibem i wemurafenibem: [redacted]

W ramieniu dabrafenibu w porównaniu do wemurafenibu wykazano istotne statystycznie niższe ryzyko SAEs i AEs, odpowiednio [redacted]

[redacted]. W przypadku analizy częstości poszczególnych działań niepożądanych dla większości z nich nie wykazano istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami. Jedyne znamienne różnice stwierdzono dla ryzyka wystąpienia nudności (w tym o 2. stopniu nasilenia), wymiotów i reakcji nadwrażliwości na światło, które było niższe u chorych leczonych dabrafenibem w porównaniu do wemurafenibu.

#### Wnioski

**D**abrafenib (Tafinlar®), doustny inhibitor kinazy serynowo-treoninowej BRAF, jest istotnie skuteczniejszy klinicznie od standardowej chemioterapii (dakarbazyna) w leczeniu nieoperacyjnego lub przerzutowego czerniaka z mutacją V600 genu BRAF. We wiarygodnym badaniu klinicznym z ran-

domizacją wykazano znamienne wydłużenie przeżycia bez progresji choroby, zwiększanie prawdopodobieństwa odpowiedzi na leczenie, a także poprawę jakości życia chorych. Obserwacja odnośnie przeżycia całkowitego nie została zakończona. Profil bezpieczeństwa dabrafenibu jest akceptowalny i zgodny z przewidywaniami. Większość raportowanych działań niepożądanych ma nasilenie łagodne do umiarkowanego i nie wymaga przerwania leczenia, a jedynie modyfikacji jego dawkowania. Najpowszechniej raportuje się skórne działania niepożądane, gorączkę, zmęczenie, ból stawów i ból głowy.

W porównaniu pośrednim dabrafenibu z wemurafenibem u dorosłych chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem z mutacją V600 genu BRAF, nie wykazano znamienych różnic w skuteczności obu leków we wpływie na przeżycie cał-

kowite, przeżycie bez progresji choroby oraz odpowiedź obiektywną na leczenie. Istotne różnice stwierdzono w ocenie profilu bezpieczeństwa obu leków. Stosowanie dabrafenibu wiąże się z mniejszym ryzykiem wystąpienia ciężkich (*Serious*) działań niepożądanych, a także prowadzących do zakończenia leczenia. Istotnie mniejsze jest również ryzyko wystąpienia reakcji nadwrażliwości na światło, nudności i wymiotów. Należy jednak uwzględnić niższą wiarygodność takiej oceny porównawczej.

## Wykaz skrótów

<b>AES</b>	działania niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i> )
<b>AF</b>	współczynnik przyspieszenia wykorzystywany w analizach przeżycia (z ang. <i>Acceleration Factor</i> )
<b>AFT</b>	modele AFT, to modele statystyczne z przeskalowanym czasem przeżycia (z ang. <i>Accelerated Failure Time Models</i> )
<b>ALT</b>	aminotransferaza alaninowa (z ang. <i>Alanine Transaminase, Alanine Aminotransferase</i> )
<b>ANC</b>	całkowita liczba neutrofilów (z ang. <i>Absolute Neutrophil Count</i> )
<b>AOTM</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>AST</b>	aminotransferaza asparaginianowa (z ang. <i>Aspartate Transaminase, Aspartate Aminotransferase</i> )
<b>bd.</b>	brak danych
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i> )
<b>CR</b>	odpowiedź całkowita (z ang. <i>Complete Response</i> )
<b>DoR</b>	czas trwania odpowiedzi (z ang. <i>Duration of Response</i> )
<b>ECOG</b>	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i> )
<b>ERG</b>	<i>Evidence Review Group</i>
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food and Drug Administration</i> )
<b>GGN</b>	górną granicę normy
<b>GIST</b>	nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego, nowotwory stromalne (z ang. <i>Gastrointestinal Stromal Tumors</i> )
<b>Hb</b>	hemoglobina
<b>HR</b>	hazard względny (z ang. <i>Hazard Ratio</i> )
<b>INR</b>	międzynarodowy współczynnik znormalizowany (z ang. <i>International Normalized Ratio</i> )
<b>IPE</b>	metoda statystyczna (z ang. <i>Iterative Parameter Estimation</i> )
<b>IS</b>	istotne statystycznie
<b>ITT</b>	analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Intention-to-treat</i> )
<b>MD</b>	średnia różnica (z ang. <i>Mean Difference</i> )
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
<b>NNH</b>	liczba pacjentów, których leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (z ang. <i>Number Needed to Harm</i> )
<b>NNT</b>	liczba pacjentów, których leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (z ang. <i>Number Needed to Treat</i> )
<b>NS</b>	nieistotne statystycznie
<b>ORR</b>	odsetek chorych uzyskujących odpowiedź obiektywną (z ang. <i>Overall Response Rate</i> )
<b>OS</b>	czas przeżycia całkowitego (z ang. <i>Overall Survival</i> )
<b>OUN</b>	ośrodkowy układ nerwowy
<b>PD</b>	progresja choroby (z ang. <i>Progressive Disease</i> )
<b>PFS</b>	czas przeżycia wolny od progresji choroby (z ang. <i>Progression Free Survival</i> )

<b>PICO</b>	schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcomes</i> )
<b>PLT</b>	trombocyty, płytki krwi (z ang. <i>Platelets</i> )
<b>PR</b>	odpowiedź częściowa (z ang. <i>Partial Response</i> )
<b>PT</b>	czas protrombinowy (z ang. <i>Prothrombin Time</i> )
<b>PTT</b>	czas częściowej tromboplastyny (z ang. <i>Partial Thromboplastin Time</i> )
<b>QoL</b>	jakość życia (z ang. <i>Quality of Life</i> )
<b>RB</b>	korzyść względna (z ang. <i>Relative Benefit</i> )
<b>RECIST</b>	<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>
<b>RPSFTM</b>	metoda statystyczna (z ang. <i>Rank Preserving Structural Failure Time</i> )
<b>RR</b>	ryzyko względne (z ang. <i>Relative Risk</i> )
<b>SAEs</b>	ciężkie działania niepożądane (z ang. <i>Serious Adverse Events</i> )
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (z ang. <i>Standard Deviation</i> )
<b>SE</b>	błąd standardowy (z ang. <i>Standard Error</i> )
<b>StD</b>	choroba stabilna (z ang. <i>Stable Disease</i> )
<b>TRAEs</b>	działania niepożądane związane z leczeniem (z ang. <i>Treatment-Related Adverse Events</i> )
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i> )
<b>WMD</b>	średnia ważona różnica (z ang. <i>Weighted Mean Difference</i> )

# Analiza kliniczna

Rozdział

I

## 1.1. Cel opracowania

Celem niniejszej analizy jest ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa dabrafenibu (Tafinlar®) stosowanego w monoterapii u pacjentów z zaawansowanym (nieoperacyjnym, w stadium zaawansowania III) lub przerzutowym (w stadium zaawansowania IV) czerniakiem z mutacją BRAF V600.

## 1.2. Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami Evidence Based Medicine (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto na aktualnych wytycznych Oceny Technologii Medycznych wersja 2.1, stanowiących załącznik do zarządzenia nr 1/2010 Prezesa AOTM z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej (AOTM 2010), a także Rozporządzeniu Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (MZ 02/04/2012) oraz na wytycznych przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, wersja 5.1.0 (Higgins 2011).

Charakterystyki każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, przedstawiono nie tylko w poszczególnych rozdziałach, ale i w załączniku w postaci sumarycznej.

### 1.2.1. Wyszukiwanie danych źródłowych

Wyszukiwanie oraz analiza streszczeń, tytułów, a następnie pełnych tekstów publikacji pod kątem spełniania kryteriów włączenia do analizy przeprowadzone zostały przez dwie niezależnie pracujące osoby (MR, KP) w oparciu o szczegółowy protokół. W razie wystąpienia niezgodności, rozwiązywano je z udziałem trzeciego badacza (M.K.) do uzyskania konsensusu.

#### 1.2.1.1. Źródła danych pierwotnych

Zgodnie z wytycznymi AOTM, stosując poniżej opisane strategie, przeszukano następujące bazy informacji medycznych:

- MEDLINE przez PubMed,
- EmBase przez Elsevier,
- The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL).



Korzystano także z bibliografii odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Nawiązano kontakt z producentem ocenianego leku celem identyfikacji nieopublikowanych badań, dokonano przeglądu rejestrów badań klinicznych (*National Institutes of Health – ClinicalTrials.gov; Food and Drug Administration – Center for Drug Evaluation and Research*).

Przeszukiwano także doniesienia konferencyjne następujących towarzystw naukowych (do 7 października 2013):

- *Congress of the Society for Melanoma Research* – lata 2011-2012;
- *Annual meeting of the Association for Molecular Pathology* – lata 2011-2012;
- *Annual meeting of the American Association for Clinical Oncology* – lata 2011-2013;
- *Biennial congress of the European Association for Cancer Research* – 2012 rok;
- *European Multidisciplinary Cancer Congress* – 2011 rok;
- *Annual meeting of the American Association for Cancer Research* – lata 2011-2013;
- *Annual Scientific Meeting of the Australasian College of Dermatologists* – lata 2011-2013;
- *Annual Scientific Meeting of the Clinical Oncological Society of Australia* – lata 2011-2012;
- *Congress of the European Society for Medical Oncology* – 2013 rok;
- *Congress of the European Association of Dermato-oncology* – 2011 rok;
- *Congress of the European Association of Dermato-oncology, World Melanoma Congress, Interdisciplinary Melanoma/Skin Cancer Meeting* i *European Post-Chicago Melanoma Meeting* – 2013 rok.

#### **1.2.1.2. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych**

Strategię wyszukiwania opracowano w procesie iteracyjnym, uwzględniając liczbę trafień oraz czułość i swoistość wyszukiwania, analizując w tym celu m.in. wyniki i piśmiennictwo odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Deskryptory i słowa kluczowe służyły do zawężenia obszaru wyszukiwania, czyli otrzymania jak najbardziej odpowiedniego zakresu odpowiedzi. Nie definiowano w strategii wyszukiwania poszukiwanych punktów końcowych, a zatem objęła ona wszystkie potencjalne efekty leczenia i działania niepożądane.

Strategia objęła wyszukiwaniem wszystkie rodzaje badań dotyczących ocenianej technologii medycznej, tj. wtórne i pierwotne, w tym zarówno badania z randomizacją, jak i próby kliniczne obserwacyjne, w tym bez grupy kontrolnej, pragmatyczne i opisy rejestrów (celem poszerzenia oceny skuteczności i bezpieczeństwa). W strategii wyszukiwania nie zastosowano ograniczeń czasowych i językowych.

W tabelach poniżej przedstawiono strategie wyszukiwania implementowane w poszczególnych bazach informacji medycznych obejmujących pierwotne badania kliniczne oraz wtórne opracowania. Liczbę trafień w przypadku poszczególnej kwerendy przedstawiono w załączniku do niniejszego raportu (rozdział 3.6. ).

*Tabela 1. Strategia wyszukiwania pierwotnych i wtórnych badań klinicznych dotyczących dabrafenibu w bazie MEDLINE przez PubMed.*

Nr	Kwerendy
1	[REDACTED]
2	[REDACTED]
3	[REDACTED]
4	[REDACTED]
5	[REDACTED]
6	[REDACTED]
7	[REDACTED]

*Tabela 2. Strategia wyszukiwania pierwotnych i wtórnych badań klinicznych dotyczących dabrafenibu w bazie Embase przez Elsevier.*

Nr	Kwerendy
1	[REDACTED]
2	[REDACTED]
3	[REDACTED]
4	[REDACTED]
5	[REDACTED]
6	[REDACTED]
7	[REDACTED]

*Tabela 3. Strategia wyszukiwania pierwotnych i wtórnych badań klinicznych dotyczących dabrafenibu w bazie Cochrane.*

Nr	Kwerendy
1	[REDACTED]
2	[REDACTED]

Nr	Kwerendy
3	[REDACTED]
4	[REDACTED]
5	[REDACTED]
6	[REDACTED]
7	[REDACTED]

Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących dabrafenib ze zdefiniowanym, refundowanym komparatorem – wemurafenib (por. Rozdz. 1.4. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych) wykonano dodatkowy przegląd systematyczny celem oceny możliwości wykonania pośredniego przez wspólny komparator – dakarbazyna, zdefiniowany na podstawie dostępnych badań z randomizacją dla dabrafenibu. Poniżej przedstawiono strategię wyszukiwania skonstruowaną w celu odnalezienia badań klinicznych z randomizacją oceniających skuteczność kliniczną oraz bezpieczeństwo wemurafenibu.

*Tabela 4. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych dotyczących wemurafenibu w bazie MEDLINE przez PubMed.*

Nr	Kwerendy
1	[REDACTED]
2	[REDACTED]
3	[REDACTED]
4	[REDACTED]
5	[REDACTED]
6	[REDACTED]
7	[REDACTED]
8	[REDACTED]
9	[REDACTED]
10	[REDACTED]
11	[REDACTED]
12	[REDACTED]

Nr	Kwerendy
13	[REDACTED]
14	[REDACTED]

Tabela 5. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych dotyczących wemurafenibu w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy
1	[REDACTED]
2	[REDACTED]
3	[REDACTED]
4	[REDACTED]
5	[REDACTED]
6	[REDACTED]
7	[REDACTED]
8	[REDACTED]
9	[REDACTED]
10	[REDACTED]
11	[REDACTED]
12	[REDACTED]
13	[REDACTED]
14	[REDACTED]

Tabela 6. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych dotyczących wemurafenibu w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy
1	[REDACTED]
2	[REDACTED]
3	[REDACTED]
4	[REDACTED]
5	[REDACTED]

Nr	Kwerendy
6	[REDACTED]
7	[REDACTED]
8	[REDACTED]

Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem: do 24 lipca 2013 r. Aktualizacja wyszukiwania do 1 października 2013 r.

#### **1.2.1.1. Aktualizacja wyszukiwania**

Celem aktualizacji wyszukiwania po zakończeniu opisu głównej części raportu za pomocą przedstawionych powyżej kwerend wykonano ponowne wyszukiwanie w bazach informacji medycznych poszukując nowych publikacji (pierwotnych i wtórnych), które mogły pojawić się w okresie od przeprowadzenia poprzedniego wyszukiwania. Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem: do 1.10.2013 roku.

#### **1.2.1.2. Kryteria włączania i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych**

Szczegółową dyskusję dotyczącą populacji docelowej i zakres komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego ([REDACTED]). Stosownie do analizowanego pytania klinicznego zastosowano następujące kryteria selekcji publikacji w oparciu o schemat PICO:

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

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

### 1.2.1.3. Źródła danych wtórnych

W pierwszej kolejności przeprowadzono wyszukiwanie wiarygodnych opracowań wtórnych, tj. raportów HTA i przeglądów systematycznych. W tym celu przeszukano następujące bazy informacji medycznych zgodnie z wytycznymi AOTM:

- *Cochrane Library*,
  - *The Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews)*,
  - *Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews)*,
  - *Health Technology Assessment Database (Technology Assessments)*;
- *The Centre for Reviews and Dissemination (CRD)*,
  - *Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)*,
  - *NHS Economic Evaluation Database (NHS EED)*,

- *Health Technology Assessment (HTA) Database,*
- *Ongoing Reviews Database;*
- *Embase;*
- *MEDLINE przez Pubmed.*

#### **1.2.1.4. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych**

Główna strategia wyszukiwania (oraz aktualizacja) ze względu na brak ograniczeń w odniesieniu do rodzaju badania objęła również opracowania wtórne – przeglądy systematyczne i metaanalizy.

#### **1.2.1.5. Kryteria włączania i wykluczania opracowań wtórnych**

Do analizy włączano raporty HTA i przeglądy systematyczne dotyczące oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa dabrafenibu, pod warunkiem, że ich autorzy określili metodykę wyszukiwania (określenie pytania klinicznego, źródeł danych, strategii wyszukiwania, kryteriów włączenia i wykluczenia publikacji) oraz krytycznej oceny wyników oraz ich syntezy (*Cook 1997*). Opracowania spełniające te kryteria analizowano następnie, stosując wytyczne oceny przeglądów systematycznych QUOROM (*Moher 1999*).

#### **1.2.2. Ocena bezpieczeństwa**

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) i amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA). Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną. Celem poszerzenia tej oceny, analizowano także badania obserwacyjne oraz opisy rejestrów chorych i analiz postmarketin-  
gowych. Uwzględniono także dane z odnalezionych opracowań wtórnych.

#### **1.2.3. Analiza jakościowa i ilościowa wyników**

Ekstrakcję i analizę danych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa z badań klinicznych przeprowadzało niezależnie dwóch badaczy [REDACTED] za pomocą jednolitego formularza obejmującego informacje na temat populacji, interwencji i punktów końcowych. W przypadku niezgodności analityków starano się dojść do konsensusu z pomocą trzeciej osoby [REDACTED]. Wyniki prezentowano zgodnie z zaleceniami GRADE (*GRADE 2008*).

#### 1.2.4. Ocena wiarygodności źródeł danych

Analizy jakości metodologicznej poszczególnych badań dokonywało dwóch niezależnie pracujących badaczy, wątpliwości dyskutowano z udziałem trzeciej osoby do uzyskania konsensusu. We wnioskowaniu uwzględniono to, czy zastosowano poprawnie randomizację, zaślepienie i maskowanie próby oraz czy opisano utratę pacjentów z badania. Oceny dokonywano za pomocą jednolitych formularzy opartych na klasycznej skali Jadad (*Jadad 1996*). Wiarygodność badań bez randomizacji bez grupy kontrolnej oceniano za pomocą skali NICE (*NICE 2012a*), a badań z grupą kontrolną za pomocą skali NOS (*Wells 2012*). Obok oceny wiarygodności wewnętrznej analizowano także wiarygodność zewnętrzną. Wiarygodność danych następnie hierarchizowano zgodnie z wytycznymi AOTM (*AOTM 2010*).

#### 1.2.5. Analiza statystyczna

[Redacted content]



[Redacted text block consisting of 18 horizontal black bars]

### 1.3. Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

W wyniku zastosowanej strategii wyszukiwania (wyszukiwanie do 24 lipca 2013) uzyskano 495 trafień (Pubmed 77, Embase 413, Cochrane 5), w tym 54 duplikaty. Na podstawie analizy tytułów i streszczeń zidentyfikowano 292 opracowań wtórnych, spośród których 12 publikacji analizowano w pełnym tekście. Ostatecznie do analizy włączono 3 aktualne przeglądy systematyczne dotyczące dabrafenibu: *Anforth 2013*, *Culos 2013* i *Mackiewicz-Wysocka 2013*. Przyczyny wykluczenia pozostałych opracowań wtórnych analizowanych w postaci pełnych tekstów przedstawiono w załączniku (rozdział 3.5.).

Celem opracowań *Culos 2013* i *Mackiewicz-Wysocka 2013* było podsumowanie aktualnych danych dotyczących stosowania różnych leków u chorych z zaawansowanym lub przerzutowym czerniakiem (w pierwszej pracy skupiono się głównie na ocenie ipilimumabu i wemurafenibu, ale przedstawiono również dane na temat dabrafenibu), podczas gdy w badaniu *Anforth 2013* oceniano działania niepożądane w postaci reakcji skórnych u chorych otrzymujących inhibitory RAF (w tym dabrafenib). Autorzy przeglądów przedstawiali najważniejsze wyniki włączonych prób klinicznych w sposób opisowy, bez ilościowej syntezy danych.

Nie odleżono żadnych dodatkowych przeglądów systematycznych w wyniku aktualizacji wyszukiwania (do 1 października 2013 r.). W poniższych tabelach zamieszczono szczegółowy opis włączonych przeglądów systematycznych.

Tabela 7. Opis przeglądu systematycznego *Anforth 2013*.

Źródło	<i>Anforth 2013</i>
Źródło finansowania	nie sprecyzowano informacji na temat źródeł finansowania; autorzy przeglądu otrzymywali honoraria i granty badawcze lub byli w inny sposób związani z różnymi firmami farmaceutycznymi.
Metodyka	Przegląd systematyczny badań klinicznych.
Cel	Podsumowanie danych dotyczących toksyczności skórnej związanej ze stosowaniem inhibitorów RAF typu I i II, w szczególności sorafenibu, dabrafenibu i wemurafenibu.
Przeszukane bazy danych	PubMed; przeszukiwano również abstrakty doniesień konferencyjnych z ostatnich 5 lat oraz referencje odnalezionych publikacji.
Język	Wszystkie włączone publikacje były w języku angielskim.
Rodzaj badań	<b>Typ:</b> badania kliniczne I-III fazy <b>Populacja:</b> chorzy z przerzutowym czerniakiem, z mutacją genu BRAF <b>Interwencja:</b> inhibitory RAF typu I i II, w szczególności dabrafenib, wemurafenib i sorafenib; terapia dabrafenibem w skojarzeniu z trametynibem
Zakres wyszukiwania	do 25 lipca 2012 (przeszukiwanie abstraktów doniesień konferencyjnych obejmowało 5 wcześniejszych lat).

<b>Źródło</b>	<b>Anforth 2013</b>
<b>Punkty końcowe</b>	nie sprecyzowano; w sposób opisowy przedstawiono najważniejsze wyniki włączonych badań klinicznych
<b>Ocena wiarygodności</b>	nie sprecyzowano.
<b>Badania włączone</b>	<p><b>Badania RCT:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>dabrafenib vs dakarbazyna: <i>BREAK-3</i> (publikacja <i>Hauschild 2012</i> i doniesienie <i>Hauschild 2012a</i>);</li> <li>wemurafenib vs dakarbazyna: <i>BRIM-3</i> (publikacja <i>Chapman 2011</i>)</li> </ul> <p><b>Badania bez randomizacji:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>dabrafenib: <i>Anforth 2012</i>, <i>BREAK-MB<sup>A</sup></i> (publikacja <i>Long 2012</i>), <i>BREAK -2</i> (doniesienie <i>Trefzer 2012<sup>S</sup></i>) i <i>Falchook 2012<sup>SS</sup></i>;</li> </ul> <p>W przeglądzie włączono również badania bez randomizacji oceniające wemurafenib; w niniejszym raporcie strategia wyszukiwania obejmowała wyłącznie próby RCT dotyczące tego leku, celem określenia możliwości wykonania porównania pośredniego monoterapii dabrafenibu z wemurafenibem. Pozostałe badania kliniczne opisane w przeglądzie dotyczyły interwencji innych niż oceniania w raporcie, dlatego nie przedstawiono danych na ich temat.</p> <p>Przedstawiono dane osobno dla dabrafenibu i wemurafenibu (wyłącznie z badania RCT <i>BRIM-3</i>); nie uwzględniono danych łącznie dla obu leków</p>
<b>Wyniki</b>	<p><b>Bezpieczeństwo:</b></p> <p>Ogółem w próbach klinicznych I-III fazy u 6-11% chorych z przerzutowym czerniakiem, z mutacją genu BRAF, leczonych dabrafenibem wystąpił wysoko zróżnicowany kolczystokomórkowy rak skóry, a u 8-12% pacjentów odnotowano rogowacenie podeszwowe (<i>Falchook 2012</i>, <i>Hauschild 2012</i>, <i>Long 2012</i>, <i>Trefzer 2012</i>). W badaniu III fazy z randomizacją u chorych obserwowano zmiany skórne w postaci brodawczaka (prawdopodobnie rogowacenie brodawkowate), a u 3/187 pacjentów raportowano nowe przypadki pierwotnego czerniaka (<i>Hauschild 2012</i>, <i>Hauschild 2012a</i>); w dwóch badaniach u ocenianych pacjentów wystąpiła hiperkeratoza (<i>Hauschild 2012a</i>, <i>Long 2012</i>). W próbie prowadzonej w populacji australijskiej odnotowano 18 przypadków płaskonabłonkowego raka skóry u 8/43 (20%) chorych; czas do wystąpienia objawów tej zmiany skórnej wynosił 16 tygodni. Ponadto obserwowano rogowacenie brodawkowate (po czasie o medianie wynoszącej 11,6 tygodni) oraz chorobę Grovera, odpowiednio u nie więcej niż 49% i 27% pacjentów. U 20% chorych raportowano utratę (<i>hair loss</i>) lub znaczącą utratę włosów (<i>alopecia</i>), a u 17% podczas leczenia dabrafenibem wystąpiły zmiany struktury lub koloru włosów. Stwierdzano także przypadki zapalenia mieszków włosowych, zapalenia podskórnej tkanki tłuszczowej, torbieli naskórkowych oraz zmian trądzikopodobnych, jak i nowe przypadki znamion melanocytowych (<i>melanocytic naevi</i>) (<i>Anforth 2012</i>). Natomiast w badaniu <i>BRIM-3</i> u 8% pacjentów otrzymujących wemurafenib raportowano którąś z form utraty włosów, a u 12% wystąpiła nadwrażliwość na światło 2. lub 3. stopnia (w próbach klinicznych dotyczących dabrafenibu nie raportowano tego działania niepożądanego).</p> <p>Terapia z udziałem nowych inhibitorów RAF typu I, takich jak dabrafenib i wemurafenib, powoduje występowanie toksyczności w obrębie skóry. Reakcje skórne mają najczęściej 1. lub 2. stopień nasilenia i mogą być kontrolowane bez konieczności przerwania terapii lub modyfikacji dawkowania leków. Prawdopodobny jest związek między występowaniem płaskonabłonkowego raka skóry a stosowaniem inhibitorów RAF u chorych z czerniakiem, z genem BRAF typu dzikiego, dlatego zaleca się regularną obserwację wszystkich leczonych pacjentów w celu rozpoznania i usunięcia tego typu zmian nowotworowych. Konieczne są bardziej szczegółowe badania dermatologiczne i histopatologiczne, jak również międzynarodowy konsensus na temat klasyfikacji reakcji skórnych związanych ze stosowaniem inhibitorów RAF.</p>
<b>Wnioski</b>	

<sup>A</sup> opisano wyłącznie podgrupę chorych z nieleczonymi bezobjawowymi przerzutami w mózgu (nie uwzględniono podgrupy pacjentów z progresją przerzutów w mózgu pomimo wcześniejszego leczenia chirurgicznego);

<sup>S</sup> doniesienie konferencyjne przedstawiające częściowe wyniki badania *BREAK-2*; w niniejszym raporcie w wyniku aktualizacji wyszukiwania włączono publikację pełnotekstową *Ascierto 2013*;

<sup>SS</sup> opisano wyłącznie podgrupę chorych z czerniakiem (w badaniu włączano chorych z guzami litymi).

Tabela 8. Opis przeglądu systematycznego Culos 2013.

Źródło	Culos 2013
Źródło finansowania	nie sprecyzowano informacji na temat źródeł finansowania; jeden z autorów jest związany z firmami Celgene, Merck i Eisai.
Metodyka	Przegląd systematyczny badań klinicznych.
Cel	Podsumowanie danych dotyczących efektywności klinicznej ipilimumabu, wemurafenibu i leków eksperymentalnych w leczeniu III i IV stadium czerniaka, niepodlegającemu resekcji; opis aktualnych rekomendacji i wytycznych klinicznych w 1. linii leczenia czerniaka
Przeszukane bazy danych	Medline; przeszukiwano również abstrakty doniesień konferencyjnych i internetowe bazy danych firm farmaceutycznych (w odniesieniu do wemurafenibu), jak również referencje odnalezionych publikacji
Język	Wszystkie włączone publikacje były w języku angielskim.
Rodzaj badań	<b>Typ:</b> badania kliniczne z randomizacją i bez, włączające > 10 pełnoletnich chorych <b>Populacja:</b> chorzy z czerniakiem <b>Interwencja:</b> ipilimumab, wemurafenib, dabrafenib, trametynib
Zakres wyszukiwania	od 1970 do listopada 2012.
Punkty końcowe	nie sprecyzowano; w sposób opisowy przedstawiono najważniejsze wyniki włączonych badań klinicznych
Ocena wiarygodności	nie sprecyzowano.
Badania włączone	<p><b>badania RCT:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>dabrafenib vs dakarbazyna: <i>BREAK-3</i> (doniesienie <i>Hauschild 2012a</i>)</li> <li>wemurafenib vs dakarbazyna: <i>BRIM-3</i> (publikacja <i>Chapman 2011</i>, doniesienie przedstawiające uaktualnioną analizę przeżycia całkowitego (OS): <i>Chapman 2012</i>)</li> <li>dabrafenib + trametynib vs dabrafenib: <i>Flaherty 2012</i><sup>^</sup></li> </ul> <p>W przeglądzie włączono również badania bez randomizacji oceniające wemurafenib; w niniejszym raporcie strategia wyszukiwania obejmowała wyłącznie próby RCT dotyczące tego leku, celem określenia możliwości wykonania porównania pośredniego monoterapii dabrafenibu z wemurafenibem. Pozostałe badania kliniczne opisane w przeglądzie dotyczyły interwencji innych niż oceniania w raporcie, dlatego nie przedstawiono danych na ich temat.</p> <p><b>Skuteczność kliniczna:</b></p> <p><b>dabrafenib:</b></p> <p>W badaniu <i>BREAK-3</i> mediana przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) wynosiła 5,1 miesiąca u chorych leczonych dabrafenibem i 2,7 miesiąca u pacjentów otrzymujących dakarbazynę, HR = 0,30; odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie w ocenie badacza wynosi odpowiednio 53% i 19% (<i>BREAK-3</i>). W próbie <i>Flaherty 2012</i> mediana PFS wynosiła 5,8 miesiąca, a odpowiedź obiektywna na monoterapię dabrafenibem wystąpiła u 54% pacjentów.</p> <p><b>wemurafenib:</b></p> <p>W momencie analizy wstępnej (data odcięcia danych grudzień 2010) mediana PFS wynosiła 3,8 i 2,3 miesiąca odpowiednio u chorych otrzymujących wemurafenib lub dakarbazynę. Odsetek chorych uzyskujących 6-miesięczne przeżycie wynosił 84% (95% CI: 78%; 89%) w grupie wemurafenibu i 64% (95% CI: 56%; 73%) w grupie kontrolnej. Odpowiedź obiektywna w ocenie badacza wystąpiła odpowiednio u 48% i 5% pacjentów w analizowanych grupach (<i>Chapman 2011</i>). Po dłuższym okresie obserwacji (<i>Chapman 2012</i>) mediana OS wynosiła 13,2 (95% CI: 12,0; 15,0) miesiąca w przypadku monoterapii wemurafenibem i 9,6 (95% CI: 7,9; 11,8) podczas monoterapii dakarbazyną.</p> <p><b>Bezpieczeństwo</b></p> <p>Profil bezpieczeństwa monoterapii dabrafenibem był zbliżony do monoterapii wemurafenibem, z wyjątkiem większej częstości występowania hiperkeratozy w przypadku stosowania pierwszego z leków (odpowiednio u 37% vs 6% chorych); natomiast częstość występowania płaskonabłonkowe-</p>
Wyniki	

<b>Źródło</b>	<b>Culos 2013</b>
<b>Wnioski</b>	<p>go raka skóry była mniejsza w trakcie leczenia dabrafenibem w porównaniu z wemurafenibem (odpowiednio 6% vs 12%) (<i>BREAK-3</i>, <i>BRIM-3</i>). Ponadto w trakcie stosowania wemurafenibu u 21% pacjentów wystąpił ból stawów, a u 18% raportowano wysypkę; u 38% i 16% chorych odpowiednio w grupie wemurafenibu i dakarbazyny konieczna była redukcja dawki leków z powodu działań niepożądanych (<i>BRIM-3</i>). Natomiast w badaniu <i>Flaherty 2012</i> u 19% pacjentów otrzymujących monoterapię dabrafenibem wystąpiły reakcje skórne (takie jak płaskonabłonkowy rak skóry).</p> <p>Dabrafenib jest nowym lekiem stosowanym w terapii chorych z niepodlegającym resekcji stadium III lub IV czerniaka. Podobnie jak wemurafenib, lek ten należy do grupy inhibitorów BRAF. Wyniki badania z randomizacją, III fazy, potwierdzają większą skuteczność kliniczną dabrafenibu w porównaniu z dakarbazyną z dakarbazyną w poprawie przeżycia wolnego od progresji choroby i częstości występowania odpowiedzi na leczenie. W trakcie terapii tym lekiem u chorych często obserwuje się działania niepożądane w postaci reakcji skórnych.</p>

<sup>^</sup> badanie opisano jako jednoramienną próbą bez randomizacji; uwzględniono jedynie dane dotyczące grupy z monoterapią dabrafenibem (w drugiej grupie stosowano interwencję niezgodną z ocenianą w niniejszym raporcie: dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem).

Tabela 9. Opis przeglądu systematycznego Mackiewicz-Wysocka 2013.

<b>Źródło</b>	<b>Mackiewicz-Wysocka 2013</b>
<b>Źródło finansowania</b>	Badanie nie było finansowane ze środków zewnętrznych; jeden z autorów był związany z firmami Bristol Myers Squibb i Roche, a pozostali nie zgłosili konfliktu interesów
<b>Metodyka</b>	Przegląd systematyczny badań klinicznych.
<b>Cel</b>	Podsumowanie danych dotyczących efektywności klinicznej nowych leków celowanych molekularnie podawanych w ramach terapii paliatywnej u chorych przerzutowym czerniakiem.
<b>Przeszukane bazy danych</b>	PubMed, Embase; przeszukiwano również abstrakty doniesień konferencyjnych ASCO, ESMO i AACR.
<b>Język</b>	nie sprecyzowano.
<b>Rodzaj badań</b>	<p><b>Typ:</b> badania kliniczne II lub III fazy oceniające nowe leki immunomodulujące lub inhibitory kinazy.</p> <p><b>Populacja:</b> chorzy z przerzutowym czerniakiem.</p> <p><b>Interwencja:</b> dabrafenib, wemurafenib, ipilimumab, tremelimumab, trametynib, interleukina-2 w wysokich dawkach, dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem, przeciwciała skierowane przeciwko receptorom PD-1 i PD-L1.</p>
<b>Zakres wyszukiwania</b>	nie sprecyzowano.
<b>Punkty końcowe</b>	nie sprecyzowano; w sposób opisowy przedstawiono najważniejsze wyniki włączonych badań klinicznych.
<b>Ocena wiarygodności</b>	nie sprecyzowano.
<b>Badania włączone</b>	<p><b>Badania RCT:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>dabrafenib vs dakarbazyna: <i>BREAK-3</i> (publikacja <i>Hauschild 2012</i>)</li> <li>wemurafenib vs dakarbazyna: <i>BRIM-3</i> (publikacja <i>Chapman 2011</i>, doniesienie przedstawiające uaktualnioną analizę przeżycia całkowitego (OS): <i>Chapman 2012</i>)</li> </ul> <p><b>Badania bez randomizacji:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>dabrafenib: <i>BREAK-MB</i> (doniesienie <i>Kirkwood 2012</i><sup>^</sup>)</li> </ul> <p>W przeglądzie włączono również badania bez randomizacji oceniające wemurafenib; w niniejszym raporcie strategia wyszukiwania obejmowała wyłącznie próby RCT dotyczące tego leku, celem określenia możliwości wykonania porównania pośredniego monoterapii dabrafenibu z wemurafenibem. Pozostałe badania kliniczne opisane w przeglądzie dotyczyły interwencji innych niż oceniana w raporcie, dlatego nie przedstawiono danych na ich temat.</p>

<b>Źródło</b>	<b>Mackiewicz-Wysocka 2013</b>
<b>Wyniki</b>	<p><b>Skuteczność kliniczna:</b></p> <p><b>dabrafenib</b></p> <p>U chorych z przerzutowym czerniakiem, z mutacją genu BRAF, stosowanie monoterapii dabrafenibem w porównaniu z dakarbazyną, prowadziło do istotnej statystycznie poprawy mediany przeżycia wolnego od progresji choroby, odpowiednio 5,1 vs 2,7 miesiąca, HR = 0,30 (95% CI: 0,18; 0,51) oraz zwiększenia częstości występowania odpowiedzi obiektywnej, odpowiednio 50% vs 7% (<i>BREAK-3</i>). Odpowiedź obiektywną na leczenie na podstawie zmian wielkości guza w mózgu (<i>intracranial response</i>) odnotowano u 31% i 39% chorych odpowiednio z leczonymi i nieleczonymi przerzutami w mózgu, z mutacją V600E genu BRAF, a kontrolę choroby (<i>intracranial Disease control</i>) odpowiednio u 89% i 81% pacjentów. W przypadku mutacji V600K genu BRAF odpowiedź obiektywna wystąpiła u 22% chorych z leczonymi przerzutami w mózgu i u 7% chorych z przerzutami nieleczonymi, natomiast kontrolę choroby uzyskano odpowiednio u 50% i 33% pacjentów (<i>BREAK-MB</i>).</p> <p><b>wemurafenib</b></p> <p>Monoterapia wemurafenibem w porównaniu z dakarbazyną prowadziła do istotnej statystycznie poprawy mediany OS, wynoszącej odpowiednio 13,2 vs 9,6 miesiąca, HR = 0,62 (95% CI: 0,49; 0,77), a odsetek chorych z 12-miesięcznym przeżyciem wynosił odpowiednio 55% i 43%. Mediana PFS wynosiła 5,3 miesiąca w grupie wemurafenibu i 1,6 miesiąca w grupie dakarbazyny, HR = 0,26 (95% CI: 0,20; 0,33). Odpowiedź na leczenie wystąpiła odpowiednio u 48% i 5% pacjentów otrzymujących powyższe leki, <math>p &lt; 0,001</math> (<i>Chapman 2012</i>).</p> <p><b>Bezpieczeństwo:</b></p> <p>W przypadku dabrafenibu najczęstszymi toksycznymi działaniami niepożądanymi związanymi z leczeniem były reakcje skórne. U mniej niż 10% chorych wystąpił rak płaskonabłonkowy/rogowiak kolczystokomórkowy, brodawczak skóry i zespół ręka-stopa <math>\geq 2</math>. stopnia nasilenia. Rzadko obserwowano nadwrażliwość na światło. W badaniu <i>BRIM-3</i> (<i>Chapman 2011</i>) monoterapia wemurafenibem była dobrze tolerowana; najczęstszymi działaniami niepożądanymi były reakcje skórne, ból stawów i zmęczenie. Odsetek chorych, u których wystąpiły nabłonkowe zmiany skórne wydawał się być niższy w przypadku dabrafenibu niż wemurafenibu.</p>
<b>Wnioski</b>	<p>Pojawienie się nowych leków ukierunkowanych molekularnie doprowadziło do istotnego postępu w terapii paliatywnej chorych z przerzutowym czerniakiem.</p>

<sup>^</sup> w raporcie włączono publikację pełnotekstową Long 2012.

W odnalezionych badaniach wtórnych ocena dabrafenibu nie była głównym celem, ale we wszystkich uwzględniono badanie z randomizacją oceniające monoterapię tym lekiem w porównaniu z dakarbazyną u chorych z przerzutowym czerniakiem (z nieleczonymi bezobjawowymi lub leczonymi wcześniej przerzutami do mózgu), z mutacją genu BRAF, uwzględnione w głównej części niniejszego raportu: *BREAK-3*, opisane w publikacji Hauschild 2012 (w przeglądach Anforth 2013, Mackiewicz-Wysocka 2013) oraz w doniesieniu Hauschild 2012a (w opracowaniu Culos 2013 i dodatkowo w Anforth 2013). Ponadto w przeglądzie Culos 2013 włączono badanie RCT porównujące terapię dabrafenibem w skojarzeniu z trametynibem z monoterapią dabrafenibem: Flaherty 2012 – w odniesieniu do tej próby uwzględniono jedynie grupę monoterapii dabrafenibem i opisano ją w rozdziale dotyczącym badań obserwacyjnych bez randomizacji i grupy kontrolnej. Autorzy raportu włączyli cztery inne jednoramienne próby bez randomizacji: *BREAK-MB* (publikacja Long 2012), *BREAK-2* (publikacja Ascierto 2013), Anforth 2012 i Falchook 2012, które znalazły się w przeglądzie Anforth 2013. Próbę *BREAK-MB* (doniesienie Kirkwood 2012) opisano także w opracowaniu Mackiewicz-Wysocka 2013). W przypadku wemurafenibu we wszystkich opisywanych przeglądach systematycznych włączano próbę RCT,

w której monoterapię tym lekiem porównywano z monoterapią dakarbazyną: *BRIM-3* (opisaną w publikacji *Chapman 2011* i doniesieniach *Hauschild 2011*, *Chapman 2011a* oraz *Chapman 2012*).

W przeglądach *Culos 2013* i *Mackiewicz-Wysocka 2013* na podstawie wyników badania klinicznego z randomizacją wnioskowano, że monoterapia dabrafenibem w porównaniu z dakarbazyną zmniejsza ryzyko wystąpienia progresji choroby i prowadzi do poprawy przeżycia wolnego od progresji u pacjentów z przerzutowym czerniakiem, z mutacją genu BRAF, mediany PFS wynosiły odpowiednio 5,1 i 2,7 miesiąca, HR = 0,30. Ponadto odsetek chorych z odpowiedzią obiektywną na leczenie był większy w grupie dabrafenibu w porównaniu do grupy kontrolnej, wynosił odpowiednio 50% i 7% (*Mackiewicz-Wysocka 2013*); podobny wyniki uzyskano w ocenie badacza, odpowiednio 53% i 19% (*Culos 2013*). Zbliżoną medianę PFS, wynoszącą 5,8 miesiąca, raportowano u chorych otrzymujących monoterapię dabrafenibem w próbie *Flaherty 2012*. Natomiast w badaniu bez randomizacji odsetek chorych uzyskujących odpowiedź obiektywną na terapię tym wynosił od 22% do 39% w zależności od rodzaju mutacji genu BRAF i statusu terapii przerzutów w mózgu, a kontrolę choroby uzyskano u 33-89% pacjentów (*Mackiewicz-Wysocka 2013*). Również stosowanie wemurafenibu w porównaniu z dakarbazyną w większym stopniu wpływało na poprawę przeżycia wolnego od progresji choroby, przy czym dodatkowy efekt tego leku obserwowano w lepszej poprawie przeżycia chorych. Odpowiedź obiektywną raportowano u 48% i 5% pacjentów otrzymujących odpowiednio monoterapię wemurafenibem lub dakarbazyną (różnica między grupami istotna statystycznie,  $p < 0,001$  w przeglądzie *Mackiewicz-Wysocka 2013*, autorzy przeglądu *Culos 2013* nie podali danych na ten temat).

W przypadku oceny bezpieczeństwa autorzy odnalezionych przeglądów systematycznych w większym stopniu skupiali się na porównaniu danych na ten temat pochodzących z prób dotyczących dabrafenibu i wemurafenibu. Ogółem w badaniach klinicznych stosowanie tych leków w monoterapii charakteryzowało się porównywalnym profilem bezpieczeństwa (*Culos 2013*). W trakcie monoterapii obydwojema inhibitorami BRAF typowymi działaniami niepożądanymi związanymi z leczeniem były reakcje skórne (o charakterze złośliwym i łagodnym); jednak najczęściej występowały one w 1. lub 2. stopniu nasilenia i mogły być kontrolowane bez konieczności przerwania leczenia lub zmiany dawkowania leków (*Anforth 2013*). Jedynie odsetek chorych z hiperkeratozą był większy podczas terapii dabrafenibem niż wemurafenibem, wynosił odpowiednio 37% i 6%. Natomiast w przypadku stosowania pierwszego leku rzadziej obserwowano zmiany nabłonkowe (*Mackiewicz-Wysocka 2013*) lub płaskonabłonkowego raka skóry (który wystąpił u 6% pacjentów w porównaniu do 12% chorych otrzymujących wemurafenib; *Culos 2013*). Ponadto w badaniach klinicznych I-III fazy u chorych w grupach dabrafenibu obserwowano między innymi rogowacenie brodawkowe (*verruca keratoses*) lub pode-

szwowe (*plantar hyperkeratosis*), chorobę Grovera i zmiany w obrębie mieszków włosowych (*Anforth 2013, Mackiewicz-Wysocka 2013*). W przypadku monoterapii wemurafenibem najczęstszymi działaniami niepożądanymi, oprócz reakcji skórnych, był ból stawów i zmęczenie (*Mackiewicz-Wysocka 2013*).



## 1.4. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

Wyszukiwanie badań pierwotnych przeprowadzono w celu identyfikacji prób klinicznych oceniających skuteczność oraz bezpieczeństwo dabrafenibu, u dorosłych chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem wykazujących mutację V600 genu BRAF.

W wyniku zastosowania podstawowej strategii wyszukiwania w uwzględnianych bazach informacji medycznych uzyskano łącznie [REDACTED] trafień (wyszukiwanie do 24 lipca 2013 r.), z czego [REDACTED] okazało się duplikatami. Pozostałe [REDACTED] rekordów oceniano na podstawie tytułów oraz streszczeń. Na tym etapie wyszukiwania wykluczono [REDACTED] publikacje przedstawione w języku innym niż uwzględnione w raporcie, a także [REDACTED] abstraktów konferencyjnych i [REDACTED] opracowania wtórne lub pogładowe (nie będące przeglądami systematycznymi spełniającymi kryteria włączenia do niniejszej analizy). W dalszej kolejności wykluczono [REDACTED] publikacje o nieodpowiedniej metodycie (nieodpowiedni rodzaj badania) oraz [REDACTED] publikacje gdzie zastosowano interwencję nie odpowiadającą przyjętym kryteriom włączenia. Pozostałe [REDACTED] publikacji analizowano w postaci pełnych tekstów.

Spośród [REDACTED] publikacji analizowanych w postaci pełnych tekstów, wykluczono [REDACTED] – przyczyną wykluczenia była nieprawidłowa interwencja [REDACTED], nieodpowiedni punkt końcowy [REDACTED] oraz nieodpowiedni rodzaj badania [REDACTED] i nieodpowiednia populacja [REDACTED]. Ostatecznie, do analizy pełnych tekstów włączono jedno badanie RCT – próbę *BREAK-3* (publikacja *Hauschild 2012*) w której porównano dabrafenib z dakarbazyną, oraz 4 badania bez randomizacji (publikacje *Anforth 2012*, *Falchook 2012*, *Flaherty 2012* oraz *Long 2012*).

Ponieważ w przeprowadzonym wyszukiwaniu nie odnaleziono żadnych badań oceniających dabrafenib w porównaniu do wybranego komparatora, wemurafenibu, wykonano dodatkowe wyszukiwane celowane na badania z randomizacją oceniające efektywność tego leku w założonej populacji, które umożliwiłyby wykonanie porównania pośredniego pomiędzy dabrafenibem i wemurafenibem przez wspólny komparator. W wyniku tego wyszukiwania uzyskano ogółem [REDACTED] [REDACTED] trafienia, z czego [REDACTED] stanowiły zduplikowane rekordy. Pozostałe [REDACTED] publikacji analizowano w postaci tytułów oraz streszczeń, wykluczając [REDACTED] publikację w języku innym niż uwzględniane, [REDACTED] abstraktów z doniesień konferencyjnych, [REDACTED] opracowania wtórne [REDACTED] badań o nieodpowiedniej metodycie oraz [REDACTED], w których zastosowano nieodpowiednią interwencję. Do analizy pełnych tekstów wybrano 1 publikację, i została ona włączona ostatecznie do analizy. Było to badanie

z randomizacją *BRIM-3* (opisane w publikacji *Chapman 2011*), w którym opisano ocenę skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa wemurafenibu w porównaniu do dakarbazyny.

Szczegółowe przyczyny wykluczeń publikacji analizowanych w postaci pełnych tekstów zamieszczono w załączniku do niniejszej analizy (rozdział 3.3. ). Proces wyszukiwania badań klinicznych dla dabrafenibu oraz wemurafenibu zobrazowano na wykresach poniżej (Wykres 1 i Wykres 2).

Przeprowadzono również dodatkowe wyszukiwanie doniesień konferencyjnych prezentujących dodatkowe lub uaktualnione dane dla analizowanych badań. W wyniku tego wyszukiwania zidentyfikowano 4 doniesienia dotyczące badania *BREAK-3*: *Grob 2012* (doniesienie opisujące analizę jakości życia chorych z próby *BRAEK-3*), *Hauschild 2012a* (dodatkowe dane dla analizy z głównej publikacji), *Hauschild 2013* (uaktualnione dane w dwóch kolejnych punktach odcięcia danych, 25 czerwca 2012 r. oraz 18 grudnia 2012 r.), *Latimer 2013* (dodatkowa analiza uwzględniająca korektę pod względem przechodzenia chorych do grupy dabrafenibu) oraz doniesienie *Hauschild 2012b*, w którym odnaleziono dodatkowe dane dotyczące oceny bezpieczeństwa oraz analizy w podgrupach wyróżnionych ze względu na wyjściową charakterystykę pacjentów. Zidentyfikowano również 3 doniesienia konferencyjne prezentujące nowe bądź zaktualizowane wyniki dla badania *BRIM-3*: *Chapman 2011a* (dodatkowe informacje w stosunku do głównej publikacji), *Chapman 2012* (uaktualnione wyniki z datą odcięcia danych listopad 2011 r.) oraz *Hauschild 2011* (uaktualnione wyniki z datą odcięcia danych marzec 2011 r.).

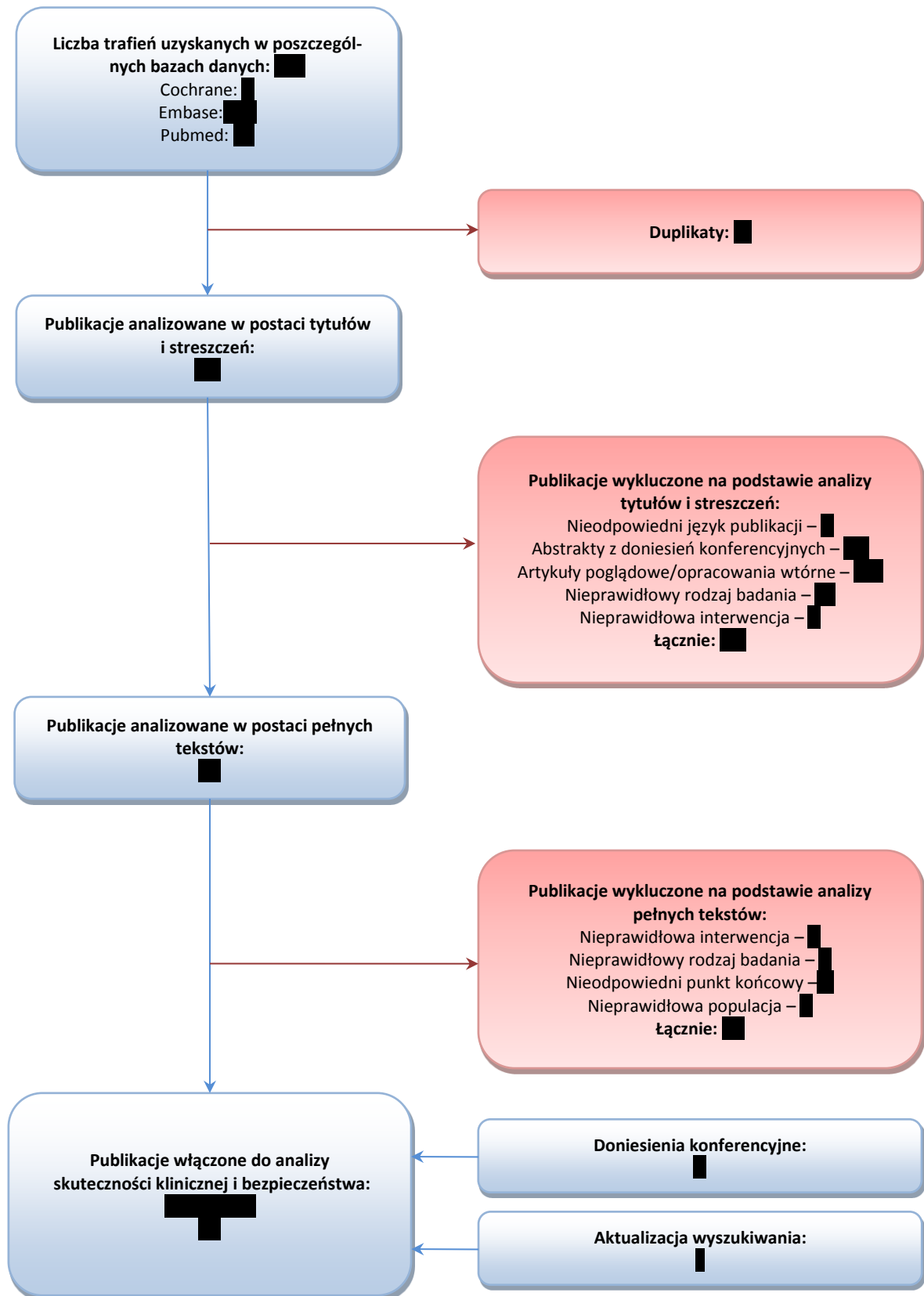
Oprócz wspomnianych materiałów odnaleziono (w wyniku analizy referencji odnalezionych publikacji lub szybkiego przeglądu w sieci Internet) również analizę weryfikacyjną NICE dotyczącą wniosku refundacyjnego wemurafenibu, w której przedstawiono wcześniej nie opublikowane dane dla wemurafenibu (*NICE 2012* i *NICE TA269 2012*) oraz publikację *Mackiewicz 2012*, gdzie przedstawiono podsumowanie wystąpień na konferencji ASCO (zamieszczono w niej aktualne dane dotyczące analizy OS w badaniu *BRIM-3*). Ponadto wykorzystano w analizie dostarczony przez wnioskodawcę kanadyjski raport HTA oceniający efektywność i koszt terapii dabrafenibem w opisywanym wskazaniu (*PAI 2013*), gdzie również zamieszczono wyniki oraz analizy wcześniej niepublikowane, dotyczące obu rozpatrywanych leków.

#### 1.4.1. Aktualizacja wyszukiwania

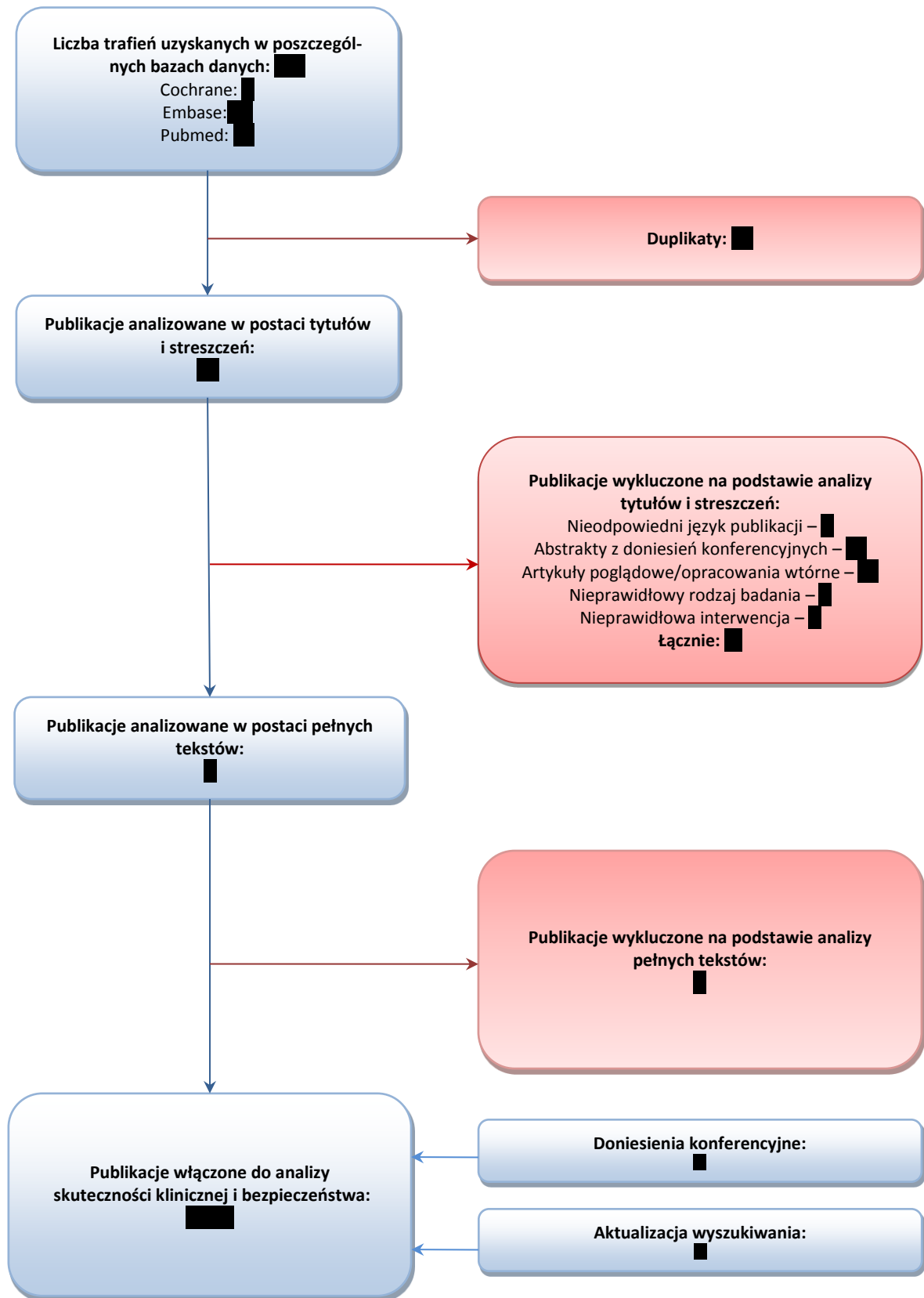
W celu aktualizacji raportu (po zakończeniu opisu głównej jego części), przeprowadzono dodatkowe wyszukiwanie w uwzględnianych bazach danych informacji medycznych, wykorzystując te same słowa kluczowe co w głównym wyszukiwaniu. Aktualizację wykonano do dnia 1 października 2013 roku

i w wyniku zastosowanej strategii wyszukiwania uzyskano łącznie [REDACTED]  
[REDACTED] nowych rekordów dla dabrafenibu oraz [REDACTED] dla  
wemurafenibu, które następnie analizowano w postaci tytułów oraz streszczeń. Na tym etapie wy-  
szukiwania dla dabrafenibu wykluczono łącznie [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED] publikacja (Ascierto 2013) prezentowała wyniki dla badania bez  
randomizacji *BREAK-2* i ostatecznie została uwzględniona w niniejszej analizie.

Wykres 1. Diagram opisujący proces wyszukiwania badań pierwotnych dla dabrafenibu.



Wykres 2. Diagram opisujący proces wyszukiwania badań pierwotnych dla wemurafenibu.



## 1.5. Dabrafenib vs dakarbazyna – porównanie bezpośrednie


### 1.5.1. Opis metodyki włączonych badań

Zidentyfikowano tylko jedno badanie z randomizacją, *BREAK-3* (opisane w publikacji *Hauschild 2012*), oceniające skuteczność oraz bezpieczeństwo dabrafenibu w porównaniu do dakarbazyny u chorych z przerzutowym czerniakiem, charakteryzujących się zmutowanym genem BRAF (mutacja V600E). Głównym celem tego badania była ocena wyższości (hipoteza *superiority*) dabrafenibu nad standardową chemioterapią prowadzoną z użyciem dakarbazyny w wydłużeniu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS).

Publikacja *Hauschild 2012* prezentowała analizę wykonaną w momencie odcięcia danych w dniu 19 grudnia 2011 roku. Odnaleziono również doniesienie konferencyjne *Hauschild 2013* przedstawiające uaktualnione wyniki w dwóch kolejnych punktach odcięcia danych – 25 czerwca 2012 r. oraz 18 grudnia 2012 r. Dodatkowo, zidentyfikowano doniesienie *Grob 2012* opisujące analizę jakości życia chorych z próby *BRAEK-3*, doniesienie *Hauschild 2012a* (bardziej szczegółowe informacje [przedziały ufności] dla wyników z głównej publikacji), doniesienie *Latimer 2013*, w którym przedstawiono dodatkową analizę, z korektą pod względem przechodzenia chorych z grupy dakarbazyny do grupy dabrafenibu (*cross-over*) oraz doniesienie *Hauschild 2012b*, w którym odnaleziono dodatkowe dane dotyczące oceny bezpieczeństwa oraz analizy w podgrupach wyróżnionych ze względu na wyjściową charakterystykę pacjentów.

W tabeli poniżej przedstawiono podsumowanie danych dotyczących metodyki zastosowanej w badaniu *BREAK-3* (Tabela 10).

Tabela 10. Charakterystyka metodyki badania RCT włączonego do oceny efektywności dabrafenibu (badanie *BREAK-3*).

Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTM/ punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
ocena wyższości ( <i>superiority</i> )		Mediana 4,9 miesiący (zakres: 0-9,9)	tak	187 vs 63 (dabrafenib vs dakarbazyna)	Ocena skuteczności – ITT, ocena bezpieczeństwa	70w 12 krajach <sup>^</sup>	GlaxoSmithKline

<sup>^</sup> Włochy, Francja, Kanada, Węgry, Hiszpania, Irlandia, USA, Rosja, Polska, Niemcy, Holandia, Australia.

Ponieważ *BREAK-3* było próbą oceniającą głównie przeżycie wolne od progresji choroby oraz przeżycie całkowite, nie założono z góry określonego okresu obserwacji i badanie prowadzono do momentu uzyskania określonej liczby zdarzeń (w tym przypadku po uzyskaniu 70% zgonów w uwzględnionej

populacji). W momencie odcięcia danych opisanych w głównej publikacji (19 grudnia 2011) mediana czasu przez jaki chorzy pozostawali w badaniu wyniosła ogółem 4,9 miesiący (zakres: 0-9,9). W kolejnej analizie, wykonanej z odcięciem danych w dniu 25 czerwca 2012 roku, mediana okresu obserwacji wyniosła 10,5 miesiący w grupie dabrafenibu (67% zdarzeń progresji lub zgonu) oraz 9,9 miesiący w grupie dakarbazyny; w momencie odcięcia danych 18 grudnia 2012 roku mediany te wyniosły odpowiednio 15,2 oraz 12,7 miesiący (Hauschild 2013). Badanie przeprowadzono w obrębie 70 ośrodków w 12 krajach, a sponsorem była firma GlaxoSmithKline.



Tabela 11. Wynik oceny jakości badania BREAK-3 według skali Jadad.

Poprawny sposób randomizacji	Opis randomizacji	Zaślepienie	Opis zaślepienia	Informacje o utracie pacjentów z badania
■	■	■	■	■

Badanie zostało opisane jako randomizowane i autorzy przedstawili opis wykorzystanej metody losowego podziału chorych – był to centralny, interaktywny komputerowy system sterowany głosem, automatycznie przydzielający chorych do danej grupy. Randomizację przeprowadzono do dwóch grup leczenia (dabrafenib vs dakarbazyna) w stosunku 3:1, co pozwoliło na dokładniejszą ocenę skuteczności oraz bezpieczeństwa dabrafenibu, z uwagi na małą zakładaną liczebność analizowanej grupy. W procesie randomizacji wprowadzono stratyfikację ze względu na stadium nowotworu: nieoperacyjny III stopnia lub stopnia IVM1a lub IVM1b w porównaniu do stopnia IVM1c. Autorzy dokładnie przedstawili przeptyw chorych w badaniu oraz podali informacje o utracie pacjentów z obserwacji – dane te zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 12. Przeptyw chorych w badaniu BREAK-3 (dane z publikacji Hauschild 2012; odcięcie danych do 19 grudnia 2011 r.).

	Dabrafenib	Dakarbazyna
<b>Rekrutacja (N = 733)</b>		
Wykluczeni ogółem (niepowodzenie skryningu)		483 <sup>#</sup> (66%*)

	Dabrafenib	Dakarbazyina
• Chorzy z BRAF typu dzikiego	265 (36%*)	
• Chorzy z mutacją V600K nie-uwzględnianą w badaniu	47 (6%*)	
• Chorzy z brakiem oceny genu BRAF	65 <sup>§</sup> (9%*)	
• Chorzy z odpowiednią mutacją (V600E) nie spełniający pozostałych kryteriów włączenia	112 (15%*)	
<b>Randomizacja (N = 250)</b>		
Chorzy poddani randomizacji (populacja ITT)	187	63
Chorzy otrzymujący leczenie (populacja oceny bezpieczeństwa)	187 <sup>&amp;</sup> (100%*)	59 <sup>^</sup> (94%*)
<b>Zakończenie leczenia (stan w momencie odcięcia danych 19 grudnia 2011)</b>		
Zakończenie leczenia ogółem	80/187 (43%*)	46 <sup>&amp;</sup> /63 (73%*)
Przyczyny zakończenia leczenia:	Progresja: 66/187 (35%*) Działania niepożądane: 5/187 (3%*) Decyzja badacza: 4/187 (2%*) Wycofanie zgody na udział: 5/187 (3%*)	Progresja i przejście na dabrafenib: 24/63 (38%*) Progresja i przejście na dabrafenib, a następnie zgon: 4/63 (6%*) Zgon: 5/63 (8%*) Wycofanie zgody na udział w badaniu po otrzymaniu dakarbazyiny: 1/63 (2%*) Utrata z obserwacji: 1/63 (2%*) Zakończenie leczenia i pozostanie pod obserwacją: 11 <sup>&amp;</sup> /63 (17%*)
Chorzy pozostający na leczeniu – data odcięcia danych: 19 grudnia 2011	107/187 (57%) [zgon: 21 (11%)]	14 <sup>†</sup> /63 (22%*) [zgon: 9 (14%)]
Data odcięcia danych: 25 czerwca 2012 ( <i>Hauschild 2013, Latimer 2013</i> )	zgon: 55 (29%)	zgon: 21 (33%)
Data odcięcia danych: 18 grudnia 2012 ( <i>Hauschild 2013</i> )	zgon: 78 (42%), Brak możliwości zmiany dabrafenibu na dakarbazyinę	zgon: 28 (44%), Zmiana dakarbazyiny na dabrafenib po wystąpieniu PD: 36/63 (57%)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> 4 osoby nie otrzymały dakarbazyiny: 1 została przydzielona do tej grupy w wyniku błędu randomizacji, 2 osoby wycofały zgodę na udział w badaniu po randomizacji, kolejna osoba została przydzielona do grupy dakarbazyiny, ale otrzymała pomyłkowo dabrafenib;

<sup>#</sup> liczebności nie sumują się do 483, gdyż u niektórych chorych wykonano kilka testów genetycznych;

<sup>§</sup> u 45 chorych liczba próbek była zbyt mała by określić genotyp, natomiast w 20 przypadkach wystąpiły problemy techniczne uniemożliwiające identyfikację mutacji;

<sup>&</sup> włączając pacjenta przydzielonego losowo do grupy dakarbazyiny, ale otrzymującego wyłącznie dabrafenib;

<sup>†</sup> w momencie odcięcia danych 14 chorych z grupy dakarbazyiny kontynuowało leczenie, 46 zakończyło terapię tym lekiem, a pozostali 3 pacjentów z tej grupy zakończyło leczenie i nie przeszło na dabrafenib (2 z powodu uzyskania CR, a 1 wycofał zgodę na udział).

Rekrutacji do badania poddano 733 chorych, z czego ostatecznie włączono 250. Zostali oni losowo przydzieleni do grup leczenia: 187 chorych do grupy dabrafenibu, 63 do grupy dakarbazyiny. Chorzy ci stanowili populację zgodną z zaplanowanym leczeniem (ITT), w której wykonywano ocenę skuteczności klinicznej. Z kolei populację uwzględnioną w ocenie bezpieczeństwa stanowili wszyscy chorzy



poddani randomizacji, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę analizowanego leku: 187 chorych w grupie dabrafenibu oraz 59 chorych w grupie kontrolnej.

W momencie odcięcia danych 19 grudnia 2011 roku, 107/187 (57%) chorych z grupy dabrafenibu oraz 14/63 (22%) chorych z grupy dakarbazyny wciąż otrzymywało leczenie; pozostali chorzy zakończyli leczenie. W grupie dabrafenibu najczęstszą przyczyną zakończenia terapii była progresja choroby (66/187 chorych, 35%), natomiast najczęstszą przyczyną przerwania leczenia dakarbazyną była progresja i w jej wyniku przejście na dabrafenib. Ogółem na terapię dabrafenibem przeszło 28 chorych (44%), z czego 4 (6%) chorych zmarło po zmianie terapii. Z obserwacji utracono tylko jedną osobę, w grupie otrzymującej dakarbazynę (2%, 1/63). W momencie odcięcia danych 18 grudnia 2012 roku 36/63 (57%) chorych z grupy dakarbazyny przeszło na leczenie dabrafenibem.

Badanie zaprojektowano w taki sposób, by przy 200 analizowanych chorych uzyskać 102 zdarzenia zgonu lub progresji choroby (wymagane do oceny PFS). Przy takiej liczbie zdarzeń moc statystyczna do wykazania hazardu względnego rzędu 0,33 (przy medianie PFS 6 miesięcy w grupie dabrafenibu oraz 2 miesięcy w grupie dakarbazyny), zakładając poziom istotności 0,02 dla jednostronnego testu log-rank, wyniosła 99,7%. Przeprowadzenie głównej analizy zaplanowano po wystąpieniu 102 zdarzeń progresji lub zgonu. W badaniu nie zakładano wykonania analizy wstępnej (ang. *interim analyses*). Założono natomiast wykonanie analiz we wstępnie określonych podgrupach chorych wyróżnionych na podstawie płci, wieku, wyjściowej aktywności dehydrogenazy mleczanowej, stopnia sprawności według ECOG, przerzutów do narządów wewnętrznych (obecne/brak) oraz liczby miejsc zmienionych nowotworowo (liczby przerzutów).

Głównym punktem końcowym badania była ocena przeżycia bez progresji choroby (PFS) w ocenie badaczy. Dodatkowymi punktami końcowymi ocenianymi w badaniu były: PFS w ocenie niezależnej komisji, przeżycie całkowite (OS), obiektywna odpowiedź na leczenie (ocena badaczy oraz niezależnej komisji), PFS po przejściu z dakarbazyny na dabrafenib, czas trwania odpowiedzi, jakość życia oraz ocena bezpieczeństwa. Definicje poszczególnych punktów końcowych przedstawiono w rozdziale opisującym skuteczność kliniczną ocenianego leczenia.

Ocenę PFS oraz OS wykonano przy wykorzystaniu estymatora Pike'a, zakładając 95% przedziały ufności dla dwustronnego testu.. Dla dodatkowych punktów końcowych również przyjęto 95% przedział ufności testu dwustronnego. Chorzy przechodzący z dakarbazyny na dabrafenib byli obserwowano w celu oceny odpowiedzi na leczenie, progresji choroby, przeżycia oraz dodatkowego leczenia przeciwnowotworowego.

## 1.5.2. Charakterystyka włączonej populacji

### 1.5.2.1. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Do badania *BREAK-3* włączono dorosłych chorych z histologicznie potwierdzonym, mierzalnym przerzutowym czerniakiem (stopień IV lub stopień III nieoperacyjny). Chorzy musieli mieć mutację V600E genu BRAF potwierdzoną przez centralnie wykonane badanie molekularne. Szczegółowe informacje na temat kryteriów włączenia oraz wykluczenia zastosowanych w badaniu *BREAK-3* zawiera Tabela 13.

Tabela 13. Kryteria selekcji chorych przyjęte w badaniu *BREAK-3*.

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Histologicznie potwierdzony, mierzalny przerzutowy czerniak (stadium IV lub nieresekcyjne stadium III)</li> <li>• Mutacja BRAF V600E potwierdzona przez centralnie wykonywane badanie molekularne</li> <li>• Brak wcześniejszego leczenia czerniaka zaawansowanego (nieoperacyjny guz) lub przerzutowego, z wyjątkiem IL-2, zabiegu chirurgicznego i radioterapii</li> <li>• Choroba mierzalna według kryteriów RECIST</li> <li>• Wiek <math>\geq 18</math> lat</li> <li>• Stopień sprawności wg ECOG 0 lub 1</li> <li>• Prawidłowa czynność wątroby, układu krwiotwórczego, nerek oraz serca, zdefiniowana: <ul style="list-style-type: none"> <li>– całkowita liczba neutrofilów <math>\geq 1,5 \times 10^9/l</math></li> <li>– liczba płytek krwi <math>\geq 100 \times 10^9/l</math></li> <li>– hemoglobina <math>\geq 9</math> g/dl</li> <li>– kreatynina w surowicy <math>\leq 1,5</math> mg/dl (jeśli <math>&gt; 1,5</math> mg/dl należy obliczyć klirens kreatyniny, który musi wynosić <math>&gt; 50</math> ml/min.)</li> <li>– aktywność AST i ALT <math>\leq 2,5 \times</math> GGN</li> <li>– bilirubina <math>\leq 1,5 \times</math> GGN</li> <li>– aktywność fosfatazy alkalicznej <math>\leq 2,5 \times</math> GGN (u chorych z przerzutami do wątroby <math>\leq 5 \times</math> GGN)</li> <li>– czas protrombinowy (PT) / międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR) i czas częściowej tromboloplastyny (PTT) <math>\leq 1,3 \times</math> GGN</li> <li>– frakcja wyrzutowa lewej komory <math>\geq</math> DGN</li> </ul> </li> <li>• Zdolność połknięcia tabletki</li> <li>• Ujemny wynik testu ciąży w czasie 14 dni przez rozpoczęciem leczenia u kobiet w wieku reprodukcyjnym</li> <li>• Kobiety i mężczyźni w wieku reprodukcyjnym zobowiązani są do stosowania powszechnie uznanych metod</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wcześniejsza terapia nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka (w tym inhibitorami BRAF lub MEK), z wyjątkiem terapii interleukiną 2</li> <li>• Inna choroba nowotworowa w ciągu 5 lat przed oceną, z wyjątkiem całkowicie wyciętego nie-czerniakowego nowotworu skóry lub skutecznie wyleczonego raka <i>in situ</i></li> <li>• Czerniak gałki ocznej lub pierwotny czerniak błony śluzowej</li> <li>• Aktualnie stosowana terapia przeciwnowotworowa (chemioterapia, radioterapia, immunoterapia, terapia biologiczna lub zabieg chirurgiczny) lub stosowanie w czasie 4 tygodni poprzedzających ocenę</li> <li>• Stosowanie leków będących w fazie badań w czasie 28 dni przed podaniem dabrafenibu lub okresu równego 5 okresom półtrwania leku</li> <li>• Aktualne stosowanie leków zabronionych lub przewidywanie konieczności ich użycia w trakcie badania</li> <li>• Zakażenie HIV w wywiadzie</li> <li>• Niedobór dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej (G6PD)</li> <li>• Przerzuty do centralnego układu nerwowego (uwzględniono chorych z przerzutami leczonymi chirurgicznie lub z zastosowaniem radioterapii stereotaktycznej, jeśli nie stwierdzono aktywnych przerzutów przez 3 miesiące po tych zabiegach i którzy zakończyli stosowanie kortykosteroidów ponad 3 miesiące wcześniej)</li> <li>• Zaburzenia pracy serca, definiowane jako: <ul style="list-style-type: none"> <li>– wartość skorygowanego odcinka QT <math>\geq 480</math> ms</li> <li>– ostre zespoły wieńcowe (w tym niestabilna dławica piersiowa), angioplastyka wieńcowa, założenie stentów w naczyniach krwionośnych, arytmia serca (z wy-</li> </ul> </li> </ul>

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
antykoncepcji w trakcie badania • Pisemna zgoda na udział w badaniu	jątkiem pochodzenia zatokowego ) w ciągu ostatnich 24 tygodni przed oceną – niewydolność serca klasy II, III lub IV wg klasyfikacji NYHA – nieprawidłowa morfologia zastawek serca ( $\geq 2$ . stopnia) udokumentowane przez echokardiogram (pacjenci z zaburzeniami 1. stopnia, tj. z łagodną niedomykalnością/zwężeniem, mogą być włączeni na badania; pacjenci z umiarkowanym zgrubieniem zastawek nie powinni być włączeni do badania – przerzuty do serca • Obecność aktywnych chorób przewodu pokarmowego lub inne warunki, które będą znacząco zakłócać wchłanianie leków • Obecność czynników psychologicznych, rodzinnych, socjologicznych lub geograficznych, które potencjalnie uniemożliwiłyby zgodność z protokołem lub harmonogramem okresu obserwacji • Nadużywanie alkoholu lub środków psychoaktywnych w czasie 6 miesięcy przed skryningiem • Kobiety w ciąży lub karmiące piersią

Poza wspomnianymi kryteriami dotyczącymi nowotworu oraz mutacji genu BRAF wymagano, by uwzględnieni chorzy charakteryzowali się dobrym stopniem sprawności, o czym miał świadczyć wynik oceny według skali ECOG wynoszący 0 lub 1 punktów. Ponadto włączeni chorzy musieli charakteryzować się prawidłową czynnością wątroby, układu krwiotwórczego, nerek oraz serca (zdefiniowaną za pomocą określonych wartości parametrów laboratoryjnych).

W badaniu nie dozwolono udziału chorych z przerzutami do centralnego układu nerwowego, z wyjątkiem chorych, u których obecne przerzuty skutecznie leczono (brak aktywnych przerzutów po 3 miesiącach od przeprowadzenia leczenia i zakończenie stosowania glikokortykosteroidów przynajmniej 3 miesiące wcześniej) przy pomocy zabiegu chirurgicznego lub radioterapii stereotaktycznej.

Z badania wykluczono chorych otrzymujących wcześniej terapię mającą na celu leczenie nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka, z wyjątkiem leczenia interleukiną 2, a także chorych po zabiegu chirurgicznym, radioterapii lub terapii immunologicznej wykonanymi w ciągu 4 tygodni poprzedzających ocenę możliwości włączenia do badania. W badaniu nie mogli uczestniczyć chorzy z inną chorobą nowotworową przebytą w ciągu 5 lat poprzedzających rekrutację, chorzy zakażeni wirusem HIV, a także pacjenci z niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej. Wykluczono również chorych z zaburzeniami pracy serca: cierpiących na ostre zespoły wieńcowe lub arytmie sercową, a także cho-

rych po angioplastyce wieńcowej lub założeniu stentów w naczyniach krwionośnych w ciągu ostatnich 24 tygodni przed oceną. Kolejnymi kryteriami wykluczenia były nieprawidłowości w morfologii zastawek serca w stopniu 2. lub wyższym, lub przerzuty do mięśnia sercowego, oraz wartość skorygowanego odcinka QT  $\geq$  480 ms.

Kobiety w ciąży i karmiące piersią nie mogły wziąć udziału w badaniu, a osoby w wieku reprodukcyjnym (obojsza płci) musiały zobowiązać się do stosowania powszechnie uznanych metod antykoncepcji.

### 1.5.2.2. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

Wyjściową charakterystykę chorych włączonych do badania *BREAK-3* przedstawiono w tabeli poniżej. Autorzy badania zaznaczyli, że wyodrębnione grupy leczenia były dobrze zbalansowane pod względem wieku, płci, rasy oraz statusu choroby przerzutowej.

Tabela 14. Charakterystyka wyjściowa chorych włączonych do badania *BREAK-3*.

Charakterystyka	Dabrafenib (N = 187)	Dakarbazyna (N = 63)
Mediana wieku (zakres)	53,0 (22-93)	50,0 (21-82)
Odsetek mężczyzn, n (%)	112 (60%)	37 (59%)
Stopień sprawności w skali ECOG, n (%)	0	124 (66%)
	$\geq$ 1	62 (33%)
	nieokreślony	1 (< 1%)
Status choroby przerzutowej, n (%)	M0	3 (5%)
	M1a	6 (3%)
	M1b	10 (16%)
	M1c	12 (19%)
Aktywność dehydrogenazy mleczanowej, n (%)	Podwyższona (> GGN)	124 (66%)
	Prawidłowa ( $\leq$ GGN)	67 (36%)
	nieokreślony	19 (30%)
Wcześniejsza terapia, n (%)	Brak	1 (2%)
	Immunoterapia	6 (3%)
	Radioterapia	15 (24%)
		10 (16%)

Charakterystyka	Dabrafenib (N = 187)	Dakarbazyna (N = 63)
Adjuwantowa terapia biologiczna (przeciwciała monoklonalne, szczepionki)	3 (2%)	3 (5%)
Chemioterapia adjuwantowa	1 (< 1%)	4 (6%)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Mediana wieku chorych uwzględnionych w próbie *BREAK-3* wyniosła 53 lata (zakres: 22-93) w grupie otrzymującej dabrafenib, oraz 50 lat (zakres: 21-82) w grupie otrzymującej dakarbazynę. Większość chorych w badaniu (około 60%) stanowili mężczyźni. Ponad 65% chorych biorących udział w próbie *BREAK-3* miało bardzo dobrą sprawność (ocena 0 punktów według skali ECOG), pozostali chorzy mieli dobrą sprawność (stopień 1 w skali ECOG), przy czym nieco więcej takich chorych odnotowano w grupie dabrafenibu (33% vs 25%). Najwięcej chorych, bo ponad 60%, miało chorobę przerzutową w stadium M1c, natomiast u około 3% chorych choroba znajdowała się w stadium M0. Około 34% chorych miało wyjściowo podwyższoną aktywność dehydrogenazy mleczanowej, natomiast u większości pacjentów była w normie. Tylko około 3% chorych nie otrzymywało żadnej wcześniejszej terapii, pozostali chorzy najczęściej otrzymywali immunoterapię (27%) bądź radioterapię (19%). Ogółem 6 (2%) chorych otrzymało adjuwantową terapię biologiczną, natomiast 5 (2%) – chemioterapię adjuwantową.

### 1.5.3. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

W badaniu *BREAK-3* interwencją stanowiło doustne podanie dabrafenibu, standardowo w dawce 150 mg dwa razy dziennie, natomiast kontrolnym leczeniem była terapia dakarbazyną podawaną standardowo w dawce 1000 mg/m<sup>2</sup> w dożylnym wlewie co 3 tygodnie. Podsumowanie zastosowanej interwencji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 15. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby w badaniu BREAK-3 – opis interwencji.

Dabrafenib	Dakarbazyna	Leczenie dodatkowe
<p><u>Dawkowanie:</u> 150 mg dwa razy dziennie doustnie</p> <p><u>Modyfikacja dawkowania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>przerwanie podawania do czasu ustąpienia AEs lub zmniejszenia ich nasilenia do 1. stopnia;</li> <li>leczenie wznawiano w ostatnio stosowanej dawce dla AEs 2. stopnia lub zredukowano o jeden poziom (redukcja pojedynczej dawki o 50 mg w przypadku standardowej dawki 150 mg [do 100 mg], następnie redukcja o 25 mg na każdy kolejny poziom) dla AEs 3. stopnia, chyba że były one uznane przez badacza za niezwiązane z lekiem</li> <li>całkowite zakończenie leczenia w przypadku wystąpienia AEs 4. stopnia związanych z leczeniem a chorego poddawano obserwacji i wprowadzano leczenie podtrzymujące; jeśli takie AE nie zostało uznane za związane z leczeniem (małe prawdopodobieństwo ponownego wystąpienia), wznawiano podawanie dabrafenibu w dawce mniejszej o jeden poziom</li> <li>w przypadku gorączki <math>\geq 3</math>. stopnia, lub dowolnego stopnia z objawami takimi jak sztywność (ang. <i>rigors</i>), odwodnienie, niedociśnienie, zawroty głowy lub osłabienie, leczenie przerywano aż do zmniejszenia się gorączki <math>&lt; 38^\circ</math> i ustąpienia objawów; lek następnie wznawiano w dawce mniejszej o jeden poziom</li> <li>w przypadku gorączki <math>\leq 2</math>. stopnia leczenie przerywano do czasu jej zmniejszenia <math>&lt; 38^\circ</math>, a następnie wznawiano w niezmienionej dawce</li> </ul>	<p><u>Dawkowanie:</u> 1000 mg/m<sup>2</sup> w dożylnym wlewie co 3 tygodnie</p> <p><u>Modyfikacja dawkowania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>przerwanie podawania w przypadku wystąpienia AEs 3. lub 4. stopnia związanych z leczeniem, aż do momentu zmniejszenia ich nasilenia do <math>\leq 1</math>. stopnia i następnie wznawiano podawanie leku w dawce zmniejszonej o 20%</li> <li>całkowite zakończenie gdy AEs nie zmniejszyły się <math>\leq 2</math>. stopnia w czasie 4 tygodni lub gdy po zmniejszeniu dawki wystąpiły hematologiczne AEs 4. stopnia</li> <li>po wystąpieniu progresji choroby możliwa zmiana terapii na dabrafenib</li> </ul>	<p><b>Dozwolone:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>różne produkty w zależności od potrzeby z każdej grupy leków, z wyjątkiem zabronionego leczenia</li> <li>miejscowe kortykosteroidy w leczeniu skórnych działań niepożądanych</li> </ul> <p><b>Zabronione:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>inne leki przeciwnowotworowe</li> <li>stosowanie eksperymentalnych terapii na 28 dni przed rozpoczęciem badania (lub w ciągu czasu wynoszącego 5 okresów półtrwania danego leku)</li> <li>leki przeciwretrowirusowe (w badaniu nie mogli brać udziału chorzy zakażeni wirusem HIV)</li> <li>produkty ziołowe (np. dziurawiec)</li> <li>leki będące silnymi inhibitorami lub aktywatorami enzymów CYP3A lub CYP2C8 oraz transporterów Pgp lub Bcrp (leki te mogą zmieniać stężenie dabrafenibu oraz jego biodostępność)</li> </ul>

Leczenie kontynuowano do momentu wystąpienia progresji choroby, zgonu, decyzji o zakończeniu leczenia lub wycofaniu chorego z badania. Chorzy z grupy dakarbazyny mogli przejść na terapię dabrafenibem po wystąpieniu progresji choroby potwierdzonej w niezależnej ocenie. Chorzy, którzy zakończyli leczenie dakarbazyną z powodu wystąpienia działań niepożądanych, wycofania zgody na udział w badaniu lub z powodu innego niż progresja choroby nie mogli przejść na leczenie dabrafenibem. W przypadku wystąpienia działań niepożądanych  $\geq 2$ . stopnia dawki leków zmniejszono wg ustalonych kryteriów (patrz Tabela 15).

W badaniu dozwolono dodatkowe leczenie w miarę potrzeby, pod warunkiem dokładnego opisu stosowanych procedur. Nie dozwolono użycia innych leków przeciwnowotworowych oraz stosowania eksperymentalnych terapii na 28 dni przed rozpoczęciem badania (lub w ciągu czasu wynoszącego 5 okresów półtrwania danego leku). Zabroniono również stosowania leków przeciwretrowirusowych

(w badaniu nie mogli brać udziału chorzy zakażeni wirusem HIV), produktów ziołowych (np. dziurawiec) oraz leków będących silnymi inhibitorami lub aktywatorami enzymów CYP3A lub CYP2C8 oraz transporterów Pgp lub Bcrp – leki te mogły zmieniać metabolizm stosowanych produktów, a w konsekwencji ich biodostępność oraz stężenie we krwi chorego.

#### 1.5.4. Skuteczność kliniczna

W badaniu *BREAK-3* ocenę skuteczności klinicznej wykonywano w obrębie klasycznej populacji ITT, czyli chorych poddanych randomizacji. W badaniu przedstawiono wyniki oceny OS wykonywanej przez badacza, a dla PFS i odpowiedzi na leczenie także wyniki analizy wykonanej przez niezależną komisję (IRC).

##### 1.5.4.1. Przeżycie całkowite (OS)

Przeżycie całkowite (OS, z ang. *Overall Survival*) zdefiniowano jako czas od momentu randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.

Chorzy z grupy dakarbazyny po wystąpieniu progresji choroby mogli zmienić interwencję i rozpocząć terapię dabrafenibem, co wpływa na wyniki dotyczące oceny przeżycia całkowitego. W doniesieniu konferencyjnym *Latimer 2013* wykonano dodatkową analizę z korektą uwzględniającą chorych przechodzących z terapii dakarbazyną na dabrafenib, metodą RPSFTM (z ang. *Rank Preserving Structural Failure Time Models*) i metodą IPE (z ang. *Iterative Parameter Estimation*). Autorzy wykonali dwa warianty analizy, z założeniem, że efekt leczenia utrzymuje się po jego zakończeniu aż do zgonu („*trt group*”) oraz z założeniem zaniku efektu leczenia po jego zakończeniu („*On trt - observed*”), metody te szerszej omówiono w rozdziale 1.8.4.

W tabeli poniżej zaprezentowano dostępne wyniki (Tabela 16).

Tabela 16. Przeżycie całkowite (OS); dabrafenib vs dakarbazyna; badanie *BREAK-3*.

Dopasowanie analizy pod względem chorych przechodzących z grupy kontrolnej na dabrafenib	Dabrafenib (N = 187)		Dakarbazyna (N = 63)		HR (95% CI)
	Mediana OS (95% CI) [miesiące]	Zgon, n (%)	Mediana OS (95% CI) [miesiące]	Zgon, n (%)	
<b>Data odcięcia danych: 19 grudnia 2011 r. (Hauschild 2012)*</b>					
Brak (proste cenzorowanie)	bd.	21 (11%)	bd.	9 (14%)	0,61 (0,25; 1,48); NS
<b>Data odcięcia danych: 25 czerwca 2012 r. (Hauschild 2013, Latimer 2013)**</b>					
Brak (proste cenzorowanie)	NR (NR; NR)	55 (29%)	NR (11,3; NR)	21 (33%)	0,75 (0,44; 1,29); NS

Dopasowanie analizy pod względem chorych przechodzących z grupy kontrolnej na dabrafenib	Dabrafenib (N = 187)		Dakarbazylna (N = 63)		HR (95% CI)
	Mediana OS (95% CI) [miesiące]	Zgon, n (%)	Mediana OS (95% CI) [miesiące]	Zgon, n (%)	
RPSFTM („trt group”)					0,52 (0,17; 1,61); NS
IPE („trt group”)					0,52 (0,18; 1,55); NS
RPSFTM („On trt - observed”)			bd.		0,57 (0,22; 1,50); NS
IPE („On trt - observed”)					0,60 (0,26; 1,41); NS
<b>Data odcięcia danych: 18 grudnia 2012 r. (Hauschild 2013)***</b>					
Brak (proste cenzorowanie)	18,2 (16,6; NR)	78 (42%)	15,6 (12,7; NR)	28 (44%)	0,76 (0,48; 1,21); NS
*	mediana okresu obserwacji 4,9 (zakres: 0-9,9) miesięcy;				
**	mediany okresu obserwacji wyniosły 10,5 i 9,9 miesięcy odpowiednio w grupie dabrafenibu i w grupie dakarbazylny;				
***	mediany okresu obserwacji wyniosły 15,2 i 12,7 miesięcy odpowiednio w grupie dabrafenibu i w grupie dakarbazylny;				
Trt group	korekta o chorych przechodzących z dakarbazylny przy założeniu, że efekt leczenia utrzymuje się po jego zakończeniu aż do zgonu;				
On trt - observed	korekta o chorych przechodzących z dakarbazylny przy założeniu, że efekt leczenia zanika po jego zakończeniu;				
NR	mediana nie osiągnięta (z ang. <i>Not Reached</i> );				
NS	nieistotne statystycznie.				

W momencie pierwszego odcięcia danych mediana okresu obserwacji wyniosła 4,9 miesięcy. W tym czasie stwierdzono 30 zgonów (21 [11%] w grupie dabrafenibu i 9 [14%] w grupie dakarbazylny), a mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta. W wyniku tej analizy nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy lekami we wpływie na przeżycie całkowite, HR = 0,61 (95% CI: 0,25; 1,48) (analiza bez uwzględnienia dopasowania ze względu na chorych przechodzących z terapii dakarbazylną na dabrafenib). Autorzy badania zaznaczyli, że w momencie publikacji obserwacja nie została jeszcze zakończona.

Również w dłuższym okresie obserwacji (odcięcie danych w czerwcu 2012, mediana 10,5 i 9,9 miesięcy odpowiednio w grupach dabrafenibu i dakarbazylny) mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta. Na tym etapie badania zmarło 55 (29%) chorych leczonych dabrafenibem i 21 (33%) pacjentów z grupy kontrolnej. Oszacowany hazard względny (analiza bez dopasowania) wskazywał na mniejsze ryzyko zgonu u pacjentów leczonych dabrafenibem w porównaniu do stosowania dakarbazylny, HR = 0,75 (95% CI: 0,44; 1,29), jednak wynik nie był istotny statystycznie. W analizie po odcięciu danych w grudniu 2012 uzyskano podobne wyniki, mediana OS w grupie dabrafenibu wyniosła 18,2 miesięcy w porównaniu do 15,6 miesięcy w grupie dakarbazylny. Jednak i w tym przypadku nie wykazano znamienych różnic pomiędzy grupami we wpływie na przeżycie całkowite, HR = 0,76 (95% CI: 0,48; 1,21).



Analiza z korektą uwzględniającą chorych przechodzących na dabrafenib (po wystąpieniu progresji choroby w trakcie terapii dakarbazyną) nie zmieniła wnioskowania głównej analizy. Oszacowany hazard względny wystąpienia zgonu (przy założeniu, że efekt leczenia utrzymuje się po jego zakończeniu aż do zgonu) wyniósł 0,52 zarówno w analizie metodą RPSFTM jak i IPE, obydwa wyniki były nieistotne statystycznie i różniły się tylko wielkością przedziału ufności. W analizie zakładającej zanik efektu leczenia po jego zakończeniu HR liczony metodą RPSFTM wyniósł 0,57 (95% CI: 0,22; 1,50), a metodą IPE HR = 0,60 (95% CI: 0,26; 1,41). Również w tym wypadku oszacowania nie wykazały znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

#### 1.5.4.2. Przeżycie bez progresji choroby (PFS)

Przeżycie bez progresji choroby (PFS, z ang. *Progression Free Survival*) było głównym punktem końcowym badania *BREAK-3*, zdefiniowano je jako czas od momentu randomizacji do pierwszej daty stwierdzającej progresję choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (ocena badaczy). U chorych włączonych w wyniku randomizacji do grupy dakarbazyny, którzy przeszli na terapię dabrafenibem oszacowano również drugi czas bez progresji choroby (PFS2), który oceniano od momentu zmiany leku na dabrafenib po wystąpieniu progresji choroby podczas terapii dakarbazyną, do momentu ponownego wystąpienia progresji choroby lub zgonu. Tabela 17 zawiera dane dotyczące analizy PFS; pogrubionym drukiem zaznaczono istotne statystycznie wyniki.

Tabela 17. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS); dabrafenib vs dakarbazyna; badanie *BREAK-3*.

Dabrafenib (N = 187)		Dakarbazyna (N = 63)		HR (95% CI)
Mediana PFS (95% CI) [miesiące]	Progresja lub zgon, n (%)	Mediana PFS (95% CI) [miesiące]	Progresja lub zgon, n (%)	
<b>Data odcięcia danych: 19 grudnia 2011 r., ocena badaczy (Hauschild 2012)*</b>				
5,1 (4,9; 6,9)	77 (41%+)^	2,7 (1,5; 3,2)	41 (65%+)^	<b>0,30 (0,18; 0,51); p &lt; 0,0001</b>
<b>Data odcięcia danych: 19 grudnia 2011 r., ocena niezależnej komisji (Hauschild 2012)*</b>				
6,7 (5,0; 6,9)	68 (36%)	2,9 (1,7; 4,9)	32 (51%)	<b>0,35 (0,20; 0,61); IS</b>
<b>Data odcięcia danych: 25 czerwca 2012 r., ocena badaczy (Hauschild 2013, Latimer 2013)**</b>				
6,9 (5,2; 9,0)	125† (67%)	2,7 (1,5; 3,2)	bd.	<b>0,37 (0,24; 0,58)‡; p &lt; 0,0001</b>

\* mediana okresu obserwacji 4,9 (zakres: 0-9,9) miesięcy;

\*\* mediany okresu obserwacji wyniosły 10,5 i 9,9 miesięcy odpowiednio w grupie dabrafenibu i w grupie dakarbazyny;

† obliczono na podstawie dostępnych danych;

‡ dane z doniesienia *Latimer 2013*, w doniesieniu *Hauschild 2013* wartość dla tego samego okresu obserwacji trochę różni się setnymi częściami przedziału ufności, różnice te mogą wynikać ze sposobu zaokrąglania wyników, wynosi 0,37 (95% CI: 0,23; 0,57);

^ dane z doniesienia *Hauschild 2012a*.

W okresie obserwacji o medianie 4,9 miesiący (analiza z odcięciem danych 19 grudnia 2011) odnotowano 118 zdarzeń progresji choroby lub zgonu, 77 (41%) w grupie dabrafenibu i 41 (65%) w grupie dakarbazyny. W ocenie przeprowadzonej przez badaczy, mediana PFS u chorych leczonych dabrafenibem wyniosła 5,1 miesiący a u pacjentów otrzymujących dakarbazynę była krótsza – 2,7 miesiący. Oszacowany hazard względny wystąpienia progresji choroby lub zgonu wskazywał na istotnie statystycznie zmniejszenie ryzyka takich zdarzeń u chorych leczonych dabrafenibem w porównaniu do stosowania dakarbazyny, HR = 0,30 (95% CI: 0,18; 0,51),  $p < 0,0001$ . Analiza wyników niezależnej komisji była podobna, mediana PFS również była większa u chorych z grupy dabrafenibu (6,7 vs 2,9 miesiący), a oszacowany hazard względny równy 0,35 (95% CI: 0,20; 0,61) był istotny statystycznie i potwierdzał wyniki poprzedniej analizy.

W dłuższym okresie obserwacji (analiza z odcięciem danych 25 czerwca 2012 r.) w grupie dabrafenibu u 67% chorych stwierdzono progresję choroby lub zgon. Mediana PFS u pacjentów otrzymujących ten lek była istotnie statystycznie dłuższa niż u chorych leczonych dakarbazyną, odpowiednio 6,9 i 2,7 miesiący, HR = 0,37 (95% CI: 0,24; 0,58).

W doniesieniu *Hauschild 2013* zaznaczono ponadto, że w momencie odcięcia danych 18 grudnia 2012 roku 36/63 (57%) chorych otrzymujących dakarbazynę przeszło na dabrafenib – mediana PFS2 u tych chorych wyniosła 4,3 (95% CI: 4,1; 6,1) miesiący [wg *ChPL Tafinlar 2013* – 4,4 miesiąca, odcięcie danych 25 czerwca 2012 r.].

#### 1.5.4.2.1. Przeżycie bez progresji choroby w określonych podgrupach badania BREAK-3

W badaniu *BREAK-3* (doniesienie *Hauschild 2012b*) przeprowadzono również analizę czasu przeżycia bez progresji choroby w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowych charakterystyk demograficznych pacjentów. Wyniki tej analizy zawiera Tabela 18.

Tabela 18. Przeżycie bez progresji choroby (PFS) w określonych podgrupach; dabrafenib vs dakarbazyna; badanie BREAK-3.

Podgrupa chorych		N	HR (95% CI)
<b>Analiza ogółem</b>	Wszyscy chorzy	250	<b>0,30 (0,18; 0,51); IS</b>
<b>Wiek</b>	< 65 lat	197	<b>0,31 (0,18; 0,55); IS</b>
	≥ 65 lat	53	0,34 (0,10; 1,14); NS
<b>Płeć</b>	Kobiety	101	<b>0,29 (0,13; 0,68); IS</b>

Podgrupa chorych		N	HR (95% CI)
	Mężczyźni	149	<b>0,30 (0,15; 0,58); IS</b>
Stopień sprawności wg ECOG	Stopień 0	168	<b>0,27 (0,14; 0,51); IS</b>
	Stopień ≥ 1	78	<b>0,38 (0,15; 0,93); IS</b>
Stadium choroby	III, IV (M1a+ M1b)	86	<b>0,26 (0,10; 0,68); IS</b>
	IV (M1c)	164	<b>0,32 (0,17; 0,60); IS</b>
Aktywność dehydrogenazy mleczanowej	W normie (≤ GGN)	156	<b>0,23 (0,12; 0,47); IS</b>
	Podwyższona (> GGN)	83	<b>0,36 (0,15; 0,86); IS</b>

IS istotne statystycznie;  
NS nieistotne statystycznie.

We wszystkich wyróżnionych podgrupach (z wyjątkiem podgrupy chorych powyżej 65 roku życia) wykazano istotne wydłużenie przeżycia wolnego od progresji choroby u pacjentów leczonych dabrafenibem w porównaniu do podawania dakarbazyny. Oszacowane przez autorów badania wartości hazardu względnego wynosiły od 0,23 do 0,38.

#### 1.5.4.3. Odpowiedź na leczenie

W badaniu *BREAK-3* oceniano odpowiedź chorych na leczenie. Wyróżniono odpowiedź obiektywną (ORR, z ang. *Overall Response Rate*), czyli odsetek chorych uzyskujących odpowiedź całkowitą (CR, z ang. *Complete Response*) lub częściową (PR, z ang. *Partial Response*). Oceniano również czas trwania odpowiedzi (DoR, z ang. *Duration of Response*) u pacjentów z ORR, od pierwszego momentu jej stwierdzenia do pierwszej udokumentowanej daty progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (również u chorych zmieniających interwencję). Ocena wykonywana przez niezależną komisję (IRC, z ang. *Independent Review Committee*) oraz przez badacza. Dodatkowe dane z dłuższego okresu obserwacji (25 czerwca 2012) odnaleziono w raporcie o leku dabrafenib firmy GlaxoSmithKline dostarczonym przez wnioskodawcę (*Dabrafenib Global Value Dossier*), dane te pochodzą z oceny przeprowadzonej przez badaczy. Wyniki te zebrano w tabeli poniżej (Tabela 19), pogrubioną czcionką zaznaczając statystycznie znamienne wyniki.

Tabela 19. Odpowiedź na leczenie; dabrafenib vs dakarbazyna; badanie *BREAK-3*.

Rodzaj odpowiedzi	Chorzy z określoną odpowiedzią, n (%)		RB (95% CI)*
	Dabrafenib (N = 187)	Dakarbazyna (N = 63)	
Data odciążenia danych: 19 grudnia 2011 r. ( <i>Hauschild 2012</i> ) <sup>^</sup>			
<b>ORR</b>	<b>ocena IRC</b>	<b>93 (50%)</b>	<b>4 (6%)</b>

Rodzaj odpowiedzi		Chorzy z określoną odpowiedzią, n (%)		RB (95% CI)*
		Dabrafenib (N = 187)	Dakarbazylna (N = 63)	
<b>ocena badacza</b>		<b>99 (53%)</b>	<b>12 (19%)</b>	
CR	ocena IRC	6 (3%)	1 (2%)	
	ocena badacza	6 (3%)	0 (0%)	
PR	ocena IRC	87 (47%)	3 (5%)	
	ocena badacza	93 (50%)	12 (19%)	
StD	ocena IRC	78 (42%)	30 (48%)	
	ocena badacza	75 (40%)	19 (30%)	
PD	ocena IRC	10 (5%)	23 (37%)	
	ocena badacza	8 (4%)	28 (44%)	
NE	ocena IRC	6 (3%)	6 (10%)	
	ocena badacza	4 (2%)	4 (6%)	
nie-CR/nie-PD	ocena IRC	0 (0%)	0 (0%)	
	ocena badacza	1 (< 1%)	0 (0%)	
<b>Data odcięcia danych: 25 czerwca 2012 r. (Dabrafenib Global Value Dossier)^{^^}</b>				
<b>ORR</b>	ocena badacza	<b>110 (59%)</b>	<b>15 (24%)</b>	
CR	ocena badacza	17 (9%)	4 (6%)	
PR	ocena badacza	93 (50%)	11 (17%)	
StD	ocena badacza	64 (34%)	16 (25%)	
PD	ocena badacza	8 (4%)	28 (44%)	
NE	ocena badacza	4 (2%)	4 (6%)	
nie-CR/nie-PD	ocena badacza	1 (< 1%)	0 (0%)	

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ mediana okresu obserwacji 4,9 (zakres: 0-9,9) miesięcy;

^^ mediany okresu obserwacji wyniosły 10,5 i 9,9 miesięcy odpowiednio w grupie dabrafenibu i w grupie dakarbazylny;

StD choroba stabilna (z ang. *Stable Disease*);

PD progresja choroby (z ang. *Progressive Disease*);

NE odpowiedź nie podlegająca ocenie (z ang. *Not Evaluable*).

W ocenie niezależnej komisji odpowiedź obiektywną stwierdzono u 50% chorych leczonych dabrafenibem i 6% pacjentów otrzymujących dakarbazynę. U większości pacjentów była to odpowiedź częściowa, odpowiedź całkowitą odnotowano u 6 (3%) chorych z grupy dabrafenibu i 1 (2%) pacjenta z grupy dakarbazyny. Oszacowane prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi obiektywnej na leczenie dabrafenibem było istotnie statystycznie większe niż podczas stosowania dakarbazyny, [REDACTED]. Lecząc 3 chorych na czerniaka dabrafenibem w danej jednostce czasu, zamiast dakarbazyną, można oczekiwać jednego dodatkowego przypadku obiektywnej odpowiedzi na leczenie, [REDACTED]. Analiza wykonana na podstawie oceny badacza potwierdziła wnioskowanie powyższej analizy: odsetek chorych z ORR wyniósł 53% vs 19% dla grup dabrafenib vs dakarbazyna (CR stwierdzono u 3% chorych tylko z grupy dabrafenibu, reszta chorych miała PR), [REDACTED]. Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi na leczenie dabrafenibem wyniosła [REDACTED] tygodni. Natomiast mediana czasu trwania odpowiedzi w tej grupie była równa 5,5 miesiąca. W grupie dakarbazyny mediana DoR nie została osiągnięta.

Wyniki z dłuższego okresu obserwacji, dla oceny badaczy (data odcięcia danych 25 czerwca 2012) były podobne (ten sam rząd wielkości oraz wnioskowanie na temat istotności statystycznej) do tych uzyskanych po pierwszym odcięciu danych: prawdopodobieństwo uzyskania ORR było istotnie statystycznie większe u chorych leczonych dabrafenibem niż dakarbazyną (wynik był znamieny statystycznie dla prawdopodobieństwa uzyskania PR, ale nie CR).

Spośród 28 chorych leczonych dakarbazyną, którzy przeszli na terapię dabrafenibem (po stwierdzeniu progresji choroby), w momencie pierwszej daty odcięcia danych (19 grudnia 2011 r.) u 13 (46%) pacjentów stwierdzono odpowiedź częściową, ale w tej podgrupie pacjentów nie odnotowano odpowiedzi całkowitej.

Do daty pierwszego odcięcia danych progresję choroby stwierdzono u 10 (5%) chorych z grupy dabrafenibu i 23 (37%) pacjentów z grupy dakarbazyny. Obliczone ryzyko wystąpienia PD było istotnie mniejsze w grupie dabrafenibu, [REDACTED]

#### 1.5.4.4. Jakość życia

W momencie publikacji pierwszych wyników dotyczących badania *BREAK-3* (Hauschild 2012) ocena jakości życia (QoL, z ang. *Quality of Life*) nie była jeszcze zakończona. Analizę QoL zaprezentowano w doniesieniu konferencyjnym *Grob 2012*. Ocena jakości życia wykonywana była za pomocą kwestio-

nariusza EORTC QLQ-C30 (szczegółowy opis tego kwestionariusza znajduje się w załączniku, rozdział 3.1.3. ). Wyniki tej analizy zebrano w tabeli poniżej (Tabela 20).

U chorych leczonych dabrafenibem pomimo poprawy wyniku oceny ogólnego stanu zdrowia (GH, z ang. *Global Health*) w tygodniach 6. i 12. w porównaniu z dakarbazyną, różnica nie była istotna statystycznie, ani istotna klinicznie (nie przedstawiono informacji na temat prognozy istotności klinicznej). Ocena funkcjonowania fizycznego i emocjonalnego pacjentów wykazała, że terapia dabrafenibem w porównaniu do stosowania dakarbazyny (która powoduje pogorszenie stanu chorego, zarówno w ocenie funkcjonowania jak i nasilenia objawów) przynosi korzyści w codziennym życiu i poprawia jego jakość. Dabrafenib wpływa także na poprawę ogólnego stanu zdrowia i zmniejszenie nasilenia objawów. Poprawę w ocenie ogólnego stanu zdrowia oraz funkcjonowania i nasilenia objawów zaobserwowano również u chorych leczonych dakarbazyną, którzy po wystąpieniu progresji choroby zmienili terapię na dabrafenib.

*Tabela 20. Jakość życia; dabrafenib vs dakarbazyna; badanie BREAK-3.*

EORTC QLQ-C30	Dabrafenib	Dakarbazyna
<u>Ogólny stan zdrowia</u> (GH, z ang. <i>Overall Health/Global HRQL</i> )	poprawa w 6. i 12. tygodniu	różnica wobec dakarbazyny nieistotna statystycznie i nieistotna klinicznie
<u>Podskala funkcjonalności</u> ( <i>functional scales</i> ), ocenia: fizyczność ( <i>physical</i> ), rolę społeczną ( <i>role</i> ), poznanie ( <i>cognitive</i> ), stan emocjonalny ( <i>emotional</i> ), funkcjonowanie społeczne ( <i>social</i> )	wynik zbliżony do początkowego lub poprawa w 6. tygodniu, w 12. tygodniu ocena roli społecznej i zdolności poznania była niższa niż wynik początkowy	pogorszenie wszystkich wymiarów oceny funkcjonalności chorego, z wyjątkiem oceny roli społecznej
<u>Podskala objawów</u> ( <i>symptom scales</i> ), ocenia: zmęczenie ( <i>fatigue</i> ), ból ( <i>pain</i> ), nudności i wymioty ( <i>nausea and vomiting</i> ), duszność ( <i>dyspnoea</i> ), bezsenność ( <i>insomnia</i> ), utrata apetytu ( <i>appetite loss</i> ), zaparcia ( <i>constipation</i> ), biegunka ( <i>diarrhoea</i> ), trudności finansowe wynikające ze stanu zdrowia lub kosztów leków ( <i>financial difficulties</i> )	poprawa objawów (z wyjątkiem oceny zmęczenia), największa dla oceny utraty apetytu, bezsenności, nudności i wymiotów, bólu	objawy pogorszyły się lub nie uległy zmianie (z wyjątkiem oceny bólu w 6. tygodniu), największe pogorszenie w ocenie zmęczenia, nudności i wymiotów, utraty apetytu i duszności
<b>Chorzy zmieniający interwencję:</b> dakarbazyna → dabrafenib	chorzy, którzy przeszli na dabrafenib (n = 28) odnotowali poprawę w ocenie GH i wszystkich parametrów oceny funkcjonalności i objawów po 6 (n = 22) i 12 (n = 22) tygodniach stosowania dabrafenibu	

### 1.5.5. Bezpieczeństwo

Wyniki analizy bezpieczeństwa w badaniu *BREAK-3* (dabrafenib vs dakarbazyna) do daty pierwszego odcięcia danych przedstawiono w publikacji *Hauschild 2012* oraz doniesieniu konferencyjnym *Hau-*

*schild 2012b*. Autorzy zaprezentowali dane dotyczące działań niepożądanych związanych z leczeniem, które wystąpiły u przynajmniej 5% chorych (Tabela 21), ciężkich (*serious*) działań niepożądanych (Tabela 22) oraz działań niepożądanych prowadzących do modyfikacji leczenia (Tabela 23). Istotnie statystycznie wyniki zaznaczono pogrubioną czcionką i obliczono dla nich współczynnik NNT/NNH.

Tabela 21. Ocena bezpieczeństwa, działania niepożądane związane z leczeniem; dabrafenib vs dakarbazyna; badanie BREAK-3.

Działanie niepożądane	Stopień	Dabrafenib (N = 187)	Dakarbazyna (N = 59)	RR (95% CI)*
Jakiegokolwiek działania niepożądane	ogółem	100 (53%)	26 (49%)	<b>█</b>
Hiperkeratoza <sup>^</sup>	ogółem	95 (51%)	0 (0%)	<b>█</b>
	stopień 2.	23 (12%)	0 (0%)	<b>█</b>
	stopień 3.	1 (< 1%)	0 (0%)	<b>█</b>
	stopień 4.	1 (< 1%)	0 (0%)	<b>█</b>
Zespół ręka stopa/hiperkeratoza ręki lub stopy	ogółem	39 (21%)	1 (2%)	<b>█</b>
	stopień 2.	12 (6%)	0 (0%)	<b>█</b>
	stopień 3.	4 (2%)	0 (0%)	<b>█</b>
Rak kolczystokomórkowy/rogowiak kolczystokomórkowy skóry	ogółem	13 (7%)	0 (0%)	<b>█</b>
	stopień 2.	4 (2%)	0 (0%)	<b>█</b>
	stopień 3.	8 (4%) <sup>†</sup>	0 (0%)	<b>█</b>
Nudności	ogółem	18 (10%)	21 (36%)	<b>█</b>
	stopień 2.	2 (1%)	8 (14%)	<b>█</b>
	stopień 3.	0 (0%)	0 (0%)	<b>█</b>
Wymioty	ogółem	8 (4%)	12 (20%)	<b>█</b>
	stopień 2.	2 (1%)	3 (5%)	<b>█</b>
	stopień 3.	0 (0%)	0 (0%)	<b>█</b>
Neutropenia	ogółem	2 (1%)	9 (15%)	<b>█</b>

Działanie niepożądane	Stopień	Dabrafenib (N = 187)	Dakarbazylna (N = 59)	RR (95% CI)*
	stopień 2.	0 (0%)	2 (3%)	
	stopień 3.	1 (< 1%)	3 (5%)	
	stopień 4.	0 (0%)	4 (7%)	
	ogółem	1 (< 1%)	5 (8%)	
Trombocytopenia	stopień 2.	0 (0%)	0 (0%)	
	stopień 3.	1 (< 1%)	1 (2%)	
	stopień 4.	0 (0%)	2 (3%)	
Leukopenia	ogółem	1 (< 1%)	3 (5%)	
	stopień 2.	0 (0%)	2 (3%)	
	stopień 3.	0 (0%)	1 (2%)	
Ból stawów	ogółem	30 (16%)	0 (0%)	
	stopień 2.	9 (5%)	0 (0%)	
	stopień 3.	1 (< 1%)	0 (0%)	
Astenia	ogółem	26 (14%)	7 (12%)	
	stopień 2.	6 (3%)	3 (5%)	
	stopień 3.	0 (0%)	0 (0%)	
Zmęczenie	ogółem	32 (17%)	13 (22%)	
	stopień 2.	10 (5%)	3 (5%)	
	stopień 3.	2 (1%)	0 (0%)	
Ból głowy	ogółem	32 (17%)	2 (3%)	
	stopień 2.	9 (5%)	0 (0%)	
	stopień 3.	0 (0%)	0 (0%)	
Gorączka	ogółem	28 (15%)	0 (0%)	



Działanie niepożądane	Stopień	Dabrafenib (N = 187)	Dakarbazyne (N = 59)	RR (95% CI)*
	stopień 2.	15 (8%)	0 (0%)	██████████
	stopień 3.	5 (3%)	0 (0%)	██████████
Nadwrażliwość na światło	ogółem	6* (3%)	3* (5%)	██████████

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ Hiperkeratoza uwzględnia: rogowiak (*acanthoma*), polip fibroepitelialny (włóknistonabłonkowy) (*acrochordon*), rogowacenie słoneczne (*actinic keratosis*), nadmierne rogowacenie (*hyperkeratosis*), rogowacenie mieszkowe (*keratosis pilaris*), rogowacenie liszajowate (*lichenoid keratosis*), brodawka (*papilloma*), rogowacenie łojotokowe (*seborrhoeic keratosis*), brodawczak skóry (*skin papilloma*);

† w doniesieniu *Hauschild 2012b* podano, że wartość n = 9 (5%), jednak nie zamieniłoby to wnioskowania, obliczone ██████████

NS nieistotne statystycznie.

Działania niepożądane związane z leczeniem raportowano u około połowy chorych w obydwu grupach, 53% leczonych dabrafenibem i 49% otrzymujących dakarbazyne. W grupie dabrafenibu częściej niż w grupie dakarbazyny występowały AEs, takie jak hiperkeratoza, zespół ręka-stopa lub hiperkeratoza w tych miejscach, a także rak lub rogowiak kolczystokomórkowy (u chorych leczonych dakarbazyne takie AEs nie występowały w ogóle, z wyjątkiem hiperkeratozy ręki/stopy u jednego pacjenta). Spośród tych działań, tylko ryzyko wystąpienia hiperkeratozy (ogółem i 2. stopnia) oraz zespołu/hiperkeratozy ręki lub stopy (ogółem) różniło się w sposób znamienne statystycznie pomiędzy grupami. Obliczone ryzyko względne wyniosło ██████████ dla hiperkeratozy ogółem (dla tego AE o nasileniu 2. stopnia ██████████) i ██████████ dla zespołu ręka-stopa lub hiperkeratozy w tych miejscach.

Oprócz powyższych, do najczęstszych AEs występujących u chorych leczonych dabrafenibem należały gorączka, ból głowy, ból stawów, zmęczenie i astenia, spośród których ryzyko wystąpienia trzech pierwszych było znamienne większe niż w grupie dakarbazyny (u chorych leczonych dakarbazyne spośród tych AEs odnotowano tylko ból głowy u 2 pacjentów).

W grupie dakarbazyny najczęstszymi działaniami niepożądanymi były nudności i wymioty (36% i 20%), raportowane istotnie częściej niż u pacjentów leczonych dabrafenibem (10% i 4%). Obliczone ryzyko względne pomiędzy grupą dabrafenibu a dakarbazyny wyniosło odpowiednio ██████████. Również hematologiczne AEs (neutropenia, trombocytopenia, leukopenia) występowały znamienne częściej w tej grupie (kilka do kilkunastu procent w grupie dakarbazyny i ≤ 1% w grupie dabrafenibu). Ryzyko względne wystąpienia neutropenii pomiędzy grupą dabrafenibu vs dakarbazyny wyniosło ██████████ również analiza występowania neutropenii o

różnym nasileniu wykazała istotne statystycznie różnice, na niekorzyść dakarbazyny, w częstości występowania neutropenii 2., 3. oraz 4. stopnia. Ryzyko wystąpienia trombocytopenii i leukopenii wyniosło odpowiednio [redacted]

Działania niepożądane 3. lub 4. stopnia występowały rzadko.

Tabela 22. Ocena bezpieczeństwa w badaniu BREAK-3, ciężkie (*serious*) działania niepożądane; dabrafenib vs dakarbazyna; badanie BREAK-3.

Ciężkie ( <i>serious</i> ) działanie niepożądane <sup>^</sup>	Dabrafenib (N = 187)	Dakarbazyna (N = 59)	RR (95% CI)*
Jakiegokolwiek	43 (23%)	13 (22%)	[redacted]
Związane z leczeniem <sup>†</sup>	28 (15%)	2 (3%)	[redacted]
Rak płaskonabłonkowy	9 (5%)	0 (0%)	[redacted]
Gorączka	7 (4%)	0 (0%)	[redacted]
Nowa pierwotna zmiana czerniakowa	3 (2%)	0 (0%)	[redacted]
Wymioty	2 (1%)	1 (2%)	[redacted]
Migotanie przedsionków	2 (1%)	0 (0%)	[redacted]
Zmniejszenie frakcji wyrzutowej	2 (1%)	0 (0%)	[redacted]
Niedociśnienie	2 (1%)	0 (0%)	[redacted]
Niedokrwistość	1 (< 1%)	1 (2%)	[redacted]
Zaparcia	1 (< 1%)	1 (2%)	[redacted]
Ból brzucha	0 (0%)	2 (3%)	[redacted]

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> zdarzenie powodujące zgon pacjenta, zagrożenie życia, konieczność hospitalizacji lub jej przedłużenie, trwałe lub znaczny uszczerbek na zdrowiu, lub inne działanie, które lekarz uzna za ciężkie, lub będące chorobą, wadą wrodzoną lub uszkodzeniem płodu;

<sup>†</sup> dane z *Dabrafenib Global Value Dossier*;

NS nieistotne statystycznie.

W badaniu BREAK-3 ciężkie (*serious*) działania niepożądane wystąpiły u 23% chorych leczonych dabrafenibem i 22% pacjentów otrzymujących dakarbazynę (w tym związane z leczeniem odpowiednio u 15% i 3% chorych). Tylko dla oceny częstości bólu brzucha wykazano istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami, ryzyko wystąpienia tego działania niepożądanego było znamienne mniejsze u chorych leczonych dabrafenibem w porównaniu do stosowania dakarbazyny, [redacted]

[redacted] Poszczególne ciężkie działania niepożądane występowały rzadko, u ≤ 5% chorych z grupy dabrafenibu i ≤ 3% chorych w grupy dakarbazyny, i najczęstszymi były

rak płaskonabłonkowy i gorączka (5% i 4%) w grupie dabrafenibu oraz ból brzucha, zaparcia i niedokrwistość (3%, 2% i 2%) w grupie dakarbazyny.

Tabela 23. Ocena bezpieczeństwa, modyfikacja leczenia z powodu działań niepożądanych; dabrafenib vs dakarbazyna; badanie BREAK-3.

Modyfikacja leczenia	Dabrafenib (N = 187)	Dakarbazyna (N = 59)	RR (95% CI)*
Zakończenie leczenia	5 (3%)	2 (3%)	
Redukcja dawki	34 (18%)	10 (17%)	
Przerwanie/opóźnienie podania	51 (27%)	16 (27%)	

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;  
NS nieistotne statystycznie.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w częstości modyfikacji leczenia spowodowanego działaniami niepożądanymi. Przerwanie lub opóźnienie stosowanej terapii konieczne było u 27% chorych w obydwu grupach, u 18% pacjentów z powodu działań niepożądanych zmniejszono dawkowanie dabrafenibu, a u 17% chorych zredukowano dawkę dakarbazyny. Ogółem w obu grupach AEs doprowadziły do zakończenia leczenia u 3% pacjentów w obu grupach. Autorzy badania zaznaczyli, że wystąpienie raka kolczystokomórkowego ani rogowiaaka kolczystokomórkowego nie wymagało modyfikacji dawkowania lub przerwania stosowania dabrafenibu.

Wyniki oceny bezpieczeństwa odnaleziono również w doniesieniach konferencyjnych *Hauschild 2012a* i *Hauschild 2013*, w obu podano te same informacje, różniące się tylko częstością AEs (która zwiększała się wraz z kolejnymi analizami), przedstawiono więc tylko wyniki zaprezentowane w abstrakcie opisującym najnowsze dane. W doniesieniu konferencyjnym *Hauschild 2013* podano, że najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi w grupie dabrafenibu były: hiperkeratoza (39%), ból głowy (35%), bóle stawów (35%), gorączka (32%). Ciężkie (*serious*) działania niepożądane wystąpiły u około 5% chorych otrzymujących dabrafenib; był to rak kolczystokomórkowy/rogowiaak kolczystokomórkowy (10%) oraz gorączka (5%).

## 1.6. Dabrafenib – badania bez randomizacji

### 1.6.1. Opis metodyki włączonych badań

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono 5 badań bez randomizacji, bez grupy kontrolnej, przedstawiających informacje na temat skuteczności dabrafenibu w leczeniu czerniaka: *Anforth 2012*, *Falchook 2012*, *BREAK-2* (opisane w publikacji *Ascierto 2013*), *BREAK-MB* (opisane w publikacji *Long 2012*) oraz *Flaherty 2012*. Ostatnie z włączonych badań było badaniem z randomizacją, składającym się z 3 faz, A i B, obejmujących ocenę interakcji między dabrafenibem i trametynibem, a także ustalenie profilu bezpieczeństwa i farmakokinetyki zwiększonych dawek dabrafenibu w skojarzeniu z trametynibem oraz fazy C porównującej dabrafenib w monoterapii ze skojarzeniem dabrafenibu i trametynibu w dwóch różnych schematach. Ponieważ w niniejszej analizie trametynib nie był komparatorem dla dabrafenibu, z badania tego opisano jedynie grupę chorych stosujących dabrafenib w monoterapii w fazie C próby, traktując jej wyniki jako rezultaty badania bez randomizacji, bez grupy kontrolnej (również ocena jakości została przeprowadzona zgodnie z kryteriami dla tej grupy badań). Zaznaczyć także należy, że do badania *Falchook 2012* włączono szerszą populację chorych z guzami litymi, jednak w jej obrębie większość stanowili pacjenci z czerniakiem.

W większości badań przedstawiono informacje na temat skuteczności i bezpieczeństwa. W próbie *Anforth 2012* podano natomiast tylko wyniki oceny skórnych działań niepożądanych związanych z terapią dabrafenibem u chorych z czerniakiem.

Populację analizowanych badań stanowili chorzy z bezobjawowymi przerzutami do mózgu (*BREAK-MB*, część chorych z badania *Flaherty 2012* oraz podgrupa pacjentów z próby *Falchook 2012*) i pacjenci bez przerzutów do mózgu (*BREAK-2*, większa część chorych z badania *Flaherty 2012*, podgrupa pacjentów z próby *Falchook 2012*). Tylko w próbie *Anforth 2012* nie odnaleziono informacji na ten temat (publikacja dotycząca oceny skórnych działań niepożądanych).

Największą grupę pacjentów włączono do badania *BREAK-MB* – w próbie uczestniczyło 172 chorych z 24 ośrodków na terenie 6 państw (USA, Kanada, Francja, Niemcy, Włochy i Australia). Podobną liczbę chorych włączono do badania *Falchook 2012* (184), jednak ostatecznie populację zgodną ze wskazaniem, która otrzymała dabrafenib, stanowiło 46 pacjentów (36 chorych z mutacją V600 genu BRAF bez przerzutów do mózgu oraz 10 pacjentów z mutacją V600 genu BRAF z bezobjawowymi, nieleczone wcześniej przerzutami do mózgu). Chorzy ci pochodzili z 8 ośrodków na terenie USA i Australii. Do próby *BREAK-2* włączono 92 chorych. Z kolei w próbie *Anforth 2012* uwzględniono 43 chorych,

z czego terapię dabrafenibem otrzymało 41 pacjentów. W badaniu *Flaherty 2012* w fazie C próby monoterapię dabrafenibem otrzymało 54 pacjentów.

Szczegółowe informacje na temat metodyki włączonych badań przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 24. Charakterystyka metodyki analizowanych badań bez randomizacji (*Anforth 2012, BREAK-2, BREAK-MB, Falchook 2012 i Flaherty 2012*).

Badanie	Klasyfikacja AOTM	Punkta-cja NICE	Sposób zbierania danych	Ramy czasowe badania	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>Anforth 2012</i>	IVA	■	prospektyw-nie	od września 2009 do stycznia 2011	1 (Australia)	w części grant Epiderm
<i>BREAK-2</i>	IVA	■	prospektyw-nie	nie sprecyzowano <sup>^</sup>	wieloośrodkowe	GlaxoSmithKline
<i>BREAK-MB</i>	IVA	■	prospektyw-nie	od 2 lutego 2011 do 5 sierpnia 2011	24 (USA, Kanada, Francja, Niemcy, Włochy i Australia)	GlaxoSmithKline
<i>Falchook 2012</i>	IVA	■	prospektyw-nie	od 27 maja 2009 do 20 marca 2012	8 (USA i Australia)	GlaxoSmithKline
<i>Flaherty 2012<sup>^^</sup></i>	IIA	■	prospektyw-nie	mediana: 14,1 miesiąca (zakres: 10,8-17,6)	16 (USA i Australia)	GlaxoSmithKline

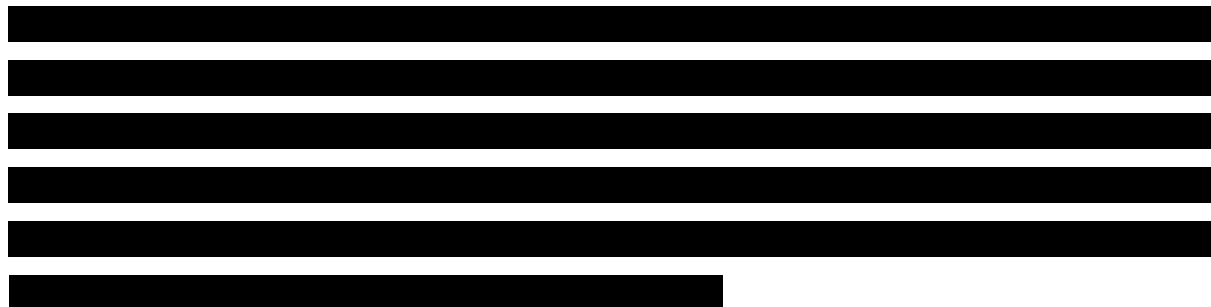
<sup>^</sup> podano jedynie, że aktualizację analizy OS wykonano po okresie obserwacji o medianie 11,9 miesiąca;

<sup>^^</sup> z badania przedstawiono jedynie wyniki dotyczące grupy chorych otrzymujących dabrafenib w monoterapii w fazie C próby.

W badaniach *Anforth 2012* i *Falchook 2012* nie przedstawiono opisu sposobu doboru wielkości próby. W próbie *Flaherty 2012* podano, że w fazie C badania ocena wielkości próby oparta była na wykazaniu z 82% mocą statystyczną i poziomem istotności wynoszącym 5% zmniejszenia częstości występowania raka kolczystokomórkowego skóry o 20% w przypadku monoterapii dabrafenibem i o 3% dla leczenia skojarzonego. Z kolei w badaniu *BREAK-MB* stwierdzono konieczność włączenia co najmniej 11 z 60 (18,3%) chorych z mutacją V600E w genie BRAF, by z 98,2% mocą statystyczną i jednostronnym poziomem ufności 0,025 osiągnąć odsetek obiektywnej odpowiedzi śródczaszkowej na poziomie  $\geq 30\%$  w każdej z podgrup, dający możliwość odrzucenia hipotezy zerowej – zakładała ona, że odsetek chorych z tą mutacją, którzy osiągnęli obiektywną odpowiedź wewnątrzczaszkową wyniesie  $\leq 10\%$ . W badaniu *BREAK-2* podano natomiast, że w celu odrzucenia hipotezy zerowej z 88,2% mocą statystyczną oraz poziomem istotności równym 0,037 konieczne było włączenie 92 chorych z mutacją V600E.

W badaniu *BREAK-MB* wyróżniono podgrupy pacjentów z dotychczas nieleczonymi przerzutami do mózgu (podgrupa A) i chorych z progresją przerzutów w obrębie mózgu po zastosowaniu zabiegu chirurgicznego, radioterapii całego mózgu lub radiochirurgii stereotaktycznej (podgrupa B). Z kolei

w próbie *Falchook 2012* w podgrupie chorych z mutacją V600 genu BRAF wyodrębniono pacjentów bez przerzutów i z bezobjawowymi przerzutami do mózgu.



Sponsorem czterech prób (*BREAK-2*, *BREAK-MB*, *Falchook 2012* i *Flaherty 2012*) była firma GlaxoSmithKline, zaś badanie *Anforth 2012* było finansowane w części grantem Epiderm.

W analizowanych badaniach szczegółowo opisano proces selekcji chorych do prób, podczas gdy w większości z nich nie przedstawiono informacji o utracie chorych oraz przedwczesnym zakończeniu stosowanego leczenia. W próbie *BREAK-MB* podano jedynie, że 2% chorych zakończyło terapię z powodu działań niepożądanych, natomiast w badaniu *Flaherty 2012* stwierdzono, że po medianie okresu obserwacji wynoszącej 14,1 miesiąca leczenie kontynuowało 6% chorych. Informacje o przeptywie chorych w badaniach zebrano w poniższej tabeli.

*Tabela 25. Przeptyw chorych w badaniach bez randomizacji włączonych do oceny efektywności dabrafenibu®.*

Badanie	Przeptyw chorych
<i>Anforth 2012</i>	do badania włączono 41 (95%) z 43 pacjentów biorących udział w badaniu klinicznym I/II fazy w <i>Westmead Hospital</i> w Sydney w Australii; dwóch chorych nie włączono do próby z powodu wczesnej progresji choroby i braku oceny dermatologicznej; brak danych o przedwczesnym zakończeniu leczenia i utracie z obserwacji
<i>BREAK-2</i>	skryningowi poddano 211 chorych, z czego do badania włączono 92 (43,6%); najczęstszymi przyczynami niewłączenia pacjentów były: brak mutacji V600 genu BRAF oraz obecność przerzutów w mózgu; brak danych o przedwczesnym zakończeniu leczenia i utracie z obserwacji
<i>BREAK-MB</i>	z 325 pacjentów poddanych skryningowi do próby włączono 172 chorych, spośród których wydzielono 2 podgrupy: pacjentów z dotychczas nieleczonymi przerzutami do mózgu (podgrupa A) i chorych z progresją przerzutów do mózgu pomimo zastosowania zabiegu chirurgicznego, radioterapii całego mózgu lub radiochirurgii stereotaktycznej (podgrupa B); najczęstszymi przyczynami niewłączenia pacjentów były: brak mutacji V600 genu BRAF oraz niespełnienie kryteriów klinicznych skryningu; w publikacji podano, że z powodu AEs terapię przedwcześnie zakończyło 4 chorych (2%)
<i>Falchook 2012</i>	spośród 184 włączonych chorych czerniak występował u 156 pacjentów (85%), z czego u 153 (83%) stwierdzono mutację genu BRAF; ostatecznie leczenie dabrafenibem w ramach ustalenia dawki rekomendowanej (150 mg 2 × dziennie) w fazie drugiej badania otrzymało 46 chorych z czerniakiem (29%); brak danych o przedwczesnym zakończeniu leczenia i utracie z obserwacji
<i>Flaherty 2012</i>	w fazie C próby monoterapię dabrafenibem otrzymało 53 chorych – jeden pacjent omyłkowo otrzymał skojarzenie dabrafenibu z trametynibem; w publikacji podano jedynie, że po medianie

Badanie

Przebieg chorych

okresu obserwacji wynoszącej 14,1 miesiąca leczenie kontynuowało 3 chorych (6%\*)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

## 1.6.2. Charakterystyka włączonej populacji

### 1.6.2.1. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Autorzy badań *BREAK-2*, *BREAK-MB* i *Flaherty 2012* uwzględniali wyłącznie pacjentów z potwierdzonym histologicznie, przerzutowym czerniakiem, w badaniu *Falchook 2012* docelowo włączano szerszą populację chorych z nieresekcyjnymi guzami litymi, w tym z czerniakiem (nie sprecyzowano tego bezpośrednio, ale wiadomo, że choroba miała charakter przerzutowy), natomiast w badaniu *Anforth 2012* w ogóle nie sprecyzowano kryteriów dotyczących stadium zaawansowania nowotworu – wiadomo jedynie, że uwzględniano chorych z czerniakiem.

W dwóch badaniach (*BREAK-MB*, *Falchook 2012*) włączano chorych z bezobjawowymi i dotychczas nieleczonymi miejscowo przerzutami do mózgu. W obu próbach uczestniczyli również pacjenci, u których przerzuty były poddane terapii chirurgicznej, radioterapii obejmującej cały obszar mózgu lub radioterapii stereotaktycznej, z tą jednak różnicą że w *BREAK-MB* włączano tylko tych, u których wystąpiła progresja zmian po leczeniu, a w *Falchook 2012* dopuszczano możliwość udziału tylko chorym z poddanymi skutecznemu leczeniu przerzutami w mózgu (tj. z przynajmniej 2-miesięczną historią choroby stabilnej). W badaniu *Flaherty 2012*, podobnie jak w próbie *Falchook 2012*, autorzy również dopuszczali możliwość włączenia pacjentów z poddanymi skutecznemu leczeniu przerzutami do mózgu (z przynajmniej 3-miesięczną historią choroby stabilnej). Z kolei w próbie *BREAK-2* włączano pacjentów bez aktualnych, ale także i wcześniej stwierdzonych przerzutów do mózgu. Autorzy badań *BREAK-MB* i *Flaherty 2012* podkreślili także, że obserwowane zmiany nowotworowe musiały być mierzalne – w pierwszej próbie dotyczyło to zmian w obrębie mózgu, które musiały mieć średnicę między 5 a 40 mm.

W badaniu *Flaherty 2012* podano bezpośrednio, że przed włączeniem pacjenci mogli otrzymać nie więcej niż jedną linię chemioterapii choroby zaawansowanej lub przerzutowej (co oznacza, że w badaniu mogli znaleźć się chorzy otrzymujący monoterapię dabrafenibem w 2. linii leczenia przerzutów). W pozostałych próbach (*BREAK-MB*, *Falchook 2012*) nie sprecyzowano takich kryteriów, jednak na podstawie wyjściowych charakterystyk chorych wiadomo, że również otrzymywali oni wcześniej terapię ogólnoustrojową z powodu choroby zaawansowanej (terapia adjuwantowa w *BRE-*

AK-MB) lub przerzutowej. Natomiast w próbie *BREAK-2* włączono mieszaną populację chorych podanych wcześniejszej terapii ogólnoustrojowej oraz pacjentów, którzy nie otrzymali takiego leczenia.

We wszystkich opisywanych badaniach (*Anforth 2012*, *BREAK-2*, *BREAK-MB*, *Flaherty 2012*, *Falchook 2012*) wymagane było stwierdzenie mutacji w genie BRAF (w *Falchook 2012* kryterium to wprowadzono po stwierdzeniu braku skuteczności zastosowanej terapii u 3 chorych z genem BRAF typu dzikięgo). Dodatkowo w większości prób (z wyjątkiem *Anforth 2012*) kryteriami włączenia były także: wiek  $\geq 18$  lat, 0. lub 1. stopień sprawności według skali ECOG (w *Falchook 2012* pacjenci z ECOG 2. mogli zostać włączeni do próby za zgodą organu nadzorującego) oraz prawidłowa czynność narządów (w *BREAK-2* i *Falchook 2012* zdefiniowano ją za pomocą ściśle określonych parametrów, które szczegółowo podano poniżej).

Kryteria wykluczenia określono w badaniach *BREAK-2*, *BREAK-MB*, *Falchook 2012* i *Flaherty 2012*. Z próby *BREAK-MB* wykluczano pacjentów z chorobami obejmującymi opony mózgowę, z pierwotnymi przerzutami do opon mózgowych i innymi klinicznymi nowotworami złośliwymi stwierdzonymi w ciągu 5 lat przed skryningiem. Do badania *Flaherty 2012* nie włączano chorych z nieleczonymi przerzutami do mózgu, z wywiadem w kierunku chorób układu krążenia lub śródmiąższowej choroby płuc oraz stwierdzonymi w wywiadzie lub ryzykiem wystąpienia zamknięcia żyły siatkówki lub centralnej neuropatii surowiczej. Najwięcej kryteriów wykluczenia zdefiniowano w próbach *BREAK-2* i *Falchook 2012* – obejmowały one restrykcje dotyczące wcześniejszego leczenia, obecności zakażeń, współistniejących schorzeń, ciąży i karmienia piersią oraz warunków psychologicznych i socjalno-geograficznych, które szczegółowo przedstawiono poniżej.

Szczegółowe zestawienie kryteriów selekcji chorych we włączonych badaniach zawiera tabela zamieszczona poniżej.



Tabela 26. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do analizowanych badań bez randomizacji (Anforth 2012, BREAK-2, BREAK-MB, Falchook 2012 i Flaherty 2012).

Badanie	Kryteria selekcji
Anforth 2012	<ul style="list-style-type: none"> <li>w badaniu nie sprecyzowano kryteriów włączenia, ani wykluczenia; w publikacji podano tylko, że w badaniu uczestniczyli chorzy z czerniakiem z mutacją BRAF w komórkach nowotworowych</li> </ul>
BREAK-2	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>histologicznie potwierdzony czerniak w stadium IV</li> <li>brak lub wcześniejsza systemowa terapia choroby przerzutowej</li> <li>mutacja w genie BRAF stwierdzona na podstawie oceny PCR ( V600E lub V600K)</li> <li>choroba mierzalna wg RECIST (wersja 1.1)</li> <li>wiek <math>\geq 18</math> lat</li> <li>ECOG <math>\leq 1</math></li> <li>prawidłowa czynność narządów (szpiku kostnego, nerek, serca)</li> <li>prawidłowe parametry czynników krzepnięcia</li> <li>prawidłowe wartości następujących parametrów <ul style="list-style-type: none"> <li>całkowita liczba neutrofilów <math>\geq 1,5 \times 10^9/l</math></li> <li>stężenie hemoglobiny <math>\geq 9</math> g/dl</li> <li>liczba płytek krwi <math>\geq 75 \times 10^3/l</math></li> <li>stężenie bilirubiny <math>\leq 1,5 \times</math> GGN</li> <li>AST i ALT <math>\leq 2,5 \times</math> GGN</li> <li>stężenie kreatyniny <math>\leq 1,5</math> mg/dl (lub klirens kreatyniny <math>&gt; 50</math> ml/min jeżeli stężenie kreatyniny <math>&gt; 1,5</math> mg/dl)</li> <li>czas protrombinowy/międzynarodowy współczynnik znormalizowany i częściowy czas trombolastynowy <math>\leq 1,3 \times</math> GGN</li> </ul> </li> <li>w przypadku kobiet i mężczyzn w wieku rozrodczym – stosowanie akceptowalnych metod antykoncepcji</li> <li>we Francji do badania przyjmowano jedynie pacjentów z ubezpieczeniem społecznym</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wcześniejsze lub aktualne przerzuty do mózgu</li> <li>wcześniejsze stosowania inhibitorów BRAF/MEK</li> <li>stwierdzenie czerniaka we wnętrzu oka lub pierwotnego czerniaka błony śluzowej</li> <li>terapia przeciwnowotworowa (chemioterapia z opóźnioną toksycznością, radioterapia, immunoterapia, terapia biologiczna lub poważna operacja) w ciągu 3 wcześniejszych tygodni; chemioterapia bez opóźnionej toksyczności w ciągu 2 wcześniejszych tygodni; leki przeciwnowotworowe w fazie badań lub inne w czasie 28 dni bądź 5 okresów półtrwania – poprzedzających pierwszą dawkę dabrafenibu</li> <li>stosowanie lub przewidywanie zastosowania leków niedozwolonych podczas leczenia dabrafenibem</li> <li>stosowanie warfaryny (dozwolono na stosowanie heparyny drobnocząsteczkowej i profilaktycznych niskich dawek)</li> <li>toksyczność w stopniu <math>\geq 2</math> wg NCI CTCAE (wersja 4.0)</li> <li>choroby przewodu pokarmowego i inne schorzenia zaburzające wchłanianie leku</li> <li>stwierdzenie w wywiadzie HIV, HBV, HCV i niedoboru G6PD</li> <li>inne nowotwory złośliwe (dopuszczano chorych z 5-letnią remisją choroby lub z całkowitą resekcją nowotworów skórnych innych niż czerniak lub ze skutecznie leczonym rakiem przedinwazyjnym)</li> <li>nieprawidłowości parametrów sercowych: <ul style="list-style-type: none"> <li>odstęp QTc <math>\geq 480</math> ms</li> <li>ostre zespoły wieńcowe (w tym niestabilna dławica piersiowa) w okresie wcześniejszych 24 tygodni</li> <li>angioplastyka wieńcowa lub stentowanie w ciągu 24 tygodni przed włączeniem</li> <li>niewydolność serca klasy II, III i IV wg NYHA</li> <li>zaburzenia morfologii zastawek (stopnia <math>\geq 2</math>) udokumentowana badaniem echa serca (także umiarkowane zgrubienie zastawki)</li> <li>zaburzenia rytmu serca w ciągu 24 tygodni przed włączeniem (z wyjątkiem zatokowego rytmu serca)</li> <li>przerzuty do serca</li> </ul> </li> </ul>

Badanie	Kryteria selekcji
	<ul style="list-style-type: none"> <li>niekontrolowane schorzenia (między innymi cukrzyca, nadciśnienie)</li> <li>warunki psychologiczne, rodzinne, socjalne lub geograficzne uniemożliwiające przestrzeganie protokołu i procedur z nim związanych</li> <li>ciąża lub karmienie piersią</li> <li>nadużywanie alkoholu lub narkotyków w czasie 6 miesięcy przed skryningiem</li> </ul>
<p><i>BREAK-MB</i></p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>histologicznie potwierdzony czerniak z bezobjawowymi z przerzutami do mózgu (w tym chorzy z dotychczas nieleczonymi przerzutami lub z progresją zmian w mózgu po zastosowaniu radioterapii obejmującej cały obszar mózgu, radioterapii stereotaktycznej lub terapii chirurgicznej)</li> <li>mutacja w genie BRAF stwierdzona na podstawie oceny PCR (V600E lub V600K)</li> <li>wiek <math>\geq 18</math> lat</li> <li>ECOG <math>\leq 1</math></li> <li>mierzalne zmiany w obrębie mózgu (5-40 mm)</li> <li>prawidłowa czynność narządów</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>choroby obejmujące opony mózgowie</li> <li>pierwotne przerzuty do opon mózgowych</li> <li>inne klinicznie istotne nowotwory złośliwe w ciągu 5 lat przed skryningiem</li> </ul>
<p><i>Falchook 2012</i></p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>histologicznie potwierdzony guz lity z brakiem możliwości wyleczenia, w tym czerniak; w przypadku przerzutów do mózgu wymagano bezobjawowych i nieleczonych (miejscowo chirurgicznie lub za pomocą radiochirurgii stereotaktycznej albo radioterapią obejmującą cały obszar mózgu) zmian o przekroju <math>\geq 3</math> mm</li> <li>dopuszczano możliwość włączania pacjentów z poddanymi skutecznemu leczeniu przerzutami do mózgu (przynajmniej 2-miesięczna historia choroby stabilnej, zdefiniowana jako: brak objawów przerzutów do mózgu w ocenie rezonansu magnetycznego w momencie skryningu, czas od zakończenia leczenia kortykosteroidami <math>\geq 1</math> miesiąc)</li> <li>obecność mutacji BRAF (początkowo nie była wymagana, zmiana nastąpiła po stwierdzeniu braku skuteczności zastosowanej terapii u 3 chorych z genem BRAF typu dzikiego)</li> <li>wiek <math>\geq 18</math> lat</li> <li>ECOG <math>\leq 1</math> (chorzy z ECOG 2 mogli zostać włączeni do badania za zgodą organu nadzorującego badanie)</li> <li>prawidłowa czynność narządów <ul style="list-style-type: none"> <li>całkowita liczba neutrofilów <math>\geq 1,2 \times 10^9/l</math></li> <li>liczba płytek krwi <math>\geq 75 \times 10^9/l</math></li> <li>PT/INR i PTT <math>\leq 1,3 \times</math> GGN</li> <li>bilirubina całkowita <math>\leq 1,5 \times</math> GGN</li> <li>AST i ALT <math>\leq 2,5 \times</math> GGN (lub <math>\leq 5 \times</math> GGN w przypadku obecności przerzutów do wątroby)</li> <li>kreatynina <math>\leq</math> GGN lub oszacowany klirens kreatyniny <math>\geq 50</math> ml/min lub 24-godzinny klirens kreatyniny w moczu <math>\geq 50</math> ml/min</li> <li>stężenie troponiny <math>\leq</math> GGN lub <math>\leq 10\%</math> poziomu CV</li> <li>frakcja wyrzutowa <math>\geq</math> DGN</li> <li>stężenie hemoglobiny <math>\geq 9</math> g/dl (nie uwzględniano pacjentów z przewlekłą hemolizą lub podobnymi warunkami zdrowotnymi)</li> </ul> </li> <li>stosowanie skutecznych metod antykoncepcji (w przypadku mężczyzn przez 16, w przypadku kobiet przez 4 tygodnie od przyjęcia ostatniej dawki leku)</li> <li>kobiety bez potencjału rozrodczego (w wieku przed menopauzą z udokumentowanym podwiązaniem jajowodów lub histerektomią lub w wieku po menopauzie – brak menstruacji przez 12 miesięcy)</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>aktualna terapia przeciwnowotworowa (chemioterapia, radioterapia, immunoterapia, leczenie biologiczne, terapia hormonalna, zabieg chirurgiczny lub embolizacja guza)</li> <li>wcześniejsze leczenie inhibitorami BRAF lub MEK</li> <li>użycie leku będącego w fazie badań w ciągu 28 dni przed otrzymaniem pierwszej dawki dabrafenibu</li> </ul>

Badanie	Kryteria selekcji
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• użycie leku niedozwolonego w protokole: warfaryny (dozwolone były małe dawki niskocząsteczkowej heparyny i profilaktycznych, małych dawek warfaryny)</li> <li>• jakiegokolwiek poważny zabieg chirurgiczny, radioterapia lub immunoterapia w ciągu 4 tygodni lub ograniczona radioterapia w ciągu 2 tygodni przed włączeniem</li> <li>• chemioterapia z występującą opóźnioną toksycznością w ciągu 4 tygodni przed włączeniem (6 tyg. w przypadku nitrozomocznika i mitomycyny C)</li> <li>• obecna po wcześniejszej chemioterapii toksyczność <math>\geq 1</math>. stopnia nasilenia (z wyjątkiem łysienia)</li> <li>• ciągła lub tygodniowa chemioterapia z ograniczonym ryzykiem wystąpienia opóźnionej toksyczności, podawana w ciągu 2 tygodni przed włączeniem</li> <li>• pierwotny nowotwór centralnego układu nerwowego</li> <li>• zakażenie HIV lub HPV</li> <li>• choroby żołądkowo-jelitowe lub podobne stany ograniczające absorpcję, dystrybucję, metabolizm lub wydalanie leku</li> <li>• diagnoza niedoboru dehydrogenazy glukozo-6-fosforanowej</li> <li>• wcześniejsze nowotwory złośliwe zlokalizowane w ośrodkowym układzie nerwowym</li> <li>• objawowe lub nieleczone przerzuty do mózgu lub opon mózgowych lub z uciskiem na rdzeń kręgowy</li> <li>• nadużywanie alkoholu lub leków w ciągu 6 miesięcy przed wizytą skryningową</li> <li>• warunki psychologiczne, rodzinne, socjalne i geograficzne oraz choroby współistniejące uniemożliwiające stosowanie się chorego do protokołu</li> <li>• QTc <math>\geq 480</math> ms; ostre zespoły wieńcowe (w tym niestabilna dławica piersiowa), angioplastyka wieńcowa lub stentowanie w ciągu 24 tygodni przed włączeniem; niewydolność serca II, III lub IV klasy; zaburzona morfologia zastawek sercowych</li> <li>• bezpośrednia lub opóźniona reakcja nadwrażliwości na lek lub substancje pomocnicze</li> <li>• ciąża lub karmienie piersią</li> </ul>

Flaherty 2012

**Kryteria włączenia:**

- histologicznie potwierdzony przerzutowy czerniak
- dopuszczano możliwość włączenia pacjentów z poddanymi skutecznemu leczeniu przerzutami do mózgu (z przynajmniej 3-miesięczną historią choroby stabilnej, zdefiniowanej jako: brak objawów przerzutów do mózgu bez leczenia kortykosteroidami i/lub enzymami wywołującymi drgawki w ciągu  $\geq 30$  dni, potwierdzona stabilna choroba w 2 kolejnych rezonansach magnetycznych lub tomografii komputerowej w czasie  $\geq 90$  dni odstępu między badaniami oraz wcześniejsze leczenie operacyjne lub radiochirurgia stereotaktyczna)
- mutacja w genie BRAF (V600E lub V600K)
- wiek  $\geq 18$  lat
- ECOG  $\leq 1$
- zmiany mierzalne
- prawidłowa czynność narządów wewnętrznych
- $\leq 1$  linia chemioterapii choroby zaawansowanej lub przerzutowej

**Kryteria wykluczenia:**

- nieleczone przerzuty do mózgu
- historia chorób układu krążenia lub śródmiąższowej choroby płuc
- obecne w wywiadzie lub ryzyko wystąpienia zamknięcia żyły siatkówki lub centralnej surowiczej neuropatii
- wcześniejsze leczenie inhibitorami BRAF lub MEK

### 1.6.2.2. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

Szczegółowe informacje na temat wyjściowych charakterystyk pacjentów włączonych do czterech analizowanych prób przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 27. Charakterystyka pacjentów włączonych do analizowanych badań bez randomizacji (Anforth 2012, BREAK-2, BREAK-MB, Falchook 2012 i Flaherty 2012).

Charakterystyka wyjściowa	Anforth 2012 (n = 41)	Falchook 2012				Flaherty 2012 (n = 54)	BREAK-2 (n = 92)	BREAK-MB		łącznie (n = 172)	
		z przerzutami do mózgu (n = 10)		bez przerzutów do mózgu (n = 36)				podgrupa A** (n = 89)	podgrupa B** (n = 83)		
Liczba mężczyzn (%)	25 (61%*)	6 (60%)		21 (58%)		27 (59%)*	29 (54%)	49 (53%)	65 (73%)	55 (66%)	120 (70%)*
Mediana wieku (zakres)	49 (22-84)	62,5 (29-65)		54,5 (IQR: 41-60)		bd.	50 (18-82)	55,5 (22-83)	52 (IQR: 43-63)	53 (IQR: 44-62)	bd.
Status ECOG (%)	bd.	0 3 (30%) 1 6 (60%) 2 1 (10%)	0 22 (61%) 1 13 (36%) 2 1 (3%)	0 25 (54%)* 1 19 (41%)* 2 2 (4%)*	0 34 (63%) 1 20 (37%)	0 51 (55%) 1 41 (45%)	0 48 (54%) 1 41 (46%)	0 51 (61%) 1 32 (39%)	0 99 (58%)* 1 73 (42%)*		
Typ mutacji BRAF (%)	E K	bd.	9 (90%) 1 (10%)	27 (75%)^ 8 (22%)	36 (78%)* 9 (20%)*	45 (83%) 9 (17%)	76 (83%) 16 (17%)	74 (83%) 15 (17%)	65 (78%) 18 (22%)	139 (81%)* 33 (19%)*	
Pacjenci z przerzutami do mózgu		10 (100%)		0 (0%)		10 (22%)*	4 (7%)	0 (0%)	89 (100%)	83 (100%)	172 (100%)
W tym: z leczonymi miejscowo przerzutami do mózgu^^ (%)	bd.	1 (10%)^^^		1 (3%)		2 (4%)*	4 (7%)	0 (0%)	0 (0%)	83 (100%)	83 (48%)*
Liczba wcześniejszych ogólnoustrojowych terapii przerzutów nowotworowych*** (%)	bd.	0 4 (40%) 1 3 (30%) 2 2 (20%) ≥3 1 (10%)	0 10 (28%) 1 17 (47%) 2 6 (17%) ≥3 3 (9%)	0 14 (30%)* 1 20 (43%)* 2 8 (17%)* ≥3 4 (9%)*	wcześniejsza chemioterapia: 0 18 (20%) 1 52 (57%) 2 12 (13%) 3 10 (11%) wcześniejsza immunoterapia: 8 (15%)	0 18 (20%) 1 52 (57%) 2 12 (13%) 3 10 (11%) ≥4 0 (0%)	wcześniejsza chemioterapia: 23 (26%) wcześniejsza immunoterapia: 5 (6%) molekularna terapia celowana: 1 (1%) leczenie biologiczne: 1 (1%) leczenie hormonalne: 0 (0%)	wcześniejsza chemioterapia: 35 (42%) wcześniejsza immunoterapia: 14 (17%) molekularna terapia celowana: 2 (2%) leczenie biologiczne: 1 (1%) leczenie hormonalne: 1 (1%)	wcześniejsza chemioterapia: 58 (34%)* wcześniejsza immunoterapia: 19 (11%)* molekularna terapia celowana: 3 (2%)* leczenie biologiczne: 2 (1%)* leczenie hormonalne: 1 (1%)*		

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

\*\* w badaniu wyróżniono podgrupy pacjentów z dotychczas nieleczonymi przerzutami do mózgu (podgrupa A) i chorych z progresją przerzutów do mózgu pomimo zastosowania zabiegu chirurgicznego, radioterapii całego mózgu lub radiochirurgii stereotaktycznej (podgrupa B);

\*\*\* odnosi się tylko do chemioterapii, bez immunoterapii i leczenia biologicznego;

^ u jednego chorego (3%) stwierdzono początkowo mutację V600G, która w momencie przygotowywania publikacji okazała się mutacją V600E;

^^ w badaniach *Falchook 2012* i *Flaherty 2012* dane dotyczą przerzutów do mózgu wcześniej leczonych, ale aktualnie ustabilizowanych, zaś w badaniu *BREAK-MB* przerzutów z dalszą progresją mimo leczenia;

^^^ jeden chory leczony w kierunku przerzutów do mózgu, ale stwierdzono u niego odosobnione ogniska nieleczone.

We wszystkich włączonych badaniach nieco większy odsetek stanowili mężczyźni, od 53% do 70%. Mediana wieku analizowanych chorych była zbliżona i mieściła się w zakresie 49-55,5 lat – wyjątek stanowi podgrupa pacjentów z przerzutami do mózgu z badania *Falchook 2012*, której mediana była trochę większa i wynosiła 62,5 lat. Około 54-63% chorych w badaniach *BREAK-2*, *BREAK-MB*, *Falchook 2012* i *Flaherty 2012* charakteryzowało się bardzo dobrą sprawnością według skali ECOG (stopień 0), natomiast stopień 1. stwierdzono u 37-46% pacjentów tych prób – w badaniu *Falchook 2012*, w którym dopuszczano włączenie pacjentów z 2. stopniem sprawności, uwzględniono tylko 2 takich chorych.

U większości pacjentów (około 80%) występowała mutacja V600E genu BRAF.

Z uwagi na zastosowane kryteria włączenia w próbie *BREAK-MB* u wszystkich pacjentów czerniak miał charakter przerzutowy ze zmianami obserwowanymi w obrębie mózgu, z czego u 48% pacjentów zmiany te zostały wcześniej poddane leczeniu. Chorych z przerzutami do mózgu uwzględniono również w jednej z podgrup badania *Falchook 2012*. W drugiej podgrupie tego badania u pacjentów nie stwierdzono obecnych przerzutów do mózgu, podobnie jak u większości chorych z populacji badania *Flaherty 2012* – w próbach tych podano jedynie, że wcześniejsze leczone i ustabilizowane przerzuty do mózgu występowały u niewielkiego odsetka chorych (3-7%). Z kolei w badaniu *BREAK-2* nie uczestniczyli chorzy z przerzutami do mózgu, zarówno wcześniejszymi, jak i obecnymi.

U 80% pacjentów z badania *BREAK-2* i 70% pacjentów z próby *Falchook 2012* zastosowano co najmniej 1 wcześniejszą ogólnoustrojową terapię w kierunku choroby przerzutowej, co stanowi wyraźną różnicę w odniesieniu do badania z randomizacją, *BREAK-3*, gdzie kryterium włączenia stanowił brak wcześniejszego leczenia choroby przerzutowej. Z kolei w badaniu *Flaherty 2012* podano, że u 22% chorych stosowano wcześniejszą chemioterapię, a u 15% wcześniejszą immunoterapię. Nieco większy odsetek chorych stosował te terapie w próbie *BREAK-MB*, odpowiednio 34% i 11% – w badaniu tym podano także, że u niewielkiego odsetka chorych (1-2%) wcześniejsze leczenie obejmowało także: molekularną terapię celowaną, leczenie biologiczne i leczenie hormonalne.

### **1.6.3. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji**

W analizowanych próbach stosowano dabrafenib w dawce 150 mg dwa razy dziennie. W próbie *Falchook 2012* w pierwszym etapie badania dawka ta została wybrana spośród innych ( $\leq 75$  mg 2 razy dziennie, 100 mg dwa razy dziennie, 100 mg dwa razy dziennie, 200 mg dwa razy dziennie, 300 mg dwa razy dziennie) z uwagi na brak ograniczeń związanych z działaniami niepożądanymi, prawie mak-

symalny efekt farmakodynamiczny oraz brak zwiększenia odpowiedzi na leczenie w przypadku większych analizowanych dawek.

W badaniach *BREAK-2* i *BREAK-MB* zaznaczono, że leczenie kontynuowano do momentu progresji choroby, wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności lub zgonu chorego (w próbie *BREAK-MB* w przypadku pacjentów z radiologicznie potwierdzoną progresją choroby, ale u których badacze stwierdzili korzyść kliniczną, możliwe było kontynuowanie terapii).

W próbie *BREAK-MB* podano informacje na temat stosowanego dodatkowo leczenia – u wszystkich pacjentów dozwolono na kontynuację stałych lub wzrastających dawek kortykosteroidów, zaś u chorych, wcześniej poddanych radioterapii lub chirurgii przerzutów do mózgu, dopuszczono możliwość przyjmowania profilaktycznego leczenia przeciwpadaczkowego. Dodatkowo w badaniu tym podano, że tymczasowe wstrzymanie lub redukcja dawki dabrafenibu konieczna była u 33 (37%) chorych z przerzutami do mózgu nieleczonymi wcześniej i 46 (55%) pacjentów poddanych takiej terapii. Najczęstszą przyczyną zarówno wstrzymania podawania leku, jak i redukcji jego dawki była gorączka (odpowiednio 10% i 4% chorych). W badaniu *BREAK-MB* stosowanie się chorych do zaleceń lekarskich było wysokie i wyniosło w podgrupie A 91,8%, a w podgrupie B 96,6%. Także w suplemencie do badania *BREAK-2* szczegółowo opisano kryteria modyfikacji monoterapii dabrafenibem oraz kryteria stosowania dodatkowych leków w celu kontroli określonych działań niepożądanych (takich jak gorączka, skórne działania niepożądane, zespół ręka-stopa i zaburzenia pracy serca). Autorzy próby podali, że redukcja dawki dabrafenibu konieczna była u 22% chorych, zaś najczęstszą jej przyczyną była hipofosfatemia (4%) i ból stawów (2%). W pozostałych badaniach nie sprecyzowano informacji dotyczących dodatkowego leczenia i modyfikacji leczenia dabrafenibem.

W suplemencie do badania *Flaherty 2012* podano informacje na temat zużycia stosowanych leków. Mediana ekspozycji na stosowany lek wyniosła 6,1 miesiąca (zakres: 1,8-15,2). U 28% pacjentów stwierdzono konieczność przerwania podania jakiegokolwiek dawki dabrafenibu. Z kolei u 19% pacjentów zastosowano redukcję dawki dabrafenibu – u 90% z nich w toku dalszego leczenia powrócono do dawki wyjściowej.

#### **1.6.4. Skuteczność kliniczna**

Tylko w próbach *Flaherty 2012* i *BREAK-MB* podano szczegółowe informacje na temat populacji chorych uwzględnionych w analizie skuteczności. W pierwszej próbie analizie poddano chorych z populacji ITT, zaś w drugiej podano, że analizę skuteczności przeprowadzono w grupie chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę dabrafenibu.

W badaniu *BREAK-MB* podano, że wyniki analizy przedstawiono z datą odcięcia danych 28 listopada 2011 r. – u każdego z pacjentów okres obserwacji wynosił co najmniej 4 miesiące. Także w badaniu *Falchook 2012* podano informacje o dacie odcięcia danych, która przypadła na 25 marca 2011 r.

Dodatkowo należy zaznaczyć, że w badaniu *BREAK-MB* wyniki zostały przedstawione z podziałem na pacjentów z dotychczas nieleczonymi przerzutami do mózgu (podgrupa A) i chorych z progresją przerzutów do mózgu pomimo zastosowania zabiegu chirurgicznego, radioterapii całego mózgu lub radiochirurgii stereotaktycznej (podgrupa B), oraz podziałem na typ mutacji genu BRAF (V600E lub V600K). Rezultaty z uwzględnieniem typu mutacji genu BRAF przedstawiono także w badaniu *BREAK-2*. Z kolei w próbie *Falchook 2012* w podgrupie chorych z mutacją V600 genu BRAF wyodrębniono podgrupy pacjentów bez przerzutów do mózgu i z bezobjawowymi przerzutami do mózgu.

W próbach *BREAK-2* i *BREAK-MB* poza oceną badaczy przeprowadzono także dodatkową ocenę wyników przez niezależną komisję.

#### 1.6.4.1. Przeżycie całkowite (OS)

Dane na temat powyższego punktu końcowego przedstawiono w badaniach *BREAK-2*, *BREAK-MB* i *Flaherty 2012*. W drugim badaniu sprecyzowano, że obserwację rozpoczynano od momentu podania pierwszej dawki leku. Szczegółowe informacje na temat przeżycia całkowitego chorych zawiera poniższa tabela.

Tabela 28. Przeżycie całkowite, badania bez randomizacji (*BREAK-2*, *BREAK-MB* i *Flaherty 2012*).

Badanie	Przerzuty do mózgu	Mediana OS (95% CI)
<i>Flaherty 2012</i> n = 54	brak lub ustabilizowane	w momencie analizy mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta
<i>BREAK-2</i> n = 92	brak	mutacja V600E BRAF: 13,1 mies. mutacja V600K BRAF: 12,9 mies.
<i>BREAK-MB</i>	podgrupa A <sup>^</sup> n = 89	obecne, bezobjawowe mutacja V600E BRAF: 33,1 (25,6; nie osiągnięto) tyg. mutacja V600K BRAF: 16,3 (6,9; 22,4) tyg.
	podgrupa B <sup>^</sup> n = 83	mutacja V600E BRAF: 31,4 (25,7; nie osiągnięto) tyg. mutacja V600K BRAF: 21,9 (15,3; nie osiągnięto) tyg.

<sup>^</sup> w badaniu wyróżniono podgrupy pacjentów z dotychczas nieleczonymi przerzutami do mózgu (podgrupa A) i chorych z progresją przerzutów do mózgu pomimo zastosowania zabiegu chirurgicznego, radioterapii całego mózgu lub radiochirurgii stereotaktycznej (podgrupa B).

W badaniu *Flaherty 2012* podano jedynie, że mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta.

Dane z badania *BREAK-MB* wskazują, że u pacjentów z bezobjawowymi przerzutami do mózgu przeżycie całkowite podczas leczenia dabrafenibem było podobne w podgrupie chorych z przerzutami dotychczas nieleczonymi i w podgrupie pacjentów z progresją przerzutów do mózgu mimo wcześniej



terapii. Odnotowano natomiast różnice między podgrupami wyróżnionymi ze względu na typu mutacji genu BRAF. Mediana przeżycia całkowitego była dłuższa u chorych z mutacją V600E w porównaniu do pacjentów z mutacją V600K: w podgrupie A odpowiednio 33,1 vs 16,3 tygodnia, w podgrupie B odpowiednio 31,4 vs 21,9 tygodnia.

Z kolei w populacji chorych bez wcześniejszych i aktualnych przerzutów do mózgu (*BREAK-2*) mediana przeżycia całkowitego była dłuższa niż w populacji chorych z obecnymi, bezobjawowymi przerzutami do mózgu (*BREAK-MB*) i wynosiła około 56-57 tygodni. Nie różniła się ona między poszczególnymi mutacjami typu BRAF – w podgrupie pacjentów z mutacją V600E wyniosła 13,1 miesiąca, a w grupie chorych z mutacją V600K 12,9 miesiąca (w badaniu podano, że przedstawione wyniki nie są ostateczne).

#### 1.6.4.1.1. Przeżycie w poszczególnych okresach obserwacji

Dane z badań *BREAK-2*, *BREAK-MB*, *Falchook 2012* i *Flaherty 2012* na temat przeżycia w poszczególnych okresach obserwacji zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 29. Przeżycie w poszczególnych okresach obserwacji, badania bez randomizacji (*BREAK-2*, *BREAK-MB*, *Falchook 2012* i *Flaherty 2012*).

Badanie	Okres obserwacji	Przerzuty do mózgu	Przeżycie (95% CI) [%]
<i>Falchook 2012</i> n = 10	5 miesięcy	obecne, bezobjawowe	100%*
	> 12 miesięcy		20%*
<i>Flaherty 2012</i> n = 54	12 miesięcy	brak lub ustabilizowane	70%
<i>BREAK-2</i> n = 92	6 miesięcy	brak	mutacja V600E BRAF: 74% mutacja V600K BRAF: 73%
	12 miesięcy		mutacja V600E BRAF: 57% mutacja V600K BRAF: 53%
<i>BREAK-MB</i>	podgrupa A <sup>^</sup> n = 89	obecne, bezobjawowe	mutacja V600E BRAF: 61% (95% CI: 46,7%; 73,2%) mutacja V600K BRAF: 27% (95% CI: 8,3%; 49,6%)
	podgrupa B <sup>^</sup> n = 83		mutacja V600E BRAF: 61% (95% CI: 46,3%; 72,7%) mutacja V600K BRAF: 41% (95% CI: 16,5%; 64,0%)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> w badaniu wyróżniono podgrupy pacjentów z dotychczas nieleczonymi przerzutami do mózgu (podgrupa A) i chorych z progresją przerzutów do mózgu pomimo zastosowania zabiegu chirurgicznego, radioterapii całego mózgu lub radiochirurgii stereotaktycznej (podgrupa B).

W podgrupie pacjentów z bezobjawowymi przerzutami do mózgu (*Falchook 2012*) zaobserwowano, że w 5-miesięcznym okresie obserwacji wszyscy chorzy pozostawali przy życiu, natomiast po roku odsetek ten wynosił 20%.

Z kolei w populacji pacjentów bez przerzutów do mózgu w badaniu *BREAK-2* 6-miesięczne przeżycie całkowite w podgrupie V600E wyniosło 74%, a w podgrupie V600K 73%, zaś 12-miesięczne odpowiednio 57% i 53%.

W badaniu *Flaherty 2012* po roku obserwacji odsetek chorych, którzy pozostawali przy życiu wyniósł 70%; zaznaczyć przy tym należy, że u większości analizowanych pacjentów występowała mutacja V600E (83%) i nie stwierdzono u nich aktualnych, nieustabilizowanych przerzutów do mózgu.

Wśród chorych z bezobjawowymi przerzutami do mózgu oraz mutacją V600E przeżycie 6-miesięczne było takie samo zarówno w podgrupie pacjentów z przerzutami do mózgu wcześniej nieleczonymi, jak i przerzutami z progresją mimo zastosowanej terapii (61%). W przypadku analizy wykonanej wśród chorych z mutacją V600K odsetek ten był znacznie mniejszy i wynosił w podgrupie A 27%, a w podgrupie B 41% (*BREAK-MB*).

#### 1.6.4.2. Przeżycie bez progresji choroby (PFS)

Dane na temat przeżycia bez progresji choroby odnaleziono w próbach *BREAK-2*, *BREAK-MB*, *Falchook 2012* i *Flaherty 2012*. W badaniu *BREAK-MB* sprezyowano, że analizę rozpoczynano od momentu podania pierwszej dawki leku, w próbie *Flaherty 2012* analizę przeprowadzano od momentu randomizacji do pierwszej, potwierdzonej przez badacza, progresji choroby lub zgonu, zaś w badaniach *BREAK-2* i *Falchook 2012* PFS zdefiniowano jako czas od momentu podania pierwszej dawki dabrafenibu do progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. Informacje odnaleziono w publikacjach przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 30. Przeżycie bez progresji choroby, badania bez randomizacji (*BREAK-2*, *BREAK-MB*, *Falchook 2012* i *Flaherty 2012*).

Badanie	Przerzuty do mózgu	Mediana PFS (95% CI)
<i>Falchook 2012</i>	obecne, bezobjawowe n = 10	4,2 (3,3; 5,3) mies.
	brak n = 36	5,5 (4,1; 8,3) mies.
<i>Flaherty 2012</i> n = 54	brak lub ustabilizowane	5,8 (4,6; 7,4) mies.
<i>BREAK-2</i> <sup>^^</sup> n = 92	brak	mutacja V600E BRAF: 6,3 mies. mutacja V600K BRAF: 4,5 mies.
<i>BREAK-MB</i> <sup>†</sup>	podgrupa A <sup>^</sup> n = 89	mutacja V600E BRAF: 16,1 (15,7; 21,9) tyg. mutacja V600K BRAF: 8,1 (3,1; 16,1) tyg.
	podgrupa B <sup>^</sup> n = 83	mutacja V600E BRAF: 16,6 (15,9; 23,7) tyg. mutacja V600K BRAF: 15,9 (7,9; 22,4) tyg.

<sup>^</sup> w badaniu wyróżniono podgrupy pacjentów z dotychczas nieleczonymi przerzutami do mózgu (podgrupa A) i chorych z progresją przerzutów do mózgu pomimo zastosowania zabiegu chirurgicznego, radioterapii całego mózgu lub radiochirurgii stereotaktycznej (podgrupa B);

<sup>^^</sup> w ocenie niezależnej komisji w podgrupie V600E 6,2 mies., a w podgrupie V600K 4,5 mies.;

<sup>†</sup> w ocenie niezależnej mediany przeżycia bez progresji choroby były takie same w każdej z analizowanych podgrup.

W przypadku badań uwzględniających chorych bez aktywnych przerzutów do mózgu (*Falchook 2012* i *Flaherty 2012*) mediana czasu przeżycia bez progresji choroby była podobna i wynosiła 5,5-5,8 miesiąca. Podobnie wyniki (PFS = 6,3 miesiąca) obserwowano także w populacji chorych bez zarówno wcześniejszych, jak i aktualnych przerzutów do mózgu, w podgrupie z mutacją V600E genu BRAF. Krótszą medianę przeżycia bez progresji w tej populacji chorych odnotowano w podgrupie z mutacją V600K – 4,5 miesiąca (badanie *BREAK-2*).

Z kolei u pacjentów z bezobjawowymi przerzutami do mózgu mediana przeżycia bez progresji choroby była nieco krótsza i wynosiła około 4 miesiące (większość analizowanych podgrup badania *BREAK-BM* oraz podgrupa pacjentów z bezobjawowymi przerzutami do mózgu z próby *Falchook 2012*). Wyjątek stanowiła podgrupa chorych z mutacją V600K bez dotychczasowego leczenia przerzutów do mózgu, u których mediana ta była dwukrotnie mniejsza i wynosiła około 2 miesiące. Odmienne obserwacje, w zależności od typu mutacji BRAF, poczyniono w badaniu *Falchook 2012*, w którym mediana PFS nie różniła się między pacjentami z mutacją V600E a chorymi z mutacją V600K, odpowiednio 5,5 (95% CI: 3,5; 9,5) vs 5,6 (95% CI: 3,9; 10,8) miesiąca.

Dodatkowo w badaniu *Falchook 2012* podano, że mediana PFS u 8 pacjentów spośród 22 chorych z przerzutowym czerniakiem i mutacją V600K genu BRAF, leczonych dawką dabrafenibu 150 mg dwa razy dziennie, wyniosła 5,6 (95% CI: 3,9; 40,8) miesięcy.

#### 1.6.4.2.1. Przeżycie bez progresji choroby w określonych podgrupach badania *Falchook 2012*

W publikacji *Falchook 2012* podano dodatkowo informacje na temat przeżycia bez progresji choroby w określonych podgrupach chorych – dane te zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 31. Przeżycie bez progresji choroby w określonych podgrupach badania *Falchook 2012*.

Podgrupa chorych bez przerzutów do mózgu	N	Mediana PFS (95% CI) [miesiące]
<b>Analiza ogółem</b>	36	5,5 (4,1; 8,3)
<b>Stopień sprawności wg ECOG</b>	0	7,4 (4,1; 11,1)
	1 lub 2	4,2 (3,4; 7,8)
<b>Aktywność dehydrogenazy</b>	W normie	7,8 (5,5; 12,4)

Podgrupa chorych bez przerzutów do mózgu	N	Mediana PFS (95% CI) [miesiące]
<b>mleczanowej</b>		
Podwyższona	17	4,2 (3,4; 7,6)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W podgrupie pacjentów z bardzo dobrą sprawnością (0 według ECOG) oraz podgrupie z normalną aktywnością dehydrogenazy mleczanowej stwierdzono dłuższy czas przeżycia bez progresji choroby niż u pacjentów ze stopniem 1. lub 2. wg ECOG oraz z podwyższoną aktywnością dehydrogenazy mleczanowej, odpowiednio mediany wynosiły 7,4 vs 4,2 miesiąca i 7,8 vs 4,2 miesiąca. Przeżycie bez progresji choroby u chorych w lepszym stanie ogólnym (ECOG 0 oraz aktywność dehydrogenazy mleczanowej w normie) było także dłuższe niż przeżycie w populacji ogólnej, mediany PFS odpowiednio 7,4 i 7,8 vs 5,5 miesiąca.

#### 1.6.4.2.2. Przeżycie bez progresji choroby w poszczególnych okresach obserwacji

Dane na temat powyższego punktu końcowego, uzyskane z badań *Falchook 2012* i *Flaherty 2012*, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 32. Przeżycie bez progresji choroby w poszczególnych okresach obserwacji, badania bez randomizacji (*Falchook 2012* i *Flaherty 2012*).

Badanie	Okres obserwacji	Przerzuty do mózgu	Przeżycie bez progresji choroby [%]
<i>Falchook 2012</i> <sup>^</sup>	6 miesięcy	brak	47%
<i>Flaherty 2012</i>	12 miesięcy	brak lub ustabilizowane	9% (95% CI: 3%; 20%)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> dane dla podgrupy 36 chorych bez przerzutów do mózgu.

W badaniu *Falchook 2012* odsetek pacjentów bez progresji choroby po 6 miesiącach obserwacji wynosił 47%. Z kolei w badaniu *Flaherty 2012* w okresie 12-miesięcznym odsetek pacjentów bez progresji choroby był równy 9%.

#### 1.6.4.3. Odpowiedź na leczenie

W poniższej tabeli przedstawiono dane na temat odsetka chorych z obiektywną odpowiedzią na leczenie (ORR) (całkowita + częściowa) oraz innymi poszczególnymi rodzajami odpowiedzi według kryteriów RECIST z prób *BREAK-2*, *BREAK-MB*, *Falchook 2012* i *Flaherty 2012*. Autorzy badań *BREAK-2* i *Falchook 2012* przedstawili dodatkowo dane dotyczące potwierdzonej odpowiedzi. W pierwszej z nich zdefiniowano ją jako następującą w 12. tygodniu powtórzną ocenę odpowiedzi częściowej lub całkowitej stwierdzonej w 6. tygodniu albo ocenę następującą między 4-6 tygodniem od odpowiedzi

częściowej lub całkowitej stwierdzonej po 12 tygodniu. W drugiej nie przedstawiono jej dokładnej definicji – można przypuszczać, że chodzi także o odpowiedź obiektywną potwierdzoną drugą oceną.

Tabela 33. Odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie, badania bez randomizacji (BREAK-2, BREAK-MB, Falchook 2012 i Flaherty 2012).

Badanie	Przerzuty do mózgu	% chorych z ORR (95% CI)	% chorych z inną niż ORR odpowiedzią wg RECIST	
Falchook 2012	z mutacją genu BRAF n = 36	69% (95% CI: 51,9%; 83,7%)	odpowiedź potwierdzona: 50% (95% CI: 32,9%; 67,1%)	
	w tym: z mutacją V600E n = 27	78% (95% CI: 57,7%; 91,4%)	odpowiedź potwierdzona: 56% (95% CI: 35,3%; 74,5%)	
Flaherty 2012 n = 54	brak lub ustabilizowane	54% (40%; 67%)	CR: 4% PR: 50% StD: 41% PD: 6%	
BREAK-2 n = 92	ocena badacza	mutacja V600E BRAF: 59% (48,2%; 70%) mutacja V600K BRAF: 13% (0,0%; 28,7%)	V600E n = 76	V600K n = 16
	ocena IRC	mutacja V600E BRAF: 41% mutacja V600K BRAF: 25%	CR: 7% PR: 53% StD: 16% PD: 16% NA: 9% OP: 59%	CR: 0% PR: 13% StD: 44% PD: 31% NA: 13% OP: 13%
	ocena niezależnego badacza <sup>^^^</sup>	mutacja V600E BRAF: 57% mutacja V600K BRAF: 19%	bd.	bd.
BREAK-MB <sup>^</sup>	podgrupa A <sup>^^</sup> n = 89	ocena badacza	mutacja V600E BRAF: 37,8% (26,8%; 49,9%) mutacja V600K BRAF: 0% (0%; 21,8%)	
	podgrupa B <sup>^^</sup> n = 83	ocena IRC	obecne, bezobjawowe	
		ocena badacza	mutacja V600E BRAF: 28% mutacja V600K BRAF: 0%	
		ocena IRC	mutacja V600E BRAF: 30,8% (19,9%; 43,5%) mutacja V600K BRAF: 27,8% (9,7%; 53,5%)	
			mutacja V600E BRAF: 23% mutacja V600K BRAF: 11%	

<sup>^</sup> w badaniu przedstawiono dane dotyczące odpowiedzi obiektywnej występującej jednocześnie w obrębie zmian wewnątrzczaszkowych i pozaczaszkowych;  
<sup>^^</sup> w badaniu wyróżniono podgrupy pacjentów z dotychczas nieleczonymi przerzutami do mózgu (podgrupa A) i chorych z progresją przerzutów do mózgu pomimo zastosowania zabiegu chirurgicznego, radioterapii całego mózgu lub radiochirurgii stereotaktycznej (podgrupa B);  
<sup>^^^</sup> przeprowadzona w związku z rozbieżnością wyników badaczy i niezależnej komisji; ocena była zbliżona do oceny badaczy;  
ORR odpowiedź obiektywna (CR + PR);  
CR odpowiedź całkowita;  
PR odpowiedź częściowa;  
StD choroba stabilna;  
PD progresja choroby;  
OP odpowiedź potwierdzona;  
NO nie oceniono;  
IRC niezależna komisja.

Zarówno w badaniu *Falchook 2012*, jaki i próbie *Flaherty 2012*, a więc próbach uwzględniających chorych bez aktywnych przerzutów do mózgu, u więcej niż połowy chorych obserwowano obiektywną odpowiedź na leczenie, odpowiednio u 69% i 54%. W próbie *Falchook 2012* potwierdzony odsetek odpowiedzi był nieco niższy niż odsetek odpowiedzi obiektywnej i wynosił 50%. W badaniu *Flaherty 2012* najczęstszym rodzajem odpowiedzi na leczenie była odpowiedź częściowa lub choroba stabilna (odpowiednio 50% i 41%); odpowiedź całkowita wystąpiła tylko u 4% chorych. Ponadto w badaniu *Falchook 2012* zaobserwowano także, że u pacjentów bez przerzutów do mózgu odsetki zarówno odpowiedzi obiektywnej, jak i potwierdzonej były wyższe w przypadku mutacji V600E w porównaniu do mutacji V600 ogółem.

Podobne wyniki obserwowano także w populacji chorych bez wcześniejszych lub aktualnych przerzutów do mózgu (*BREAK-2*) – w podgrupie z mutacją V600E, a więc zgodnej z populacjami uwzględnionymi w dwóch opisywanych w poprzednim akapicie próbach, częstość potwierdzonej odpowiedzi obiektywnej wyniosła 59% (częstość ta była znacznie niższa w podgrupie z mutacją V600K – 13%). W podgrupie pacjentów z mutacją V600E najczęstszym uzyskiwanym rodzajem odpowiedzi była odpowiedź częściowa (53%), zaś w podgrupie chorych z mutacją V600K choroba stabilna (44%). Odpowiedź całkowitą stwierdzono tylko w podgrupie chorych z mutacją V600E (u 7% pacjentów). Ocena niezależnej komisji różniła się znacznie od oceny badaczy, więc konieczna była analiza wyników przez niezależnego badacza – jego ocena częstości występowania poszczególnych rodzajów odpowiedzi na leczenie była zbliżona do oceny przeprowadzonej przez badaczy.

Z kolei w badaniu *BREAK-MB*, w którym uwzględniono chorych z przerzutami do mózgu, częstość uzyskiwania odpowiedzi obiektywnej była mniejsza niż w powyższych próbach, uwzględniających chorych bez takich przerzutów (*Falchook 2012*, *Flaherty 2012*). Obserwowano także, że w podgrupie pacjentów z progresją mimo wcześniejszego leczenia przerzutów do mózgu, nie było znacznych różnic w częstości uzyskiwania obiektywnej odpowiedzi na leczenie między poszczególnymi typami mutacji genu BRAF (E vs K), odpowiednio 30,8% vs 27,8%. Z kolei w podgrupie chorych z nieleczonymi przerzutami do mózgu u pacjentów z mutacją V600E odpowiedź obiektywna wystąpiła u 37,8% pacjentów, natomiast wśród chorych z mutacją V600K nie stwierdzono żadnego przypadku ORR. W analizie niezależnej komisji wyniki te były mniejsze o około 10-15 punktów procentowych, ale ogółem potwierdzają powyższe wnioskowanie.

W badaniu *Falchook 2012* zaobserwowano także, że u 8/10 (80%) pacjentów z podgrupy chorych z przerzutami do mózgu, u 3 progresję odnotowano tylko w obrębie mózgu, u 3 poza obszarem mózgu, a u 2 w obu tych miejscach.

#### 1.6.4.3.1. Czas trwania odpowiedzi na leczenie

W badaniu *Flaherty 2012* podano, że w okresie leczenia dabrafenibem o medianie 6,1 miesiąca mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie u chorych wynosiła 5,6 (95% CI: 4,5; 7,4) miesiąca.

Także w próbie *Falchook 2012* u pacjentów bez przerzutów do mózgu mediana czasu trwania odpowiedzi była podobna i wynosiła 6,2 (95% CI: 4,2; 7,7).

W badaniu *BREAK-2* mediana czasu trwania odpowiedzi była zbliżona do tej obserwowanej w powyższych badaniach – podano, że mediana ta była podobna w podgrupie chorych z mutacją V600E i podgrupie pacjentów z mutacją V600K, odpowiednio 5,2 vs 5,3 miesiąca (w ocenie niezależnej komisji: 6,2 vs 5,0 miesiąca). Ponadto stwierdzono, że mediana czasu do odpowiedzi na leczenie w grupie chorych z mutacją V600E wyniosła 1,3 miesiąca.

#### 1.6.4.3.2. Wskaźnik kontroli choroby

Dane dotyczące chorych uzyskujących kontrolę choroby (ODC, z ang. *Overall Disease Control*), definiowaną jako sumę odpowiedzi całkowitej, odpowiedzi częściowej oraz choroby stabilnej, analizowano w próbie *BREAK-MB*. W badaniu tym ocenie tej poddano łącznie zarówno zmiany wewnątrzczaszkowe, jak i pozaczaszkowe. Ponadto informacje przedstawione w publikacjach *Falchook 2012* i *BREAK-2* umożliwiły obliczenie wskaźnika kontroli choroby, uzyskiwanego przez chorych w tych badaniach. Dane przedstawia poniższa tabela.

Tabela 34. Odsetek chorych wykazujących kontrolę choroby, badania bez randomizacji (*BREAK-2*, *BREAK-MB* i *Flaherty 2012*).

Badanie	Przerzuty	% chorych z kontrolą choroby (95% CI)
<i>Flaherty 2012</i> n = 54	brak lub ustabilizowane	94%*
<i>BREAK-2</i> n = 92	brak	mutacja V600E BRAF: 75%* mutacja V600K BRAF: 56%*
<i>BREAK-MB</i> <sup>^</sup>	podgrupa A <sup>^^</sup>	mutacja V600E BRAF: 79,7% (68,8%; 88,2%) mutacja V600K BRAF: 46,7% (21,3%; 73,4%)
	podgrupa B <sup>^^</sup>	mutacja V600E BRAF: 83,1% (71,7%; 91,2%) mutacja V600K BRAF: 50,0% (26,0%; 74,0%)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> w badaniu przedstawiono dane dotyczące odpowiedzi obiektywnej występującej jednocześnie w obrębie zmian wewnątrzczaszkowych i pozaczaszkowych;

<sup>^^</sup> w badaniu wyróżniono podgrupy pacjentów z dotychczas nieleczonymi przerzutami do mózgu (podgrupa A) i chorych z progresją przerzutów do mózgu pomimo zastosowania zabiegu chirurgicznego, radioterapii całego mózgu lub radiochirurgii stereotaktycznej (podgrupa B).

Zarówno w podgrupie pacjentów z przerzutami do mózgu dotychczas nieleczonymi, jak i w podgrupie chorych z zastosowaną wcześniej terapią przerzutów do mózgu, zaobserwowano, że wskaźnik kon-

troli choroby jest wyższy w przypadku mutacji V600E niż w przypadku mutacji V600K, odpowiednio 79,7% vs 46,7% i 83,1% vs 50,0% (*BREAK-MB*). Podobne wyniki obserwowano także w badaniu *BREAK-2*, uwzględniających chorych bez wcześniejszych i aktualnych przerzutów do mózgu, odpowiednio 75% vs 56%. Najwyższy wskaźnik kontroli choroby zaobserwowano w badaniu *Flaherty 2012* – wynosił on 94%.

#### 1.6.4.3.3. Wewnątrzczaszkowa odpowiedź na leczenie

Ocenę radiologiczną przerzutów w mózgu według kryteriów RECIST (wewnątrzczaszkowa odpowiedź na leczenie) przeprowadzono w badaniach *Falchook 2012* i *BREAK-MB*.

W badaniu *Falchook 2012* podano, że analiza ta dotyczyła 10 chorych otrzymujących dabrafenib w dawce 150 mg z bezobjawowymi, nieleczonymi przerzutami do mózgu, których rozmiary wynosiły od 3 do 15 mm. Odnotowano, że zmniejszenie zmian w mózgu nastąpiło u 9 pacjentów, z czego u 4 obserwowano całkowite ustąpienie wszystkich przerzutów. Ponadto u wspomnianych 9 chorych obserwowano także zmniejszenie zmian występujących poza mózgiem. Najdłuższa odpowiedź na leczenie utrzymywała się przez 15 miesięcy.

Natomiast szczegółowe informacje, z podziałem na rodzaj obserwowanej odpowiedzi przedstawiono w publikacji *BREAK-MB*. Dane na temat liczby i odsetków chorych z poszczególnymi rodzajami odpowiedzi wewnątrzczaszkowej na leczenie przedstawiono w poniższej tabeli – w przypadku odpowiedzi obiektywnej w publikacji poza oceną przeprowadzoną przez badaczy, odnaleziono także informacje o ocenie wykonanej przez niezależną komisję (IRC).

*Tabela 35. Liczba i odsetek chorych wykazujących poszczególne rodzaje wewnątrzczaszkowej odpowiedzi na leczenie, badania bez randomizacji (BREAK-MB).*

Rodzaj odpowiedzi na leczenie		Podgrupa A <sup>^</sup>		Podgrupa B <sup>^</sup>	
		V600E (n = 74)	V600K (n = 15)	V600E (n = 65)	V600K (n = 18)
<b>odpowieź obiektywna</b>	ocena badacza	29 (39,2% [95% CI: 28,0%; 51,2%])	1 (6,7% [95% CI: 0%; 31,9%])	20 (30,8% [95% CI: 19,9%; 43,4%])	4 (22,2% [95% CI: 6,4%; 47,6%])
	ocena IRC	15 (20%)	0 (0%)	12 (19%)	2 (11%)
<b>wskaźnik kontroli choroby</b>		60 (81,1% [95% CI: 70,3%; 89,3%])	5 (33,3% [95% CI: 11,8%; 61,6%])	58 (89,2% [95% CI: 79,1%; 95,6%])	9 (50,0% [95% CI: 26,0%; 74,0%])
odpowieź całkowita		2 (3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
odpowieź częściowa		27 (36%)	1 (7%)	20 (31%)	4 (22%)
choroba stabilna		31 (42%)	4 (27%)	38 (58%)	5 (28%)
progresja choroby		9 (12%)	6 (40%)	5 (8%)	6 (33%)



Rodzaj odpowiedzi na leczenie	Podgrupa A <sup>^</sup>		Podgrupa B <sup>^</sup>	
	V600E (n = 74)	V600K (n = 15)	V600E (n = 65)	V600K (n = 18)
nieoznaczona	5 (7%) <sup>1</sup>	4 (27%) <sup>2</sup>	2 (3%) <sup>3</sup>	3 (17%) <sup>4</sup>

- <sup>^</sup> w badaniu wyróżniono podgrupy pacjentów z dotychczas nieleczonymi przerzutami do mózgu (podgrupa A) i chorych z progresją przerzutów do mózgu pomimo zastosowania zabiegu chirurgicznego, radioterapii całego mózgu lub radiochirurgii stereotaktycznej (podgrupa B);
- <sup>1</sup> dwóch chorych nie miało wykonanej oceny na początku badania, dwóch pacjentów miało stwierdzoną chorobę stabilną tylko w 4. tygodniu próby i u 1 pacjenta stwierdzono progresję choroby tylko w 4. tygodniu badania;
- <sup>2</sup> 4 pacjentów nie miało wykonanej oceny na początku badania;
- <sup>3</sup> 1 chory rozpoczął nowe leczenie przeciwnowotworowe po 2 dniach od pierwszego podania dabrafenibu oraz u 1 pacjenta stwierdzono progresję choroby tylko w 4. tygodniu próby;
- <sup>4</sup> u 1 jednego pacjenta w 1. tygodniu badania stwierdzono kliniczną progresję choroby, a u 2 innych chorobę stabilną w 4. tygodniu badania.

W podgrupie pacjentów z mutacją V600E odsetek chorych z obiektywną odpowiedzią wewnątrzczaszkową był nieco większy u pacjentów z przerzutami do mózgu dotychczas nieleczonymi niż u chorych z progresją przerzutów pomimo ich wcześniejszego leczenia, odpowiednio 39,2% vs 30,8%. Odmienne w przypadku mutacji V600K, powyższe odsetki wyniosły odpowiednio 6,7% vs 22,2%. W ocenie niezależnej komisji częstość występowania ORR była prawie o połowę mniejsza niż w ocenie badaczy.

Niezależnie od rodzaju mutacji genu BRAF kontrolę choroby uzyskiwano częściej u chorych progresją przerzutów do mózgu mimo leczenia niż u pacjentów z przerzutami do mózgu dotychczas nieleczonymi – w przypadku mutacji V600E odpowiednio u 89,2% i 81,1% a mutacji V600K odpowiednio u 50,0% i 33,3% pacjentów.

Całkowitą wewnątrzczaszkową odpowiedź na leczenie zaobserwowano jedynie u pacjentów z mutacją V600E, u których przerzuty do mózgu dotychczas nie były leczone. Odpowiedź częściowa w większości wyróżnionych podgrup występowała u 22-36% chorych – wyjątek stanowi podgrupa pacjentów z wcześniej nieleczonymi przerzutami do mózgu i mutacją V600K, gdzie odsetek ten wynosił 7%. Chorobę stabilną obserwowano u ponad połowy pacjentów wcześniej leczonych z powodu przerzutów do mózgu i 40% chorych bez takiej terapii. Progresja choroby wystąpiła u 13% i 17% chorych, odpowiednio w podgrupie pacjentów z progresją przerzutów do mózgu mimo wcześniejszego leczenia i podgrupie pacjentów z przerzutami do mózgu dotychczas nieleczonymi – jednak w obu podgrupach była częstsza u pacjentów z mutacją V600K.

#### 1.6.4.3.3.1. Czas trwania wewnątrzczaszkowej obiektywnej odpowiedzi na leczenie

Ocenę czasu trwania wewnątrzczaszkowej obiektywnej odpowiedzi na leczenie, definiowanej jako sumę odpowiedzi całkowitej i częściowej, przedstawiono tylko w badaniu *BREAK-MB*. Dane te zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 36. Czas trwania wewnątrzczaszkowej obiektywnej odpowiedzi na leczenie, badania bez randomizacji (BREAK-MB).

BREAK-MB	Podgrupa A <sup>^</sup>		Podgrupa B <sup>^</sup>	
	V600E	V600K	V600E	V600K
Mediana czasu trwania ORR (95% CI) [tygodnie]	20,1 (12,1; nie osiągnięto)	12,4 (nie osiągnięto; nie osiągnięto)	28,1 (20,1; 28,1)	16,6 (nie osiągnięto; nie osiągnięto)

<sup>^</sup> w badaniu wyróżniono podgrupy pacjentów z dotychczas nieleczonymi przerzutami do mózgu (podgrupa A) i chorych z progresją przerzutów do mózgu pomimo zastosowania zabiegu chirurgicznego, radioterapii całego mózgu lub radiochirurgii stereotaktycznej (podgrupa B).

Mediana czasu trwania wewnątrzczaszkowej odpowiedzi na leczenie była większa u pacjentów z leczonymi przerzutami do mózgu i z mutacją V600E w porównaniu do pacjentów z tą samą mutacją wcześniej nieleczonych miejscowo, odpowiednio 28,1 vs 20,1 tygodnia. W podgrupie pacjentów z mutacją V600K mediany w obu podgrupach (chorych wcześniej leczonych i nieleczonych miejscowo) były krótsze, wynosiły odpowiednio 16,6 i 12,4 tygodni.

### 1.6.5. Bezpieczeństwo

Dane odnośnie bezpieczeństwa stosowania dabrafenibu w leczeniu czerniaka odnaleziono we wszystkich włączonych badaniach bez randomizacji. Z uwagi jednak na to, że w próbie *Falchook 2012* dane te przedstawiono łącznie dla wszystkich uwzględnionych w badaniu jednostek chorobowych, z podziałem na różne dawkowanie dabrafenibu, nie przedstawiono ich w poniższej analizie.

W badaniach *BREAK-2*, *BREAK-MB* i *Flaherty 2012* podano, że ocena bezpieczeństwa została przeprowadzona w grupie chorych, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę dabrafenibu.

#### 1.6.5.1. Zgony

W próbach *Falchook 2012* i *BREAK-MB* podano, że w trakcie leczenia dabrafenibem nie zaobserwowano zgonów związanych z prowadzonym leczeniem.

#### 1.6.5.2. Jakiegokolwiek działania niepożądane (AEs)

Informacje na temat działań niepożądanych ogółem (AEs, z ang. *Adverse Events*) obserwowanych w czasie leczenia dabrafenibem, odnaleziono w badaniach *BREAK-2*, *BREAK-MB* i *Flaherty 2012*, przedstawiono w tabeli poniżej. W badaniu *BREAK-MB* były to działania związane z leczeniem, zaś w *BREAK-2* i *Flaherty 2012* zarówno związane, jak i niezwiązane z prowadzoną terapią.

Tabela 37. Jakiegokolwiek działania niepożądane, badania bez randomizacji (*BREAK-2*, *BREAK-MB* i *Flaherty 2012*).

Badanie	AEs bez względu na nasilenie	AEs 3. lub 4. stopnia
<i>Flaherty 2012</i>	53/53^^ (100%)	23/53^^ (43%)
<i>BREAK-MB</i>	141/172 (82%)^	bd.
<i>BREAK-2</i>	86/92 (93%)	33*/92 (36%*)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ w obu wyróżnionych podgrupach (chorzy wcześniej poddani terapii przerzutów lub nie) odsetek chorych z jakimikolwiek AE był taki sam (82%);

^^ jeden z chorych przez pomyłkę otrzymał inny schemat leczenia, więc nie został uwzględniony w analizie bezpieczeństwa monoterapii dabrafenibem.

W badaniu *BREAK-MB*, oceniającym chorych z przerzutami do mózgu zaobserwowano, że działania niepożądane wystąpiły ogółem u 82% chorych.

Z kolei w badaniu *Flaherty 2012*, uwzględniającym pacjentów bez przerzutów do mózgu, u wszystkich chorych wystąpiły działania niepożądane. W badaniu tym podano, że działania niepożądane 3. lub 4. stopnia stwierdzono u 43% chorych. Podobne odsetki obserwowano także w badaniu *BREAK-2*, w którym populację stanowili chorzy bez zarówno aktualnych, jak i wcześniej występujących przerzutów do mózgu – jakiegokolwiek działania niepożądane wystąpiły u 93% pacjentów, a jakiegokolwiek działania niepożądane w stopniu 3. lub 4. u 36% chorych.

#### 1.6.5.2.1. Działania niepożądane 3. lub 4. stopnia związane z leczeniem (TRAEs)

Tylko w badaniu *BREAK-MB* podano, że działania niepożądane 3. lub 4. stopnia związane z terapią dabrafenibem obserwowano u 38/172 pacjentów (22%).

#### 1.6.5.3. Ciężkie działania niepożądane (SAEs)

Informacje odnośnie ciężkich działań niepożądanych (SAEs, z ang. *Serious Adverse Events*) zaprezentowano w próbach *BREAK-2* i *BREAK-MB*.

W populacji chorych z przerzutami do mózgu (*BREAK-MB*) podano, że działania takie wystąpiły u 51 (30%) chorych. Najczęstszymi SAEs były: gorączka (10 chorych, 6%), krwotok wewnątrzczaszkowy (10 chorych, 6%, w tym jeden związany z prowadzonym leczeniem) oraz rak kolczystokomórkowy skóry (11 chorych, 6%).

W populacji chorych bez przerzutów do mózgu (*BREAK-2*) ciężkie (*serious*) działania niepożądane stwierdzono u podobnego odsetka chorych, co wśród pacjentów z takimi przerzutami (27%). Do najczęstszych należały: rak podstawnokomórkowy (4%) i rak kolczystokomórkowy skóry (9%).

#### **1.6.5.4. Działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia**

W badaniach *Falchook 2012* podano, że nie zaobserwowano działań niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia.

Z kolei w próbie *BREAK-MB* u 4 (2%) chorych leczenie zakończono z powodu działań niepożądanych – u 2 (1%) z powodu krwotoku wewnątrzczaszkowego, u 1 (1%) z powodu limfopenii i u 1 (1%) na skutek pancytopenii. Zarówno limfopenia, jak i pancytopenia zostały uznane za związane z zastosowanym leczeniem.

#### **1.6.5.5. Poszczególne działania niepożądane**

Dane na temat częstości występowania poszczególnych działań niepożądanych, z wyjątkiem działań niepożądanych związanych ze zmianami skórnymi, przedstawiono w tabeli poniżej. W próbie *Flaherty 2012* przedstawiono najczęstsze AEs, które występowały u ponad 20% chorych w którejkolwiek z wyróżnionych grup, zaś w badaniu *BREAK-2* te, które stwierdzono u co najmniej 10% pacjentów. Ponieważ w badaniu *BREAK-MB* dane te przedstawiono oddzielnie w postaci działań niepożądanych o 2. lub 3. stopniu nasilenia, liczby te zsumowano, aby otrzymać przybliżoną łączną częstość występowania poszczególnych działań niepożądanych.

Tabela 38. Poszczególne działania niepożądane, badania bez randomizacji (BREAK-2, BREAK-MB i Flaherty 2012).

AEs	BREAK-MB				BREAK-2 (n = 92)		Flaherty 2012 (n = 53^^)	
	Grupa A^ (n = 89)		Grupa B^ (n = 83)		ogółem	3. stopień	ogółem	3-4. stopień
	2-3. stopień	3-4.† stopień	2-3. stopień	3-4.† stopień				
Gorączka&	6 (7%)*	0 (0%)	10 (12%)*	1 (1%)	22 (24%)	0 (0%)	14 (26%)	0 (0%)
Drgawki	2 (2%)*	0 (0%)	3 (4%)*	1 (1%)	11 (12)	0 (0%)	9 (17%)	0 (0%)
Zmęczenie	6 (7%)*	0 (0%)	5 (6%)*	1 (1%)	20 (22%)	1 (1%)	21 (40%)	3 (6%)
Nudności	2 (2%)*	1 (1%)	2 (2%)*	0 (0%)	18 (20%)	1 (1%)	11 (21%)	0 (0%)
Wymioty	3 (3%)	0 (0%)	2 (2%)	0 (0%)	14 (15%)	1 (1%)	8 (15%)	0 (0%)
Biegunka	1 (1%)	0 (0%)	2 (2%)*	1 (1%)	10 (11%)	1 (1%)	15 (28%)	0 (0%)
Ból głowy	7 (8%)*	1 (1%)	1 (1%)	0 (0%)	19 (21%)	2 (2%)	15 (28%)	0 (0%)
Ból stawów	2 (2%)*	0 (0%)	1 (1%)	0 (0%)	30 (33%)	1 (1%)	18 (34%)	0 (0%)
Spadek apetytu	5 (6%)*	2 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	12 (13%)	1 (1%)	10 (19%)	0 (0%)
Ból mięśni	3 (3%)	0 (0%)	1 (1%)	0 (0%)	bd.	bd.	12 (23%)	1 (2%)
Obrzęk obwodowy	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	9 (17%)	0 (0%)
Kaszel	bd.	bd.	bd.	bd.	12 (13%)	0 (0%)	11 (21%)	0 (0%)
Pocenie nocne	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	3 (6%)	0 (0%)
Zatwardzenie	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	6 (11%)	0 (0%)
Obniżenie frakcji wyrzutowej	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	0 (0%)	0 (0%)
Niewydolność serca	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	0 (0%)	0 (0%)

AEs	BREAK-MB				BREAK-2 (n = 92)		Flaherty 2012 (n = 53^^)	
	Grupa A^ (n = 89)		Grupa B^ (n = 83)		ogółem	3. stopień	ogółem	3-4. stopień
	2-3. stopień	3-4. † stopień	2-3. stopień	3-4. † stopień				
Nadciśnienie	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	2 (4%)	0 (0%)
Chorioretinopatia	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	0 (0%)	0 (0%)
Zwiększone stężenie ALP we krwi	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	1 (2%)	0 (0%)
Zwiększone stężenie ALT we krwi	2 (2%)*	1 (1%)	4 (5%)*	1 (1%)	bd.	bd.	bd.	bd.
Ból kończyn	1 (1%)	0 (0%)	1 (1%)	0 (0%)	13 (14%)	1 (1%)	bd.	bd.
Krwotok wewnętrzny	5 (3%)**		5 (3%)**		bd.	bd.	bd.	bd.
Anemia	bd.		bd.		11 (12%)	0 (0%)	bd.	bd.
Ból pleców	bd.		bd.		9 (10%)	1 (1%)	bd.	bd.
Hipofosfatemia	bd.		bd.		9 (10%)	4 (4%)	bd.	bd.
Świąd	bd.		bd.		9 (10%)	0 (0%)	bd.	bd.

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

\*\* łącznie u 9 pacjentów krwotok wewnętrzny niezwiązany z leczeniem, zaś u jednego chorego uznany za wynikający z prowadzonego leczenia (w publikacji zaznaczono, że zmiana nowotworowa, której krwotok dotyczył miała już taki charakter przed włączeniem do próby);

^ w badaniu wyróżniono podgrupy pacjentów z dotychczas nieleczonymi przerzutami do mózgu (podgrupa A) i chorych z progresją przerzutów do mózgu pomimo zastosowania zabiegu chirurgicznego, radioterapii całego mózgu lub radiochirurgii stereotaktycznej (podgrupa B);

^^ jeden z chorych przez pomyłkę otrzymał inny schemat leczenia, więc nie został uwzględniony w analizie bezpieczeństwa monoterapii dabrafenibem;

† w podgrupie A jedynymi działaniami niepożądanymi 4. stopnia były: wzrost stężenia amylazy we krwi, drgawki, wzrost aktywności lipazy oraz neutropenia, a w podgrupie B: agranulocytoza i krwotok wewnętrzny;

& w badaniu BREAK-MB ogółem, bez względu na nasilenie, gorączka wystąpiła u 26% chorych.

W badaniu *BREAK-MB*, u chorych z przerzutami do mózgu leczonych dabrafenibem w monoterapii, odnotowano, że do najczęstszych działań niepożądanych, zarówno u pacjentów wcześniej poddanych terapii przerzutów do mózgu, jak i u chorych bez takiego leczenia, należały: gorączka (odpowiednio 12% i 7%) i zmęczenie (odpowiednio 6% i 7%). Poszczególne działania niepożądane 3. lub 4. stopnia występowały u niewielkiego odsetka chorych (1-2%).

W przypadku chorych bez przerzutów do mózgu lub z przerzutami ustabilizowanymi (badanie *Flaherty 2012*) najczęściej obserwowano zmęczenie (40%) oraz gorączkę (26%). W przypadku działań niepożądanych 3. lub 4. stopnia odnotowano jedynie zmęczenie i ból mięśni (odpowiednio u 6% i 2% chorych).

Z kolei w populacji pacjentów bez zarówno wcześniejszych, jak i aktualnych przerzutów do mózgu, najczęściej odnotowywano ból stawów (33%) i gorączkę (24%). Najczęstszym działaniem niepożądanym w 3. stopniu ciężkości była hipofosfatemia (4%).

#### **1.6.5.6. Skórne działania niepożądane**

Ocena częstości występowania skórnych działań niepożądanych stanowiła główny punkt końcowy badania *Anforth 2012*. Ponadto informacje takie odnaleziono także w badaniach *BREAK-2*, *BREAK-MB* i *Flaherty 2012*. Dane z powyższych badań zebrano w tabeli poniżej. Ponieważ w badaniu *BREAK-MB* dane te przedstawiono oddzielnie w postaci działań niepożądanych 2. lub 3. stopnia ciężkości, liczby te zsumowano, aby otrzymać przybliżoną łączną częstość występowania poszczególnych działań niepożądanych.

Tabela 39. Poszczególne skórne działania niepożądane, badania bez randomizacji (Anforth 2012, BREAK-MB i Flaherty 2012).

Skórne AEs	Anforth 2012 (n = 41) <sup>@</sup>	BREAK-MB				BREAK-2 (n = 92)		Flaherty 2012 (n = 53 <sup>^^</sup> )	
		Grupa A <sup>^</sup> (n = 89)		Grupa B <sup>^</sup> (n = 83)		ogółem	3. stopień	ogółem	3-4. stopień
		2-3. stopień	3-4. <sup>†</sup> stopień	2-3. stopień	3-4. <sup>†</sup> stopień				
Zrogowacenie brodawkowe (verruca keratoses)	20 (49%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
Rak kolczystokomórkowy skóry <sup>§</sup> (squamous cell carcinoma)	8 (20%)	5 (6%)	5 (6%)	6 (7%)	6 (7%)	9 (10%)	7 (8%)	10 (19%)	9 (17%)
Zrogowacenie łojotokowe (seborrheic keratosis)	14 (34%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
Hiperkeratocyczne rogowacenie słoneczne (hiperkeratotic actinic keratosis)	4 (10%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
Choroba Grovera	11 (27%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
Rogowacenie podaszowe <sup>&amp;</sup> (plantar hyperkeratosis)	9 (22%)	8 (9%)*	3 (3%)	4 (5%)	0 (0%)	bd.	bd.	bd.	bd.
Brodawka zwyczajna (verruca vulgaris)	2 (5%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
Wysypka	bd.	5 (6%)	0 (0%)	1 (1%)	0 (0%)	bd.	bd.	19 (36%)	0 (0%)
Hiperkeratoza**	18 (44%)*‡	7 (8%)	0 (0%)	8 (10%)*	1 (1%)	25 (27%)	1 (1%)	16 (30%)	0 (0%)
Łysienie	bd.	1 (1%)	0 (0%)	1 (1%)	0 (0%)	11 (12%)	0 (0%)	18 (34%)	0 (0%)
Znamię melanocytowe	bd.	1 (1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	bd.	bd.	bd.	bd.
Brodawczak skóry (skin papilloma)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	14 (15%)	0 (0%)	8 (15%)	0 (0%)
Rak podstawnokomórkowy skóry	bd.		3 (2%)			bd.	bd.	bd.	bd.

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;



- \*\* z uwzględnieniem rogowacenia słonecznego (*actinic keratosis*), hiperkeratozy (*hyperkeratosis*), zrogowacenia łojotokowego (*seborrhoeic keratosis*), włókniaka starczego (*acrochordon*) oraz brodawczaka skóry (*skin papilloma*) (*BREAK-MB*);
- ‡ przedstawiono jako sumę działań niepożądanych zgodnych z definicją hiperkeratozy z badania *BREAK-MB*;
- ^ w badaniu wyróżniono podgrupy pacjentów z dotychczas nieleczonymi przerzutami do mózgu (podgrupa A) i chorych z progresją przerzutów do mózgu pomimo zastosowania zabiegu chirurgicznego, radioterapii całego mózgu lub radiochirurgii stereotaktycznej (podgrupa B);
- ^^ jeden z chorych przez pomyłkę otrzymał inny schemat leczenia, więc nie został uwzględniony w analizie bezpieczeństwa monoterapii dabrafenibem;
- † w badaniu *BREAK-MB* podano, że w podgrupie A jedynymi działaniami niepożądanymi 4. stopnia ciężkości były: wzrost stężenia amylazy we krwi, drgawki, wzrost aktywności lipazy oraz neutropenia, a w podgrupie B: agranulocytoza i krwotok wewnątrzczaszkowy;
- § w badaniu *BREAK-MB* podany odsetek obejmowała także rogowiaka kolczystokomórkowego, którego stwierdzono u 1 pacjenta;
- & w badaniu *BREAK-MB* pojęcie to obejmowało także erytrodyzestezję dłoniowo-podeszwową oraz zrogowacenie dłoniowe;
- @ poza wymienionymi w tabeli obserwowano także: u 20% chorych stwierdzono torbiele naskórkowe, u 7% zmiany trądzikopodobne, u 20% obserwowano zwiększone wypadanie włosów, u 17% ich kręcenie, a u 10% rumień pęcherzykowy i rogowacenie.

Najczęstszymi skórnymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi podczas stosowania dabrafenibu w badaniu *Anforth 2012* były: zrogowacenie brodawkowate (49%), hiperkeratoza (44%) oraz zrogowacenie łojotokowe (34%).

W badaniu *BREAK-MB*, włączającym chorych z przerzutami do mózgu, częstość skórnych działań niepożądanych nie różniła między pacjentami otrzymującymi wcześniej terapię przerzutów do mózgu a chorymi bez takiej terapii. Do najczęstszych skórnych AEs należały rak kolczystokomórkowy skóry (odpowiednio 6% i 7%) oraz hiperkeratoza (odpowiednio 8% i 10%). Podobnie było w przypadku próby *Flaherty 2012*, uwzględniającej chorych bez przerzutów lub z przerzutami ustabilizowanymi, gdzie najczęściej występowały wysypka (36%) i łysienie (34%), a w dalszej kolejności także hiperkeratoza (30%) oraz rak kolczystokomórkowy (19%). W populacji chorych bez przerzutów do mózgu występujących wcześniej, jak i aktualnych (*BREAK-2*), najczęściej obserwowano hiperkeratozę (27%).

Najczęstszymi skórnymi AEs 3. lub 4. stopnia były rak kolczystokomórkowy (17% w próbie *Flaherty 2012* i 8% w badaniu *BREAK-2*) oraz rogowacenie podeszwowe (2% w badaniu *BREAK-MB*).

#### 1.6.5.6.1. Szczegółowe informacje na temat wybranych skórnych działań niepożądanych z badania *Anforth 2012*

W badaniu *Anforth 2012* przedstawiono szczegółowe opisy wybranych skórnych działań niepożądanych obserwowanych podczas stosowania dabrafenibu; poniżej wiek chorych każdorazowo podawano w postaci mediany.

**Zrogowacenie brodawkowate (*verruca keratoses*).** Pacjenci z takim rodzajem zmian byli starsi w porównaniu do chorych bez takich zmian, odpowiednio 59 lat (zakres: 31-84) vs 39 lat (zakres: 22-83),  $p = 0,009$ . Nie zaobserwowano różnic w częstości występowania zrogowaceń brodawkowatych pod względem płci.

**Rak kolczystokomórkowy skóry (*squamous cell carcinoma*).** Podobnie jak powyżej, chorzy z rakiem kolczystokomórkowym skóry byli starsi niż pacjenci bez takich zmian, odpowiednio 62 lata (zakres: 49-84) vs 40 lat,  $p = 0,016$ . Stwierdzono istotny statystyczny związek między częstością występowania opisywanej zmiany a zrogowaceniem brodawkowatym,  $p = 0,007$  – 88% chorych z rakiem kolczystokomórkowym skóry miało także zmianę w postaci zrogowacenia brodawkowatego.

**Rogowacenie podeszwowe (*plantar hyperkeratosis*).** W badaniu zaobserwowano zmiany jedynie na stopach – nie stwierdzono występowania takiego działania niepożądanego na dłoniach.

### 1.6.5.6.2. Czas do wystąpienia poszczególnych skórnych działań niepożądanych

Dodatkowo w badaniach *Anforth 2012* i *BREAK-MB* podano informacje na temat czasu do wystąpienia poszczególnych skórnych działań niepożądanych – zamieszczono je w poniższej tabeli.

*Tabela 40. Mediana czasu do wystąpienia poszczególnych skórnych działań niepożądanych, badania bez randomizacji Anforth 2012 i BREAK-MB.*

Skórne AEs	BREAK-MB Mediana (IQR)	Anforth 2012 Mediana
Zrogowacenie brodawkowe	8,4 (4,6-12,1) tygodnia (58,5 dnia)	81,5 dnia najczęściej w czasie pierwszych 36 tygodni leczenia (zwłaszcza w 6-12. tygodniu)
Rak kolczystokomórkowy skóry	bd.	113 dni 75% przypadków w czasie 6-24 tygodni leczenia (najczęściej w 12-18. tygodniu)
Choroba Grovera	bd.	79 dni

Najwcześniej pojawiającym się skórny działaniem niepożądanym było zrogowacenie brodawkowe (po 58,5 i 81,5 dniach odpowiednio w badaniach *BREAK-MB* i *Anforth 2012*) oraz choroba Grovera (po 79 dniach, w *Anforth 2012*). Najpóźniej stwierdzano wystąpienia raka kolczystokomórkowego skóry – po 113 dniach (w *Anforth 2012*).

### 1.6.5.7. Ocena występowania ludzkiego wirusa brodawczaka (HPV) i analiza immunohistochemiczna białka p16

W próbie *Anforth 2012* przeprowadzono także testy immunohistochemiczne na występowanie HPV – w 6 zbadanych przypadkach raka kolczystokomórkowego skóry i 10 zrogowacenia brodawkowego stwierdzono tylko 1 dodatnią próbkę w kierunku HPV. Jednocześnie w próbce tej wykluczono obecność białka p16. Większość obserwowanych przypadków zrogowaceń brodawkowatych miała niską ekspresję białka p16 (do 10% komórek). Z kolei w ocenie przypadków raka kolczystokomórkowego skóry białko p16 stanowiło większą część barwionej próbki.

## 1.7. Wemurafenib vs dakarbazyna – porównanie bezpośrednie

### 1.7.1. Opis metodyki włączonych badań

Odnaleziono jedno badanie kliniczne III fazy z randomizacją – *BRIM-3*, w którym porównywano efektywność i bezpieczeństwo terapii wemurafenibem wobec stosowania dakarbazyny u chorych z nieoperacyjnym, przerzutowym czerniakiem, z mutacją V600E genu BRAF.


Celem badania była ocena wyższości (hipoteza *superiority*) wemurafenibu nad dakarbazyną w wydłużeniu przeżycia całkowitego (OS) lub przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS). Głównym punktem końcowym była ocena przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji choroby. W protokole badania zaplanowano wykonanie głównej analizy po wystąpieniu 196 zgonów oraz analizy wstępnej (*interim*) po wystąpieniu 98 zgonów; wykonanie analizy wstępnej i końcowej dla oceny PFS zaplanowane zostało w tym samym czasie co analiza OS. W publikacji *Chapman 2011* przedstawiono wyniki analizy wstępnej, po wystąpieniu 118 zgonów (data odcięcia danych 30 grudnia 2010), mediana okresu obserwacji wyniosła 3,8 miesiący dla grupy wemurafenibu i 2,3 miesiąca dla grupy dakarbazyny. W analizie wstępnej zarówno dla OS jak i PFS wykazano istotną statystycznie wyższość wemurafenibu nad dakarbazyną, w związku z czym 14 stycznia 2011 zmieniono protokół badania i umożliwiono przejście chorym z grupy dakarbazyny na wemurafenib (w trakcie analizy wstępnej 50 chorych wybrało taką opcję, co może zaburzać wyniki OS).

W doniesieniach konferencyjnych odnaleziono uaktualnione wyniki dotyczące przeżycia z dłuższego okresu obserwacji: w doniesieniu *Hauschild 2011* zaprezentowano wyniki z okresu obserwacji o medianie 6,21 miesiący dla wemurafenibu i 4,46 miesiący dla dakarbazyny (odcięcie danych: marzec 2011 r.); w doniesieniu *Chapman 2012* przedstawiono uaktualnione wyniki przeżycia po wystąpieniu 199 zgonów (odcięcie danych: 3 październik 2011 r.), mediana okresu stosowania wemurafenibu 10,5 miesiący i 8,4 miesiący dakarbazyny (81 chorych z grupy dakarbazyny przeszło na wemurafenib); w publikacji *Mackiewicz 2012* zaprezentowano dodatkowe dane z konferencji ASCO, gdzie był prezentowany abstrakt *Chapman 2012* (odcięcie danych: luty 2012 r.); a doniesienie *Chapman 2011a* zawiera dodatkowe informacje dla analizy wstępnej. Analizę skuteczności przeprowadzono w populacji mITT (z ang. *intention-to-treat*), w analizie uwzględniano tylko chorych poddanych randomizacji odpowiednio wcześniej, w zależności od ocenianego punktu końcowego, natomiast analizę bezpieczeństwa wykonano w obrębie chorych otrzymujących leczenie (Tabela 41).

Oprócz wspomnianych materiałów odnaleziono również analizę weryfikacyjną NICE dotyczącą wniosku refundacyjnego wemurafenibu, w której przedstawiono wcześniej nie opublikowane dane dla wemurafenibu (*NICE 2012* i *NICE TA269 2012*).

Badanie *BRIM-3* prowadzone było w 104 ośrodkach na terenie 12 krajów na całym świecie. Próbę finansowała firma Hoffmann-La Roche.

Tabela 41. Charakterystyka metodyki badania RCT włączonego do oceny efektywności wemurafenibu (badanie *BRIM-3*).

Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTM/ punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
ocena wyższości ( <i>superiority</i> )		Mediana 3,8 miesiący (wemurafenib) oraz 2,3 miesiący (dakarbazyne)^	tak	337 vs 338 (wemurafenib vs dakarbazyne)	Ocena skuteczności – mITT, analizie poddano chorych zrandomizowanych odpowiednio wcześniej, w zależności od ocenianego punktu końcowego; ocena bezpieczeństwa	104 z 12 krajów	Hoffmann-La Roche

<sup>^</sup> dla analizy wstępnej (data odcięcia danych 30 grudnia 2010), publikacja *Chapman 2011*; dodatkowe wyniki: mediana okresu obserwacji 6,21 (zakres: < 1 do 13,9) miesiący dla wemurafenibu i 4,46 (zakres: < 1 do 11,7) miesiący dla dakarbazyne (data odcięcia: marzec 2011 r.; doniesienie *Hauschild 2011*), w publikacji *Mackiewicz 2012* zaprezentowano dodatkowe dane z konferencji ASCO, gdzie był prezentowany abstrakt *Chapman 2012* odcięcie danych: luty 2012.

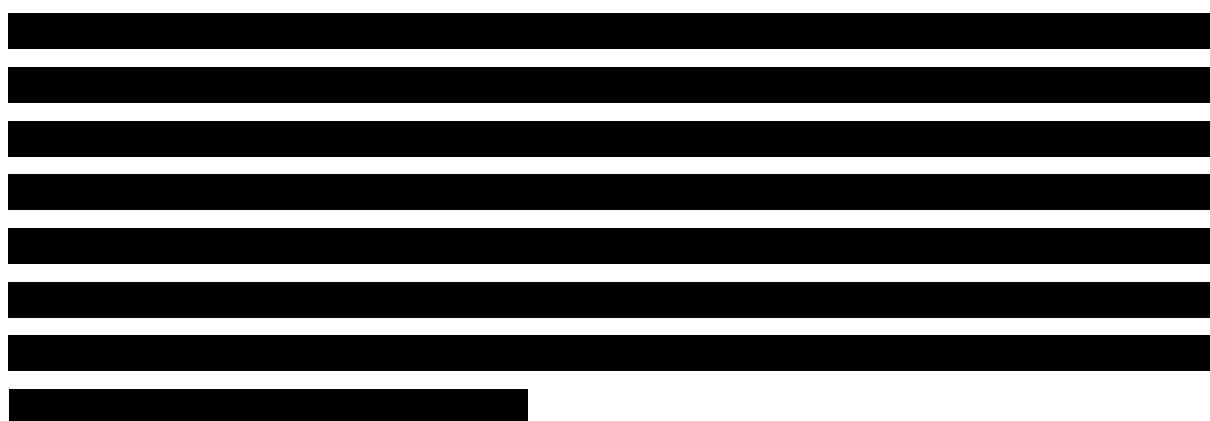

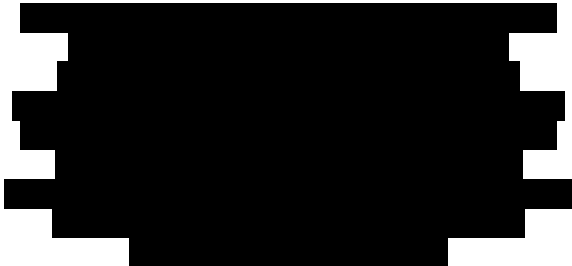





Tabela 42. Wynik oceny jakości badania *BRIM-3* według skali Jadad.

Poprawny sposób randomizacji	Opis randomizacji	Zaślepienie	Opis zaślepienia	Informacje o utracie pacjentów z badania
				

Od lutego do grudnia 2010 rekrutacji do badania poddano ogółem 2107 chorych na przerzutowego czerniaka. Najczęstszą przyczyną nie spełnienia kryteriów skryningu był ujemny wynik testu na obec-

ność mutacji V600 genu BRAF (u 20% badanych). W wyniku procesu randomizacji 675 osób losowo przydzielono do dwóch grup interwencji: 337 do grupy wemurafenibu i 338 do grupy dakarbazyny (grupa kontrolna). Przydzieloną interwencję podano 99% chorym z grupy wemurafenibu (dwóch chorych nie otrzymało leku – jeden miał za niskie stężenie hemoglobiny, drugiego błędnie włączono do badania, nie miał mutacji genu BRAF), natomiast dakarbazynę podano 86% chorych włączonych do tej grupy. Spośród pacjentów, którym nie podano dakarbazyny najczęstszymi przyczynami było wycofanie zgody na udział w badaniu (n = 20) oraz odmowa przyjęcia przepisanej terapii (n = 17), jednemu choremu błędnie podano wemurafenib zamiast dakarbazyny. W momencie pierwszego odcięcia danych (analiza wstępna) 66% i 25% chorych kontynuowało stosowanie odpowiednio wemurafenibu i dakarbazyny.

Tabela 43. Przebieg chorych w badaniu BRIM-3.

	Wemurafenib	Dakarbazyna
<b>Rekrutacja (N = 2107)</b>		
Wykluczeni ogółem	1432 (68%*)	
• Brak mutacji V600E	413 (20%*)	
• Przerzuty do mózgu	50 (2%*)	
• Niespełnienie pozostałych kryteriów włączenia/wykluczenia	36 (2%*)	
• Brak próbek tkanki do oceny genu BRAF	7 (< 1%*)	
• Wycofanie zgody na udział w badaniu	7 (< 1%*)	
• Pogorszenie sprawności lub zgon	6 (< 1%*)	
• Nie sprecyzowano	913 (43%*)	
<b>Randomizacja (N = 675)</b>		
Chorzy poddani randomizacji (populacja ITT)	337 (50%*)	338 (50%*)
Chorzy otrzymujący leczenie	335 <sup>^</sup> /337 (99%*)	289 <sup>#</sup> /338 (86%*)
Kontynuacja leczenia w momencie odcięcia danych dla analizy wstępnej: 30 grudnia 2010 (dane z doniesienia <i>Chapman 2012a</i> )	222* (66%) [zgon: 43 (13%)]	85* (25%) [zgon: 75 (22%)]
Data odcięcia danych: marzec 2011 (dane z raportu <i>NICE 2012</i> )	zgon: 73 (23%)	zgon: 122 (36%)
Data odcięcia danych: 3 październik 2011 (dane z raportu <i>NICE 2012</i> )	zgon: bd., brak możliwości zmiany wemurafenibu na dakarbazynę	zgon: 175 (52%), zmiana dakarbazyny na wemurafenib po wystąpieniu PD: 81 (24%)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> jeden chory nie rozpoczął leczenia z powodu niskiej zawartości hemoglobiny, kolejny z powodu błędu w randomizacji – chory nie miał wymaganej mutacji genu BRAF;

# przyczynami nierozpoczęcia leczenia były: wycofanie zgody na udział w badaniu (n = 20), odmowa przepisanej terapii (n = 17), progresja choroby (n = 3), brak choroby mierzalnej (n = 1), błędne podanie wemurafenibu zamiast dakarbazyny (n = 1), zator tętnicy płucnej (n = 1), pogorszenie kliniczne objawów (n = 1), przerzuty do mózgu (n = 2), niespełnienie kryteriów włączenia/wykluczenia (n = 1), brak danych (n = 2).

## 1.7.2. Charakterystyka włączonej populacji

### 1.7.2.1. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Wszyscy chorzy włączeni do badania BRIM-3 mieli histologicznie potwierdzonego czerniaka, wcześniej nieleczonego, zaawansowanego w stadium IIIC lub IV, nieoperacyjnego. Ze względu na działanie leku, włączani chorzy musieli mieć potwierdzoną obecność mutacji V600E genu BRAF. Ponadto do badania włączano dorosłych pacjentów (≥ 18 lat) z przewidywaną długością życia ≥ 3 miesiące. Pacjenci musieli być w dobrej formie: ocena sprawności 0 lub 1 w skali ECOG oraz prawidłowa czynność układu krwiotwórczego, wątroby i nerek (szczegółowe kryteria selekcji do badania zawiera Tabela 44).

Z badania wykluczano pacjentów, u których w czasie poprzednich 5 lat stwierdzono nowotwór (z wyjątkiem raka podstawno- oraz kolczystokomórkowego skóry i raka szyjki macicy). Do badania nie włączano również chorych z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego, wyjąwszy pacjentów, u których przerzuty takie zostały całkowicie wyleczone na przynajmniej 3 miesiące przed oceną, bez dowodów progresji takich przerzutów oraz zapotrzebowania na glikokortykoidy. Nie włączano również pacjentów, których stan fizyczny i emocjonalny uniemożliwiałyby wiarygodne uzyskiwanie wyników lub zwiększał ryzyko związane z udziałem w badaniu (szczegółowo jednostki chorobowe i inne stany chorego wykluczające z udziału w badaniu wymieniono w tabeli poniżej).

W badaniu nie mogli wziąć udziału chorzy stosujący jakąkolwiek dodatkową terapię przeciwnowotworową, w tym leczeni w przeszłości inhibitorami BRAF.

Do badania nie włączano kobiet w ciąży oraz karmiących piersią, a osoby w wieku reprodukcyjnym (kobiety i mężczyźni) zobowiązani byli do stosowania powszechnie uznanych metod antykoncepcji w trakcie badania oraz przynajmniej przez 6 miesięcy po zakończeniu leczenia.

Tabela 44. Kryteria selekcji chorych przyjęte w badaniu BRIM-3.

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"><li>Histologicznie potwierdzony przerzutowy czerniak, w stadium IIIC lub IV, nie podlegający resekcji</li><li>Mutacja V600E genu BRAF (dodatni wynik testu Cobas® 4800 V600E Test)</li><li>Choroba mierzalna według kryteriów RECIST</li><li>Brak wcześniejszego leczenia przeciwnowotworowego choroby zaawansowanej (chemioterapia cytotoksyczna lub aktywna/pasywna immunoterapia); dozwolona je-</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>Nowotwór występujący w ciągu 5 lat poprzedzających ocenę, z wyjątkiem raka podstawno- oraz kolczystokomórkowego skóry i raka szyjki macicy</li><li>Przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego, z wyjątkiem całkowicie wyleczonych przerzutów w czasie dłuższym niż 3 miesiące poprzedzające ocenę, bez dowodów progresji takich przerzutów oraz zapotrzebowania na glikokortykoidy</li></ul>

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> <li>• W trakcie immunoterapii adjuwantowa</li> <li>• Wiek <math>\geq 18</math> lat</li> <li>• Przewidywana dalsza długość życia <math>\geq 3</math> miesiące</li> <li>• Stopień sprawności ECOG 0-1</li> <li>• W przypadku zabiegów chirurgicznych lub urazów, pełna rekonwalescencja chorych musiała nastąpić na przynajmniej dwa tygodnie przed włączeniem do badania</li> <li>• Chorych z obecnymi zmianami skórnymi związanymi z rakiem płaskonabłonkowym włączono po wycięciu tych zmian i pełnej rekonwalescencji pacjentów</li> <li>• Prawidłowa czynność układu krwiotwórczego, wątroby oraz nerek, zdefiniowana: <ul style="list-style-type: none"> <li>– całkowita liczba neutrofilów <math>\geq 1,5 \times 10^9/l</math></li> <li>– liczba płytek krwi <math>\geq 100 \times 10^9/l</math></li> <li>– hemoglobina <math>\geq 9</math> g/dl</li> <li>– kreatynina w surowicy <math>\leq 1,5 \times</math> GGN</li> <li>– aktywność AST i ALT <math>\leq 2,5 \times</math> GGN</li> <li>– bilirubina <math>\leq 1,5 \times</math> GGN (u chorych z zespołem Gilberta <math>\leq 3 \times</math> GGN)</li> <li>– aktywność fosfatazy alkalicznej <math>\leq 2,5 \times</math> GGN (u chorych z przerzutami do wątroby <math>\leq 5 \times</math> GGN)</li> </ul> </li> <li>• Ujemny wynik testu ciąży w czasie 10 dni przed rozpoczęciem leczenia u kobiet w wieku reprodukcyjnym; włączano również kobiety chirurgicznie wysterylizowane lub w wieku pomenopauzalnym (<math>\geq 1</math> rok)</li> <li>• Kobiety i mężczyźni w wieku reprodukcyjnym zobowiązani są do stosowania powszechnie uznanych metod antykoncepcji w trakcie badania i przez przynajmniej 6 miesięcy po jego zakończeniu</li> <li>• Brak jakichkolwiek czynników psychologicznych, rodzinnych, socjologicznych lub geograficznych, które potencjalnie uniemożliwiłyby zgodność z protokołem lub harmonogramem okresu obserwacji</li> <li>• Pisemna zgoda na udział w badaniu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stosowanie jakiegokolwiek dodatkowej terapii przeciwnowotworowej</li> <li>• Nowotworowe zapalenie opon mózgowych (<i>carcinomatous meningitis</i>) w wywiadzie</li> <li>• Chemioterapia perfuzyjna kończynowa (<i>regional limb infusion or perfusion therapy</i>)</li> <li>• Kobiety w ciąży lub karmiące piersią</li> <li>• Nawracające nudności i wymioty, zaburzenia wchłaniania, zewnętrzna przetoka żółciowa lub znaczące resekcje jelita cienkiego, wykluczające odpowiednie wchłanianie leków; ponadto pacjenci muszą być w stanie połknąć tabletki</li> <li>• Średni odstęp QTc <math>\geq 450</math> ms</li> <li>• Krwotok 3. stopnia w czasie 4 tygodni poprzedzających leczenie</li> <li>• Wystąpienie jednego z poniższych w czasie 6 poprzednich miesięcy: zawał mięśnia sercowego, ciężka/niestabilna dławica piersiowa, pomostowanie aortowo-wieńcowe/obwodowe, objawowa niewydolność serca, ciężkie zaburzenia rytmu serca wymagające przyjmowania leków, niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienności lub objawowa zatorowość płucna</li> <li>• Znane klinicznie istotne aktywne zakażenie</li> <li>• Alogeniczne przeszczepienie szpiku kostnego lub przeszczepienie narządów w historii</li> <li>• Inne ciężkie, ostre lub przewlekłe medyczne lub psychiatryczne lub laboratoryjne nieprawidłowości, które mogłyby zwiększać ryzyko związane z uczestnictwem w badaniu lub zaburzać wyniki badania</li> <li>• Wcześniejsze leczenie inhibitorami BRAF</li> <li>• Zakażenie HIV, HBV, HCV (aktywne)</li> </ul>

### 1.7.2.2. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

Do badania włączono 675 chorych na czerniaka, 337 pacjentów włączono do grupy wemurafenibu i 338 do grupy dakarbazyny. Wyjściowe charakterystyki kliniczne i demograficzne włączonych chorych w obu grupach były podobne. Tabela 45 zawiera szczegółową wyjściową charakterystykę włączonych chorych.

Tabela 45. Charakterystyka wyjściowa chorych włączonych do badania BRIM-3.

Charakterystyka	Wemurafenib (N = 337)	Dakarbazyna (N = 338)
Mediana wieku (zakres)	56 (21-86)	52 (17-86)
Odsetek mężczyzn, n (%)	200 (59%)	181 (54%)
Odsetek chorych rasy białej, n (%) <sup>^</sup>	333 (99%)	338 (100%)
Region geograficzny, n	Australia lub Nowa Zelandia 39 (12%)	38 (11%)



Charakterystyka		Wemurafenib (N = 337)	Dakarbazyne (N = 338)
(%)	Ameryka Północna	86 (26%)	86 (25%)
	Europa Zachodnia	205 (61%)	203 (60%)
	Inny	7 (2%)	11 (3%)
Stopień sprawności w skali ECOG, n (%)	0	229 (68%)	230 (68%)
	1	108 (32%)	108 (32%)
Status choroby przerzutowej, n (%)	M1c	221 (66%)	220 (65%)
	M1b	62 (18%)	65 (19%)
	M1a	34 (10%)	40 (12%)
	nieoperacyjny guz IIIC	20 (6%)	13 (4%)
Aktywność dehydrogenazy mleczanowej, n (%)	Prawidłowa ( $\leq$ GGN)	142 (42%)	142 (42%)
	Podwyższona ( $>$ GGN)	195 (58%)	196 (58%)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ rasa była samodzielnie wpisywana przez chorych.

W badaniu uczestniczyli chorzy o medianie wieku wynoszącej 56 i 52 lata (odpowiednio w grupie wemurafenibu i dakarbazyne, zakresy wynosiły odpowiednio 21-86 i 17-86 lat). Spośród włączonych pacjentów ponad połowę (około 56%) stanowili mężczyźni. Prawie wszyscy pacjenci (z wyjątkiem 4 z grupy wemurafenibu) stwierdzili, że są rasy białej. Większość włączonych pacjentów (60%) pochodziła z Europy Zachodniej, 25% z Ameryki Północnej, 11% z Australii lub Nowej Zelandii.

Dwie trzecie badanych chorych charakteryzowało się bardzo dobrym statusem sprawności (0 w skali ECOG), pozostali byli w dobrej formie (1 w skali ECOG). U 58% chorych stwierdzono podwyższoną aktywność dehydrogenazy mleczanowej, u pozostałych pacjentów wartość była w granicach normy. Najwięcej włączonych pacjentów (około 66%) miało guza w stadium M1c (przerzuty do narządów wewnętrznych lub jakimkolwiek innym umiejscowieniu, z podwyższoną aktywnością dehydrogenazy mleczanowej), u pozostałych pacjentów guz był w stadium M1b (18%), M1a (11%) lub nieoperacyjnym stadium IIIC (5%).

### 1.7.3. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

W badaniu *BRIM-3* chorym podawano dwie interwencje: wemurafenib oraz dakarbazyne. Przydział tych interwencji odbywał się w sposób losowy, jednak nie był w żaden sposób zaślepiony, więc pacjenci byli świadomi otrzymywanego leczenia. Wemurafenib podawany był doustnie, dwa razy dzien-

nie w dawce 960 mg. Natomiast dakarbazyna podawana była co 3 tygodnie we wlewie dożylnym w dawce 1000 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała pacjenta (Tabela 46).

W badaniu zabronione było stosowanie innych leków przeciwnowotworowych (tacy chorzy byli wykluczani już na etapie skryningu), natomiast pacjenci mogli przyjmować leki przeciwwymiotne oraz preparaty G-CSF podawane według praktyki danego ośrodka.

Tabela 46. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby w badaniu BRIM-3 – opis interwencji.

Wemurafenib	Dakarbazyna	Leczenie dodatkowe
<p><u>Dawkowanie:</u> 960 mg dwa razy dziennie doustnie</p>	<p><u>Dawkowanie:</u> 1000 mg/m<sup>2</sup> w dożylnym wlewie co 3 tygodnie</p>	
<p><u>Modyfikacja dawkowania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>przerwanie podawania do momentu zmniejszenia nasilenia AEs do ≤ 1. stopnia; ponownie wprowadzono lek w dawce 720 mg dwa razy dziennie (480 mg dwa razy dziennie dla AEs 4. stopnia), z redukcją dawki do 480 mg dwa razy dziennie w przypadku ponownego wystąpienia AEs;</li> <li>jeśli nasilenie AEs nie zmniejszyło się do ≤ 1. stopnia lub wystąpiło ponownie przy dawkowaniu 480 mg dwa razy dziennie, lek wycofano trwale</li> </ul>	<p><u>Modyfikacja dawkowania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>przerwanie podawania w przypadku wystąpienia AEs 3. lub 4. stopnia; lek mógł być ponownie wprowadzony po zmniejszeniu nasilenia AEs do 1. stopnia w czasie 1 tygodnia (przy dawce całkowitej) lub do 2. stopnia (przy dawce 75% całkowitej) lub w dawce 75% całkowitej w przypadku neutropenii 4. stopnia lub neutropenii z gorączką</li> <li>druga redukcja dawki była dozwolona w razie konieczności</li> <li>po wystąpieniu progresji choroby możliwa zmiana terapii na wemurafenib</li> </ul>	<p><b>Dozwolone:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>leki przeciwwymiotne oraz G-CSF podawane według praktyki danego ośrodka</li> </ul> <p><b>Zabronione:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>inne terapie przeciwnowotworowe, radioterapia w celu leczenia choroby, z wyjątkiem radioterapii paliatywnej w przypadku bólu kości (przy występujących wcześniej przerzutach do kości)</li> </ul>

W protokole badania ogólnie zaplanowano modyfikację dawkowania podawanych interwencji, dawki obu leków zredukowano w przypadku wystąpienia nietolerowalnych AEs ≥ 2. stopnia (patrz Tabela 46). Rozwój raka płaskonabłonkowego skóry nie wymagał modyfikacji dawkowania.

Leczenie kontynuowano do momentu wystąpienia progresji choroby, chyba że kontynuacja terapii była korzystna dla pacjenta (w ocenie badacza i sponsora). Chorzy z grupy dakarbazyny mogli przejść na terapię wemurafenibem po wystąpieniu progresji choroby.

#### 1.7.4. Skuteczność kliniczna

W badaniu BRIM-3 analiza skuteczności wykonywana była w populacji poddanej randomizacji (klasyczna populacja ITT, z ang. *intention-to-treat*), niemniej, aby zapewnić odpowiedni okres obserwacji przed oceną danego punktu końcowego, w analizie uwzględniano tylko chorych poddanych randomizacji 2, 9 i 14 tygodni przed oceną odpowiednio przeżycia całkowitego, przeżycia bez progresji i od-

powiedzi obiektywnej. Po wykazaniu w analizie wstępnej wykazano, że wemurafenib istotnie wydłuża OS i PFS w porównaniu ze stosowaniem dakarbazyny. Na tej podstawie wprowadzono zmiany do protokołu (14 stycznia 2011) i umożliwiono chorych w grupy dakarbazyny przejście na wemurafenib. W momencie analizy wstępnej 50 (15%) chorych zmieniło interwencję, przy dacie odcięcia danych z 3 października 2011 (doniesienie *Chapman 2012*) takich chorych było 81 (24%).

#### 1.7.4.1. Przeżycie całkowite (OS)

Przeżycie całkowite (OS) definiowano jako czas od momentu randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. Wyniki analizy wstępnej dotyczące przeżycia całkowitego (data odcięcia danych: 30 grudnia 2010 roku; po wystąpieniu 118 zgonów; mediana okresu obserwacji 3,8 oraz 2,3 miesiąca odpowiednio dla wemurafenibu i dakarbazyny) zawiera publikacja *Chapman 2011*. Nowsze dane, z dłuższego okresu obserwacji zawierają doniesienia konferencyjne *Hauschild 2011* (odcięcie danych: marzec 2011 r.; po wystąpieniu 199 zgonów; mediana okresu obserwacji 6,21 i 4,46 miesięcy odpowiednio dla wemurafenibu i dakarbazyny) i *Chapman 2012* (odcięcie danych: 3 październik 2011 r.); po wystąpieniu 334 zgonów; mediana okresu obserwacji 10,5 i 8,4 miesięcy odpowiednio dla wemurafenibu i dakarbazyny), a w publikacji *Mackiewicz 2012* odnaleziono dane z analizy po odcięciu danych w lutym 2012 r. Uwzględniono również dane z raportu *NICE 2012* o ocenie efektywności wemurafenibu oraz dane z rekomendacji wydanej na jego podstawie (*NICE TA269 2012*), ponieważ zawierają dodatkowe analizy przeżycia, uwzględniające dopasowanie na chorych przechodzących z dakarbazyny na wemurafenib po wystąpieniu progresji choroby (analiza z prostym cenzorowaniem tych chorych, tak jak w doniesieniach konferencyjnych, oraz analiza przeprowadzona metodą metoda RPSFTM, wariant „On trt - observed”, która szerzej została omówiona w porównaniu pośrednim, 1.8.4. ). Wszelkie dostępne wyniki analiz przeżycia całkowitego zamieszczono poniżej, Tabela 47.

Tabela 47. Przeżycie całkowite (OS); wemurafenib vs dakarbazyna; badanie BRIM-3.

Wemurafenib (N = 336)		Dakarbazyna (N = 336)		HR (95% CI)
Mediana OS	Zgon, n (%)	Mediana OS	Zgon, n (%)	
<b>Analiza wstępna (interim), data odcięcia danych: 30 grudnia 2010 r., analiza bez dopasowania (Chapman 2011)†</b>				
bd.	43 (13%) <sup>Ⓞ</sup>	bd.	75 (22%) <sup>Ⓞ</sup>	<b>0,37 (0,26; 0,55); p &lt; 0,001<sup>^</sup></b>
<b>Data odcięcia danych: marzec 2011 r., analiza z prostym cenzorowaniem chorych przechodzących z dakarbazyny na wemurafenib (Hauschild 2011, NICE 2012)††</b>				
bd.	78 (23%) <sup>Ⓞ</sup>	bd.	122 (36%) <sup>Ⓞ</sup>	<b>0,44 (0,33; 0,59)<sup>^^</sup></b>
<b>Data odcięcia danych: marzec 2011 r., analiza bez cenzorowania chorych przechodzących z dakarbazyny na wemurafenib (NICE 2012)††</b>				
bd.	78 (23%) <sup>Ⓞ</sup>	bd.	122 (36%) <sup>Ⓞ</sup>	<b>0,47 (0,35; 0,62)</b>

Wemurafenib (N = 336)		Dakarbazyina (N = 336)		HR (95% CI)
Mediana OS	Zgon, n (%)	Mediana OS	Zgon, n (%)	
<b>Data odcięcia danych: 3 październik 2011 r.<sup>@</sup>, analiza z prostym cenzorowaniem chorych przechodzących z dakarbazyiny na wemurafenib (Chapman 2012, NICE 2012)‡</b>				
13,2 (95% CI: 12,0; 15,0)	bd.	9,6 (95% CI: 7,9; 11,8)	bd.	<b>0,62 (0,49; 0,77); IS</b>
<b>Data odcięcia danych: 3 październik 2011 r., analiza bez cenzorowania chorych przechodzących z dakarbazyiny na wemurafenib (NICE 2012)**</b>				
bd.	bd.	bd.	175 (52%) <sup>@</sup>	<b>0,67 (0,54; 0,84)^^^</b>
<b>Data odcięcia danych: 3 październik 2011 r., analiza z cenzorowaniem chorych przechodzących z dakarbazyiny na wemurafenib, metoda RPSFTM („On trt - observed”) (NICE TA269 2012)**</b>				
bd.	bd.	bd.	175 (52%) <sup>@</sup>	<b>0,64 (0,53; 0,78)^^^</b>
<b>Data odcięcia danych: luty 2012 r., analiza z prostym cenzorowaniem chorych przechodzących z dakarbazyiny na wemurafenib (Mackiewicz 2012)‡‡</b>				
13,6	bd.	9,7	bd.	<b>0,70 (0,57; 0,87); p &lt; 0,001</b>

- <sup>^</sup> w momencie odcięcia danych (30 grudnia 2010 roku) nie uzyskano odpowiedniej liczby zgonów, by móc wyznaczyć wiarygodne oszacowanie metodą Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego w okresie obserwacji powyżej 7 miesięcy – w okresie do 6 miesięcy przeżycie całkowite wyniosło 84% (95% CI: 78%; 89%) w grupie wemurafenibu oraz 64% (95% CI: 56%; 73%) w grupie dakarbazyiny;
- <sup>^^</sup> oszacowanie OS metodą Kaplan-Meier’a: mediana OS dla wemurafenibu nie osiągnięta (95% CI: 9,59; nie osiągnięto mediany) i 7,89 (95% CI: 7,26; 9,63) miesięcy dla dakarbazyiny; 6-miesięczne OS metodą Kaplan-Meier’a wyniosło 83% dla wemurafenibu i 63% dla dakarbazyiny; 50 (15%) chorych przeszło z dakarbazyiny na wemurafenib;
- <sup>^^^</sup> 81 (24%) chorych przeszło z dakarbazyiny na wemurafenib;
- <sup>†</sup> mediana okresu obserwacji 3,8 miesięcy (wemurafenib) oraz 2,3 miesięcy (dakarbazyina);
- <sup>††</sup> wyniki przeżycia po wystąpieniu 199 zgonów, mediana okresu obserwacji 6,21 (zakres: < 1 do 13,9) miesięcy dla wemurafenibu i 4,46 (zakres: < 1 do 11,7) miesięcy dla dakarbazyiny;
- <sup>‡</sup> wyniki przeżycia po wystąpieniu 334 zgonów, mediana okresu stosowania wemurafenibu 10,5 (zakres: 0,4-18,1) miesięcy i 8,4 (zakres: <0,1-18,3) miesięcy dakarbazyiny; 12-miesięczne OS wyniosło 55% dla wemurafenibu i 43% dla dakarbazyiny; 81 (24%) chorych z grupy dakarbazyiny przeszło na wemurafenib; 44 (13%) i 65 (19%) chorych odpowiednio z grupy wemurafenibu i dakarbazyiny otrzymało ipilimumab po wystąpieniu progresji choroby;
- <sup>\*\*</sup> mediana okresu obserwacji 10,5 miesięcy (wemurafenib) i 8,4 miesięcy (dakarbazyina);
- <sup>‡‡</sup> mediana okresu obserwacji 12,5 miesięcy (wemurafenib) i 9,5 miesięcy (dakarbazyina) (PAI 2013);
- <sup>@</sup> dane z raportu NICE 2012;
- <sup>@@</sup> w NICE 2012 podano dokładną datę odcięcia danych: 3 październik 2011, w doniesieniu Chapman 2012 podano że dane pochodziły z listopada 2011;
- IS istotnie statystycznie.

W analizie wstępnej wykazano, że wemurafenib w porównaniu z dakarbazyiną istotnie statystycznie wydłuża przeżycie całkowite u chorych z czerniakiem, HR = 0,37 (95% CI: 0,26; 0,55), p < 0,001. Wyniki analizy wstępnej uzyskały założony ogólnie próg istotności statystycznej i na tej podstawie komisja monitorująca badanie rekomendowała zmianę protokołu, tak aby chorzy z grupy dakarbazyiny mogli otrzymać lek o większej skuteczności (wemurafenib). W momencie pierwszego odcięcia danych (30 grudnia 2010 r.) nie uzyskano odpowiedniej liczby zgonów (odnotowano 118 zdarzeń), by móc wiarygodnie wykreślić w obu grupach krzywe metodą Kaplana-Meiera powyżej 7 miesięcy. Przeżycie całkowite oszacowane dla 6-miesięcznego okresu obserwacji wyniosło 84% (95% CI: 78%; 89%) w grupie wemurafenibu oraz 64% (95% CI: 56%; 73%) w grupie dakarbazyiny. W dalszym punkcie odcięcia danych – marzec 2011 (doniesienie Hauschild 2011), po wystąpieniu 199 zgonów uzyskano podobny wynik: HR = 0,44 (95% CI: 0,33; 0,59). Mediana OS dla grupy wemurafenibu nie została osiągnięta, natomiast w grupie dakarbazyiny wyniosła 7,89 (95% CI: 7,26; 9,63) miesięcy. Oszacowane

metodą Kaplan-Meier'a 6-miesięczne przeżycie wyniosło 83% dla chorych z grupy wemurafenibu i 63% dla dakarbazyny.

W doniesieniu konferencyjnym *Chapman 2012* zaprezentowano uaktualnione wyniki z 3 października 2011 r. (analiza z prostym cenzorowaniem chorych zmieniających dakarbazynę na wemurafenib po wystąpieniu PD). Mediana OS u chorych leczonych wemurafenibem wyniosła 13,2 (95% CI: 12,0; 15,0) miesięcy i była istotnie dłuższa niż mediana OS u pacjentów otrzymujących dakarbazynę, 9,6 (95% CI: 7,9; 11,8) miesięcy, HR = 0,62 (95% CI: 0,49; 0,77). Oszacowane 12-miesięczne OS wyniosło 55% dla wemurafenibu i 43% dla dakarbazyny. Na tym etapie obserwacji 81 (24%) chorych z grupy dakarbazyny zmieniło interwencję na wemurafenib, natomiast 44 (13%) i 65 (19%) chorych odpowiednio z grupy wemurafenibu i dakarbazyny po wystąpieniu progresji choroby otrzymywało ipilimumab – mogło to zaburzać wyniki oszacowania przeżycia całkowitego. W analizie na podstawie danych z lutego 2012 r. (*Mackiewicz 2012*) uzyskano podobne rezultaty, mediana OS w grupie wemurafenibu wyniosła 13,6 miesięcy, w porównaniu do 9,7 miesięcy w grupie dakarbazyny, HR = 0,70 (95% CI: 0,57; 0,87);  $p < 0,001$ . Analiza wykorzystująca model RPSFTM, wariant „On trt - observed”, dla danych z odcięciem 32 października 2011 również wykazała, że wemurafenib znamienne bardziej niż dakarbazyna wydłuża OS, HR = 0,64 (95% CI: 0,53; 0,78).

#### 1.7.4.1.1. Przeżycie całkowite w określonych podgrupach badania BRIM-3

Autorzy badania *BRIM-3* wykonali również analizę przeżycia całkowitego w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowych charakterystyk demograficznych pacjentów. Wyniki tej analizy zawiera Tabela 48.

Tabela 48. Przeżycie całkowite (OS) w określonych podgrupach; wemurafenib vs dakarbazyna; badanie BRIM-3.

Podgrupa chorych		N	HR (95% CI)
<b>Analiza ogółem</b>	Wszyscy chorzy	672	<b>0,37 (0,26; 0,55); <math>p &lt; 0,001</math></b>
<b>Wiek</b>	< 65 lat	512	<b>0,40 (0,25; 0,62); IS</b>
	≥ 65 lat	160	<b>0,33 (0,16; 0,67); IS</b>
<b>Wiek, określone przedziały</b>	≤ 40 lat	117	0,53 (0,23; 1,23); NS
	41-54 lat	225	<b>0,25 (0,12; 0,55); IS</b>
	55-64 lat	170	<b>0,47 (0,22; 0,99); IS</b>
	65-74 lat	110	<b>0,12 (0,03; 0,47); IS</b>
	≥ 75 lat	50	0,60 (0,23; 1,55); NS

Podgrupa chorych		N	HR (95% CI)
Płeć	Kobiety	293	<b>0,49 (0,28; 0,86); IS</b>
	Mężczyźni	379	<b>0,30 (0,18; 0,51); IS</b>
Region geograficzny	Ameryka Północna	172	<b>0,44 (0,20; 0,93); IS</b>
	Europa Zachodnia	405	<b>0,33 (0,20; 0,53); IS</b>
	Australia lub Nowa Zelandia	77	0,59 (0,20; 1,78); NS
	Inny	18	0,00 (0,00; nie osiągnięto mediany przeżycia); NS
Stopień sprawności wg ECOG	Stopień 0	457	<b>0,31 (0,18; 0,54); IS</b>
	Stopień 1	215	<b>0,42 (0,25; 0,72); IS</b>
Zaawansowanie kliniczne choroby	IIIC	33	0,53 (0,07; 3,76); NS
	M1a	74	0,31 (0,07; 1,47); NS
	M1b	126	0,91 (0,33; 2,52); NS
	M1c	439	<b>0,32 (0,21; 0,50); IS</b>
	IIIC, M1a lub M1b	233	0,64 (0,29; 1,38); NS
Aktywność dehydrogenazy mleczanowej	W normie	390	<b>0,37 (0,19; 0,69); IS</b>
	Podwyższona	282	<b>0,36 (0,22; 0,57); IS</b>

IS istotne statystycznie;  
NS nieistotne statystycznie.

Większą korzyść ze stosowania wemurafenibu, w porównaniu do leczenia dakarbazyną, u chorych z czerniakiem zaobserwowano we wszystkich podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowej charakterystyki. Różnice znamienne statystycznie wykazano dla płci, wieku (z wyjątkiem analizy u chorych  $\leq 40$  lat i  $\geq 75$  lat), w każdym regionie geograficznym (z wyjątkiem analizy u chorych z obszaru Australii lub Nowej Zelandii, ale mogło to być spowodowane małą liczebnością w tej podgrupie), u chorych podzielonych ze względu na stopień sprawności ECOG (0 i 1), a także aktywności dehydrogenazy mleczanowej (podwyższona lub w normie). W podgrupach wyróżnionych na podstawie stadium choroby, tylko u pacjentów z guzem w stadium M1c wynik był istotny statystycznie (mogło to wynikać ze zbyt małej liczby chorych w pozostałych stadiach).

#### 1.7.4.2. Przeżycie bez progresji choroby (PFS)

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) definiowano jako czas od momentu randomizacji do wystąpienia progresji choroby lub zgonu. W publikacji *Chapman 2011* zamieszczono wyniki analizy wstępnej (data odcięcia danych: 30 grudnia 2010 roku; mediana okresu obserwacji 3,8 oraz 2,3 mie-

siąca odpowiednio dla wemurafenibu i dakarbazyny). Nowsze wyniki, z analizy po odcięciu danych w lutym 2012 zawiera publikacji *Mackiewicz 2012*. W poniższej tabeli (Tabela 49) zebrano wszystkie dostępne dane.

Tabela 49. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS); wemurafenib vs dakarbazyna; badanie BRIM-3.

Wemurafenib (N = 275)		Dakarbazyna (N = 274)		HR (95% CI)
Mediana PFS [miesiące]	Progresja lub zgon, n (%)	Mediana PFS [miesiące]	Progresja lub zgon, n (%)	
<b>Analiza wstępna (interim), data odcięcia danych: 30 grudnia 2010 (Chapman 2011)†</b>				
5,3	bd.	1,6	bd.	<b>0,26 (0,20; 0,33); p &lt; 0,001</b>
<b>Data odcięcia danych: luty 2012 (Mackiewicz 2012)‡</b>				
6,9	bd.	1,6	bd.	<b>0,38 (0,32; 0,46); p &lt; 0,001</b>

† mediana okresu obserwacji 3,8 miesiący (wemurafenib) oraz 2,3 miesiący (dakarbazyna);

‡ mediana okresu obserwacji 12,5 miesiący (wemurafenib) i 9,5 miesiący (dakarbazyna) (PAI 2013).

W analizie wstępnej wykazano, że wemurafenib istotnie statystycznie wydłuża przeżycie wolne od progresji choroby w porównaniu z dakarbazyną – mediany PFS wyniosły 5,3 i 1,6 miesiący odpowiednio u chorych otrzymujących wemurafenib i dakarbazynę. Hazard względny oszacowany dla danej jednostki czasu wyniósł 0,26 (95% CI: 0,20; 0,33) i był to wynik statystycznie znamienne,  $p < 0,001$ .

Wyniki z dłuższego okresu obserwacji (odcięcie danych w lutym 2012, *Mackiewicz 2012*) potwierdziły rezultaty analizy wstępnej. U chorych na czerniaka leczonych wemurafenibem PFS jest istotnie dłuższe niż u pacjentów otrzymujących dakarbazynę, mediany odpowiednio 6,9 i 1,6 miesiący, HR = 0,38 (95% CI: 0,32; 0,46),  $p < 0,001$ .

#### 1.7.4.2.1. Przeżycie bez progresji choroby w określonych podgrupach badania BRIM-3

W badaniu *BRIM-3* przeprowadzono również analizę czasu przeżycia bez progresji choroby w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowych charakterystyk demograficznych pacjentów. Wyniki tej analizy zawiera Tabela 50.

Tabela 50. Przeżycie bez progresji choroby (PFS) w określonych podgrupach; wemurafenib vs dakarbazyna; badanie BRIM-3.

Podgrupa chorych		N	HR (95% CI)
<b>Analiza ogółem</b>	Wszyscy chorzy	549	<b>0,26 (0,20; 0,33); p &lt; 0,001</b>
<b>Wiek</b>	< 65 lat	421	<b>0,26 (0,20; 0,34); IS</b>

Podgrupa chorych		N	HR (95% CI)
Wiek, określone przedziały	≥ 65 lat	128	<b>0,26 (0,15; 0,45); IS</b>
	≤ 40 lat	100	<b>0,32 (0,18; 0,56); IS</b>
	41-54 lat	185	<b>0,22 (0,15; 0,34); IS</b>
	55-64 lat	136	<b>0,24 (0,14; 0,39); IS</b>
	65-74 lat	90	<b>0,14 (0,06; 0,31); IS</b>
	≥ 75 lat	38	0,54 (0,24; 1,21); NS
Płeć	Kobiety	240	<b>0,26 (0,18; 0,38); IS</b>
	Mężczyźni	309	<b>0,25 (0,18; 0,34); IS</b>
Region geograficzny	Ameryka Północna	147	<b>0,30 (0,19; 0,47); IS</b>
	Europa Zachodnia	328	<b>0,24 (0,17; 0,32); IS</b>
	Australia lub Nowa Zelandia	61	<b>0,28 (0,13; 0,61); IS</b>
	Inny	13	0,00 (0,00; nie osiągnięto mediany przeżycia); NS
Stopień sprawności wg ECOG	Stopień 0	365	<b>0,21 (0,15; 0,29); IS</b>
	Stopień 1	184	<b>0,34 (0,23; 0,51); IS</b>
Zaawansowanie kliniczne choroby	IIIC	24	<b>0,06 (0,01; 0,54); IS</b>
	M1a	55	<b>0,23 (0,08; 0,63); IS</b>
	M1b	102	<b>0,34 (0,19; 0,59); IS</b>
	M1c	368	<b>0,24 (0,18; 0,32); IS</b>
	IIIC, M1a lub M1b	181	<b>0,31 (0,20; 0,48); IS</b>
Aktywność dehydrogenazy mleczanowej	W normie	318	<b>0,22 (0,15; 0,31); IS</b>
	Podwyższona	231	<b>0,28 (0,20; 0,39); IS</b>

IS istotne statystycznie;  
NS nieistotne statystycznie.

We wszystkich wyróżnionych podgrupach chorych zaobserwowano znamienne wydłużenie PFS u chorych leczonych wemurafenibem w porównaniu do stosowania dakarbazyny. W większości wyróżnionych podgrup różnica ta była istotna statystycznie: wyjątek stanowiła podgrupa chorych w wieku ≥75 lat oraz podgrupa chorych z innego regionu geograficznego niż Ameryka Północna, Europa Zachodnia, Australia lub Nowa Zelandia.

#### 1.7.4.3. Odpowiedź na leczenie



Autorzy badania BRIM-3 oceniali częstość występowania odpowiedzi obiektywnej (ORR, z ang. *Overall Response Rate*), będącej sumą odpowiedzi całkowitej (CR, z ang. *Complete Response*) i częściowej (PR, z ang. *Partial Response*). W publikacji *Chapman 2011* przedstawiono wyniki analizy wstępnej (odcięcie danych 30 grudnia 2010 r., mediana okresu obserwacji 3,8 miesiące dla wemurafenibu oraz 2,3 miesiące dla dakarbazyny), a w *Mackiewicz 2012* wyniki dłuższego okresu obserwacji, z daty odcięcia danych w lutym 2012 r. (mediana okresu obserwacji 12,5 miesiące dla wemurafenibu i 9,5 miesiące dla dakarbazyna). Tabela 51 zawiera dane dotyczące częstości występowania odpowiedzi na leczenie.

Tabela 51. Odpowiedź na leczenie; wemurafenib vs dakarbazyna; badanie BRIM-3.

Rodzaj odpowiedzi	Chorzy z określoną odpowiedzią, n (%)		RB (95% CI)*
	Wemurafenib (N = 219)	Dakarbazyna (N = 220)	
<b>Data odcięcia danych: 30 grudnia 2010 r. (Chapman 2011)†</b>			
<b>Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)</b>	106 (48%)	12 (5%)	██████████
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	2 (0,9%*)	0 (0,0%)	██████████
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	104 (47,5%)	12 (5%)	██████████
<b>Data odcięcia danych: luty 2012 r. (Mackiewicz 2012)‡</b>			
<b>Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)</b>	125* (57%)	19* (8,6%)	██████████
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	12* (5,6%)	3* (1,2%)	██████████
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	112* (51,3%)	16* (7,4%)	██████████

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

† mediana okresu obserwacji 3,8 miesiące (wemurafenib) oraz 2,3 miesiące (dakarbazyna);

‡ mediana okresu obserwacji 12,5 miesiące (wemurafenib) i 9,5 miesiące (dakarbazyna) (PAI 2013);

NS nieistotne statystycznie.

Ogółem 439 (65%) chorych miało możliwość do wykonania ocenę odpowiedzi (poddani randomizacji przynajmniej 14 dni przed datą odcięcia danych dla analizy wstępnej). W grupie wemurafenibu u większości chorych stwierdzono wykrywalne zmniejszenie guza, a odpowiedź obiektywną odnotowano u 48% pacjentów (w większości odpowiedź częściowa, odpowiedź całkowita u 2 pacjentów, 0,9%), podczas gdy w grupie dakarbazyny ORR raportowano u 5% pacjentów (u wszystkich była to odpowiedź częściowa) – różnica była istotna statystycznie,  $p < 0,001$ . Oszacowana korzyść względna dla porównania leczenia wemurafenibem do dakarbazyny wyniosła ██████████

W grupie wemurafenibu mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi wyniosła 1,45 miesiący, w porównaniu do 2,7 miesiący w grupie dakarbazyny.

Wyniki z dłuższego okresu obserwacji (*Mackiewicz 2012*) potwierdziły wyniki analizy wstępnej, odpowiedź obiektywną stwierdzono u 57% chorych leczonych wemurafenibem i 8,6% pacjentów w grupie dakarbazyny.

Odpowiedź całkowita wystąpiła odpowiednio u 5,6% i 1,2% chorych, w pozostałych przypadkach była to odpowiedź częściowa.

### 1.7.5. Bezpieczeństwo

W badaniu *BRIM-3* obserwację pod kątem wystąpienia AEs kontynuowano do 28 dni po podaniu ostatniej dawki leków lub do czasu ustąpienia lub ustabilizowania aktualnych AEs. W momencie pierwszej daty odcięcia danych (30 grudnia 2010) ogółem 618 (92%) chorych miało wykonaną przynajmniej jedną ocenę bezpieczeństwa. Analiza bezpieczeństwa wykonywana była w populacji chorych, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku. W publikacji *Chapman 2011* przedstawiono dane dotyczące działań niepożądanych związanych z leczeniem, które wystąpiły u przynajmniej 5% chorych w jednej z grup. Wyniki te zebrano w tabeli poniżej (Tabela 53, Tabela 52), obliczono ryzyko względne pomiędzy grupami, a wyniki istotne statystycznie pogrubiono. Natomiast dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa (na temat działań niepożądanych ogółem, ciężkich działań niepożądanych oraz prowadzących do modyfikacji leczenia) odnaleziono w raporcie *NICE 2012* (Tabela 52).

Tabela 52. Ocena bezpieczeństwa, działania niepożądane związane z leczeniem; wemurafenib vs dakarbazyna; badanie *BRIM-3* (*NICE 2012*).

Działania niepożądane (AEs) (dane z raportu <i>NICE 2012</i> )	Wemurafenib (N = 336)	Dakarbazyna (N = 282)	RR (95% CI)*
Jakiegokolwiek AEs	326 (97%)	253 (90%)	
≥ 3. stopnia	168 (50%)	86 (30%)	
AEs			
3. stopnia	163 (49%)	74 (26%)	
4. stopnia	13 (4%)	22 (8%)	
5. stopnia	6 (2%)	6 (2%)	
Zgony†	42 <sup>^</sup> (13%)	66 <sup>^</sup> (23%)	
Zgony w czasie do 28 dni po podaniu ostatniej dawki leku†	22 (6,5%)	16 (5,5%)	
Ciężkie AEs (SAEs)	110 (33%)	45 (16%)	

Działania niepożądane (AEs) (dane z raportu <i>NICE 2012</i> )		Wemurafenib (N = 336)	Dakarbazyna (N = 282)	RR (95% CI)*
AEs związane z leczeniem (TRAEs)		316 (94%)	194 (69%)	██████████
SAEs związane z leczeniem, prowadzące do zakończenia leczenia		88 (26%)	15 (5%)	██████████
AEs prowadzące do modyfikacji dawki lub przerwania leczenia	<i>Chapman 2011</i>	129 (38%)	44 (16%)	██████████
	<i>NICE 2012</i>	19 (6%)	12 (4%)	██████████

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ w grupie dakarbazyny 63 z 66 (95%) zgonów nastąpiło w wyniku progresji choroby, w grupie wemurafenibu 35 z 42 (83%) zgonów nastąpiło w wyniku PD;

† zgony obliczono dla całej populacji poddanej leczeniu, N = 289 dla dakarbazyny i N = 336 dla wemurafenibu;

NS nieistotnie statystycznie.

Prawie wszyscy chorzy raportowali działania niepożądane (97% w grupie wemurafenibu i 90% w grupie dakarbazyny), jednak AEs związane ze stosowanym leczeniem stwierdzono odpowiednio u 94% i 69% pacjentów. Oszacowane ryzyko ich wystąpienia było istotnie statystycznie większe u chorych leczonych wemurafenibem w porównaniu do dakarbazyny, ██████████. Ciężkie AEs również wystąpiły u istotnie większego odsetka pacjentów leczonych wemurafenibem niż dakarbazyną, odpowiednio 33% i 16%, ██████████. Działania niepożądane prowadzące do modyfikacji dawkowania lub jego przerwania wystąpiły u 129 (38%) chorych leczonych wemurafenibem i 44 (16%) pacjentów otrzymujących dakarbazynę. Oszacowane dla takich AEs ryzyko względne w grupie wemurafenibu w porównaniu do dakarbazyny wyniosło ██████████. Podając ██████████ na czerniaka wemurafenib w danej jednostce czasu, zamiast dakarbazyny, należy oczekiwać jednego dodatkowego przypadku przerwania lub modyfikacji dawkowania leczenia z powodu działań niepożądanych ██████████. W raporcie *NICE 2012* podano inne dane (jednak za bardziej wiarygodne informacje uznano dane pochodzące publikacji opisującej pierwotne wyniki badania *BRIM-3, Chapman 2011*) – 6% chorych leczonych wemurafenibem i 4% otrzymujących dakarbazynę miało AEs prowadzące do modyfikacji dawki lub przerwania leczenia, ██████████.

Tabela 53. Ocena bezpieczeństwa, działania niepożądane związane z leczeniem; wemurafenib vs dakarbazyna; badanie *BRIM-3*.

Działanie niepożądane	Stopień	Wemurafenib (N = 336)	Dakarbazyna (N = 282)	RR (95% CI)*
Ból stawów	ogółem	165 (49%)	9 (3%)	██████████
	stopień 2.	60 (18%)	1 (< 1%)	██████████
	stopień 3.	11 (3%)	2 (< 1%)	██████████

Działanie niepożądane	Stopień	Wemurafenib (N = 336)	Dakarbazylna (N = 282)	RR (95% CI)*
Wysypka	ogółem	121 (36%)	3 (1%)	
	stopień 2.	33 (10%)	0 (0%)	
	stopień 3.	28 (8%)	0 (0%)	
Zmęczenie	ogółem	112 (33%)	87 (31%)	
	stopień 2.	38 (11%)	33 (12%)	
	stopień 3.	6 (2%)	5 (2%)	
Rak kolczystokomórkowy	ogółem (stopień 3.)	40 (12%)	1 (< 1%)	
Rogowiak kolczystokomórkowy	ogółem	27 (7%)	0 (0%)	
	stopień 2.	7 (2%)	0 (0%)	
	stopień 3.	20 (6%)	0 (0%)	
Nudności	ogółem	101 (30%)	115 (41%)	
	stopień 2.	25 (7%)	32 (11%)	
	stopień 3.	4 (1%)	5 (2%)	
Łysienie	ogółem	117 (35%)	6 (2%)	
	stopień 2.	26 (8%)	0 (0%)	
Świąd	ogółem	74 (22%)	4 (1%)	
	stopień 2.	19 (6%)	0 (0%)	
	stopień 3.	5 (1%)	0 (0%)	
Hiperkeratoza	ogółem	67 (20%)	0 (0%)	
	stopień 2.	17 (5%)	0 (0%)	
	stopień 3.	4 (1%)	0 (0%)	
Biegunka	ogółem	84 (25%)	34 (12%)	
	stopień 2.	16 (5%)	4 (1%)	
	stopień 3.	2 (< 1%)	1 (< 1%)	

Działanie niepożądane	Stopień	Wemurafenib (N = 336)	Dakarbazylna (N = 282)	RR (95% CI)*
Ból głowy	ogółem	72 (21%)	26 (9%)	
	stopień 2.	15 (4%)	5 (2%)	
	stopień 3.	2 (< 1%)	0 (0%)	
Wymioty	ogółem	50 (15%)	67 (24%)	
	stopień 2.	9 (3%)	14 (5%)	
	stopień 3.	4 (1%)	3 (1%)	
Neutropenia	ogółem	2 (< 1%)	32 (11%)	
	stopień 2.	1 (< 1%)	4 (1%)	
	stopień 3.	0 (0%)	15 (5%)	
	stopień 4.	1 (< 1%)	8 (3%)	
	stopień 5.	0 (0%)	1 (< 1%)	
Reakcja nadwrażliwości na światło	ogółem	101 (30%)	10 (4%)	
Brodawczak skóry	ogółem	62 (18%)	0 (0%)	
Gorączka	ogółem	59 (18%)	25 (9%)	
Suchość skóry	ogółem	54 (16%)	3 (1%)	
Zmniejszony apetyt	ogółem	53 (16%)	20 (7%)	
Obrzęk obwodowy	ogółem	50 (15%)	13 (5%)	
Ból kończyn	ogółem	45 (13%)	17 (6%)	
Zaburzenia smaku	ogółem	44 (13%)	9 (3%)	
Ból mięśni	ogółem	39 (12%)	4 (1%)	
Rumień	ogółem	38 (11%)	4 (1%)	
Zaparcia	ogółem	32 (10%)	65 (23%)	
Oparzenia słoneczne	ogółem	31 (9%)	0 (0%)	

Działanie niepożądane	Stopień	Wemurafenib (N = 336)	Dakarbazylna (N = 282)	RR (95% CI)*
Wysypka grudkowo- plamista	ogółem	29 (9%)	1 (< 1%)	
Astenia	ogółem	28 (8%)	22 (8%)	
Podwyższona aktywność fosfatazy alkalicznej we krwi	ogółem	25 (7%)	0 (0%)	
Łojotokowe rogowacenie	ogółem	24 (7%)	3 (1%)	
Kaszel	ogółem	23 (7%)	16 (6%)	
Ból w górnej części brzu- cha	ogółem	23 (7%)	5 (2%)	
Ból	ogółem	22 (7%)	14 (5%)	
Erytrodyzestezja dłonio- wo-podeszwowa	ogółem	22 (7%)	1 (< 1%)	
Rogowacenie słoneczne	ogółem	21 (6%)	9 (3%)	
Ból mięśniowo- szkieletowy	ogółem	21 (6%)	9 (3%)	
Zmiany skórne	ogółem	21 (6%)	1 (< 1%)	
Ból pleców	ogółem	20 (6%)	13 (5%)	
Zawroty głowy	ogółem	20 (6%)	10 (4%)	
Zmniejszenie masy ciała	ogółem	20 (6%)	6 (2%)	
Duszność	ogółem	19 (6%)	20 (7%)	
Bezsenna	ogółem	19 (6%)	12 (4%)	
Ból brzucha	ogółem	19 (6%)	12 (4%)	

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;  
NS nieistotnie statystycznie.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi w grupie wemurafenibu były AEs skórne (wysypka u 36% chorych, łysienie u 35%, świąd u 22%), ból stawów (49%) i zmęczenie (33%). Reakcje nadwrażliwości na światło 2. lub 3. stopnia raportowano u 12% chorych (ogółem raportowane u 30% chorych leczonych wemurafenibem). Działania te, z wyjątkiem zmęczenia, występowały istotnie częściej u chorych leczonych wemurafenibem niż dakarbazylną. W grupie dakarbazylny najczęstszymi AEs były zmęczenie (31%), nudności (41%), wymioty (24%), zaparcia (23%) i neutropenia (11%), działania te według autorów badania były typowe dla leku.

Większość obserwowanych działań niepożądanych występowała znamienne częściej u chorych otrzymujących wemurafenib niż dakarbazynę. Jedynie neutropenia i zaparcia były AEs, które raportowano istotnie statystycznie częściej u chorych leczonych dakarbazyną (odpowiednio 11% vs < 1% i 23% vs 10%). Oszacowane ryzyko wystąpienia neutropenii wyniosło [REDACTED], a wynik był również istotny dla oceny ryzyka wystąpienia neutropenii 3. oraz 4. stopnia. Natomiast ryzyko wystąpienia zaparć u chorych stosujących wemurafenib było mniejsze o 59% niż u pacjentów z grupy dakarbazyny, [REDACTED]

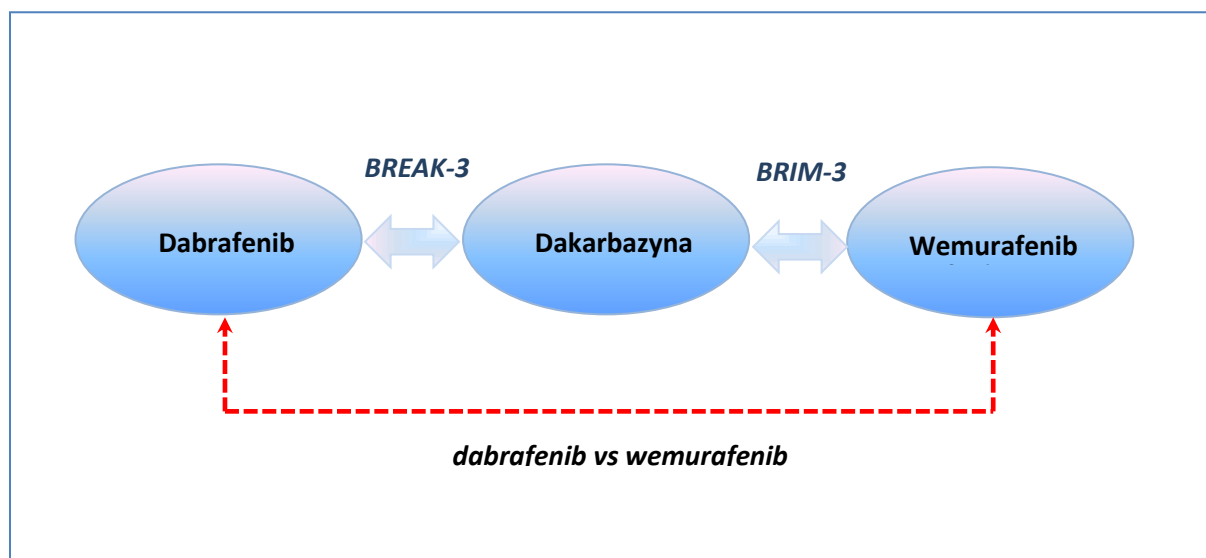
U 27 (7%) chorych z grupy wemurafenibu stwierdzono wystąpienie rogowiaka kolczystokomórkowego (u 7 chorych o nasileniu 2. stopnia, a u pozostałych 3. stopnia), a u 40 (12%) zdiagnozowano raka kolczystokomórkowego (wszystkie przypadki 3. stopnia), a u 62 (18%) brodawczaka skóry. W grupie dakarbazyny tylko u jednego pacjenta (< 1%) wystąpił rak kolczystokomórkowy. Oszacowane ryzyko względne wystąpienia tych nowotworów u chorych leczonych wemurafenibem w porównaniu do dakarbazyny wyniosło odpowiednio [REDACTED]. Również hiperkeratozę raportowano tylko u pacjentów leczonych wemurafenibem [REDACTED]

W doniesieniu konferencyjnym *Hauschild 2011* podano, że profil bezpieczeństwa wemurafenibu był zgodny z opisywanym w innych badaniach dla tego leku. U pacjentów leczonych wemurafenibem AEs w postaci raka kolczystokomórkowego skóry (*cutaneous skin carcinoma*), rogowiaka kolczystokomórkowego i brodawczaka skóry odnotowano odpowiednio u 19%, 11% i 28% pacjentów (*Mackiewicz 2012*).

## 1.8. Dabrafenib vs wemurafenib – porównanie pośrednie

Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania dabrafenibu wobec wemurafenibu, przeprowadzono porównanie pośrednie poprzez wspólny komparator, dakarbazynę (patrz Wykres 3). W porównaniu tym uwzględniono dwa badania z randomizacją, *BREAK-3* i *BRIM-3*, w których dakarbazyna stanowiła aktywną kontrolę odpowiednio dla dabrafenibu i wemurafenibu.

Wykres 3. Schemat zależności w przeprowadzonym porównaniu pośrednim.



Porównanie pośrednie wykonano metodą Buchera, jako dane wyjściowe wykorzystując wartości HR oraz RB/RR obliczone dla każdego z ramion porównania. W przypadku oceny skuteczności klinicznej rozpatrywano porównanie pośrednie przeżycia całkowitego (OS), przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) oraz obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR). W obu badaniach przedstawiono standardowe definicje tych punktów końcowych, które nie różniły się pomiędzy sobą. W analizowanych badaniach wprowadzono jednak kilka różnych wariantów analiz i w takim przypadku do porównania pośredniego wybierano najbardziej zbliżone warianty (szczegółowo przedyskutowane zostało to przy odpowiednich punktach końcowych porównania pośredniego oraz w rozdziale „Zakres przeprowadzonych analiz” poniżej). Nie przeprowadzono porównania pośredniego dla jakości życia, ponieważ wyniki dla tego punktu końcowego w badaniu *BREAK-3* były zaprezentowane w sposób szczytkowy, a w badaniu *BRIM-3* w ogóle nie przedstawiono oceny jakości życia chorych. W przypadku oceny bezpieczeństwa wykonano porównanie pośrednie dla każdego działania niepożądanego, dla którego dane dostępne były w obydwu badaniach (ogółem, jak i dla różnych stopni ciężkości). Zestawienie definicji poszczególnych punktów końcowych z obu badań zawiera Tabela 54.



Tabela 54. Definicje punktów końcowych uwzględnianych w porównaniu pośrednim dabrafenibu z wemurafenibem.

Punkt końcowy	Badanie <i>BREAK-3</i>	Badanie <i>BRIM-3</i>
Przeżycie całkowite (OS)	czas od momentu randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny	czas od momentu randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)	czas od momentu randomizacji do pierwszej daty stwierdzającej progresję choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny	czas od momentu randomizacji do wystąpienia progresji choroby lub zgonu
Odsetek obiektywnej odpowiedzi (ORR)	odsetek chorych uzyskujących odpowiedź całkowitą lub częściową w ocenie niezależnej komisji lub badacza	odsetek chorych uzyskujących odpowiedź całkowitą lub częściową w ocenie niezależnej komisji
Jakość życia	ocena za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30	brak oceny jakości życia
Bezpieczeństwo	dane dotyczące AEs związanych z leczeniem, które wystąpiły u $\geq 5\%$ chorych, ciężkich ( <i>serious</i> ) AEs oraz AEs prowadzących do modyfikacji leczenia	dane dotyczące AEs związanych z leczeniem, które wystąpiły u $\geq 5\%$ chorych w jednej z grup, AEs ogółem, ciężkich ( <i>serious</i> ) AEs oraz AEs prowadzących do modyfikacji leczenia

### 1.8.1. Charakterystyka badań uwzględnianych w porównaniu pośrednim

Obydwa badania uwzględnione w porównaniu pośrednim charakteryzowały się zbliżoną metodyką (Tabela 55) i zakładały ocenę wyższości ocenianego leku (dabrafenibu w badaniu *BREAK-3*, wemurafenibu w *BRIM-3*, hipoteza *superiority*) w porównaniu do dakarbazyny we wpływie na przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), a w próbie *BRIM-3* również na przeżycie całkowite. Obie próby prowadzono bez zaślepienia podawanych interwencji. W badaniu *BRIM-3* włączono i poddano randomizacji około 3 razy więcej chorych (2107 vs 733). Jednak obydwa badania miały wystarczającą moc statystyczną, aby wykazać zakładaną hipotezę.

W obu badaniach chorych przydzielano do dwóch grup interwencji w sposób losowy, jednak tylko w próbie *BREAK-3* przedstawiono dokładny opis procesu randomizacji. W badaniu *BRIM-3* opisu takiego nie przedstawiono w głównej publikacji, ponadto duża utrata pacjentów z grupy kontrolnej budzi zastrzeżenia co do poprawności losowego przydziału chorych (patrz poniżej). Badanie *BREAK-3* uzyskało 3 punkty w ocenie wg skali Jadad, a próba *BRIM-3* tylko 2 na 5 możliwych (obie próby ze względu na brak zaślepienia miały obniżoną ocenę jakości). Chorych przydzielano do grup w stosunku 3:1 w badaniu *BREAK-3* (187 vs 63), a w próbie *BRIM-3* w stosunku 1:1 (337 vs 338), w obu wykorzystano czynniki stratyfikacji pod względem klasyfikacji stadium nowotworu (nieoperacyjny III + IVM1a + IVM1b vs IVM1c), a w próbie *BRIM-3* dodatkowo pod względem stopnia sprawności ECOG (0 vs 1), regionu geograficznego (Ameryka Północna, Europa Zachodnia, Australia, Nowa Zelandia vs inne regiony), aktywności dehydrogenazy mleczanowej w osoczu (prawidłowa vs podwyższona).

W momencie pierwszej analizy mediana okresu obserwacji w badaniu *BREAK-3* wynosiła 4,9 miesięcy i była większa niż w badaniu *BRIM-3*, w którym mediana wyniosła 3,8 miesięcy dla grupy wemurafenibu i 2,3 miesięcy dla grupy dakarbazyny. W obydwu badaniach obserwacja nie została zakończona (mediany OS nie zostały osiągnięte) i dostępne były wyniki z kolejnych dat odcięcia danych: ostatnie wyniki badania *BREAK-3* pochodzą z okresu obserwacji o medianie 15,2 miesięcy (dabrafenib) i 12,7 miesięcy (dakarbazyne) – odcięcie danych w grudniu 2012 r., a dla badania *BRIM-3* z lutego 2012 r., mediana okresu obserwacji 12,5 miesięcy (wemurafenib) i 9,5 miesięcy (dakarbazyne). Poniżej zestawiono ogólną charakterystykę metodyki obu badań, szczegółowo dodatkowo zestawiono również ocenę wiarygodności i poprawności losowego przydziału do grup, ze względu na zidentyfikowane ograniczenia.

Tabela 55. Charakterystyka metodyki badań RCT włączonych do porównania pośredniego dabrafenibu z wemurafenibem.

	Badanie <i>BREAK-3</i>	Badanie <i>BRIM-3</i>
Hipoteza badawcza	ocena wyższości ( <i>superiority</i> )	ocena wyższości ( <i>superiority</i> )
Klasyfikacja AOTM / punktacja Jadad	IIA / 3 (R2; B0; W1) randomizacja do grup w stos. 3:1	IIA / 2 (R1; B0; W1) randomizacja do grup w stos. 1:1
pierwsza analiza	Mediana 4,9 miesięcy*	Mediana 3,8 miesięcy (wemurafenib) i 2,3 miesięcy (dakarbazyne) <sup>^</sup>
Okres obserwacji	mediana 10,5 miesięcy (dabrafenib) i 9,9 miesięcy (dakarbazyne)**, mediana 15,2 miesięcy (dabrafenib) i 12,7 miesięcy (dakarbazyne)***	mediana 6,21 miesięcy (wemurafenib) i 4,46 miesięcy (dakarbazyne) <sup>^^</sup> , mediana 12,5 miesięcy (wemurafenib) i 9,5 miesięcy (dakarbazyne) <sup>^^^</sup>
Okres obserwacji	mediana 10,5 miesięcy (dabrafenib) i 9,9 miesięcy (dakarbazyne)**, mediana 15,2 miesięcy (dabrafenib) i 12,7 miesięcy (dakarbazyne)***	mediana 6,21 miesięcy (wemurafenib) i 4,46 miesięcy (dakarbazyne) <sup>^^</sup> , mediana 12,5 miesięcy (wemurafenib) i 9,5 miesięcy (dakarbazyne) <sup>^^^</sup>
Ocena mocy badania	tak	tak
Liczebność grup	187 vs 63 (dabrafenib vs dakarbazyne)	337 vs 338 (wemurafenib vs dakarbazyne)
Typ analiz	Ocena skuteczności – klasyczna populacja ITT (chorzy poddani randomizacji), ocena bezpieczeństwa (chorzy, którzy otrzymali $\geq 1$ dawkę leku)	Ocena skuteczności – ITT (chorzy poddani randomizacji), ale aby zapewnić odpowiedni okres obserwacji przed oceną danego punktu końcowego, w analizie uwzględniano tylko chorych poddanych randomizacji 2, 9 i 14 tygodni przed oceną odpowiednio przeżycia całkowitego, przeżycia bez progresji i odpowiedzi obiektywnej, ocena bezpieczeństwa (chorzy, którzy otrzymali $\geq 1$ dawkę leku)
Liczba ośrodków	70 z 12 krajów	104 z 12 krajów
Sponsor	GlaxoSmithKline	Hoffmann-La Roche

\* dla daty odcięcia danych 19 grudnia 2011 r. (*Hauschild 2012*);

\*\* data odcięcia 25 czerwiec 2011 r. (doniesienia *Hauschild 2013*, *Latimer 2013*);

\*\*\* data odcięcia 18 grudnia 2012 r. (doniesienie *Hauschild 2013*);

<sup>^</sup> dla analizy wstępnej (data odcięcia 30 grudzień 2010 r.), publikacja *Chapman 2011*;

<sup>^^</sup> data odcięcia: marzec 2011 r.; doniesienie *Hauschild 2011*;

<sup>^^^</sup> data odcięcia: luty 2012 r., publikacja *Mackiewicz 2012*.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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



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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

### 1.8.2. Porównanie populacji badań uwzględnianych w porównaniu pośrednim

Ogółem, kryteria włączenia oraz wykluczenia w badaniach *BREAK-3* oraz *BRIM-3* były podobne, co przekładało się na zbliżone charakterystyki chorych włączonych do obu badań. Wszyscy chorzy włączeni analizowanych prób klinicznych mieli histologicznie potwierdzonego czerniaka, w nieoperacyjnym stadium III lub IV. Ze względu na charakterystykę ocenianych leków, włączani chorzy musieli mieć potwierdzoną obecność mutacji V600E genu BRAF. Do badań włączano pacjentów bez wcześniejszego leczenia farmakologicznego zaawansowanego czerniaka, z wyjątkiem stosowania immunoterapii adjuwantowej w badaniu *BRIM-3*, a w badaniu *BREAK-3* stosowania interleukiny 2 (immunoterapia).

[Redacted content]

Tabela 59. Porównanie kryteriów włączenia oraz wykluczenia zastosowanych w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim dabrafenibu z wemurafenibem.

	Badanie <i>BREAK-3</i>	Badanie <i>BRIM-3</i>
	<b>Kryteria włączenia</b>	
<b>Rodzaj nowotworu</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Histologicznie potwierdzony, przerzutowy czerniak (stadium IV lub nieresekcyjne stadium III)</li> <li>• Choroba mierzalna wg RECIST</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Histologicznie potwierdzony, przerzutowy czerniak (stadium IV lub nieresekcyjne stadium III)</li> <li>• Choroba mierzalna wg RECIST</li> </ul>
<b>Mutacja genu BRAF</b>	Mutacja V600E BRAF potwierdzona przez centralnie wykonywane testy genetyczne	Mutacja V600E BRAF (dodatni wynik testu cobas® 4800 V600E Test)

	Badanie <i>BREAK-3</i>	Badanie <i>BRIM-3</i>
<b>Leczenie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Brak wcześniejszego leczenia czerniaka zaawansowanego (nieoperacyjny guz) lub przerzutowego, z wyjątkiem IL-2, zabiegu chirurgicznego i radioterapii</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Brak wcześniejszego leczenia przeciwnowotworowego choroby zaawansowanej (chemioterapia cytotoksyczna lub aktywna/pasywna immunoterapia); z wyjątkiem immunoterapii adjuwantowej</li> </ul>
<b>Stan chorego</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Stopień sprawności ECOG 0-1</li> <li>Odpowiednia czynność wątroby, układu krwiotwórczego, nerek oraz serca <ul style="list-style-type: none"> <li>ANC <math>\geq 1,5 \times 10^9/l</math></li> <li>PLT <math>\geq 100 \times 10^9/l</math></li> <li>Hb <math>\geq 9</math> g/dl</li> <li>kreatynina w surowicy <math>\leq 1,5</math> mg/dl (jeśli <math>&gt; 1,5</math> mg/dl należy obliczyć klirens kreatyniny, który musi wynosić <math>&gt; 50</math> ml/min.)</li> <li>AST i ALT <math>\leq 2,5 \times</math> GGN</li> <li>bilirubina <math>\leq 1,5 \times</math> GGN</li> <li>aktywność fosfatazy alkalicznej <math>\leq 2,5 \times</math> GGN (u chorych z przerzutami do wątroby <math>\leq 5 \times</math> GGN)</li> <li>PT / INR i PTT <math>\leq 1,3 \times</math> GGN</li> <li>frakcja wyrzutowa lewej komory <math>\geq</math> DGN</li> </ul> </li> <li>Średni odstęp QTc <math>&lt; 450</math> ms</li> <li>Brak czynników psychologicznych, rodzinnych, socjologicznych lub geograficznych, które potencjalnie uniemożliwiłyby zgodność z protokołem lub harmonogramem okresu obserwacji</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Stopień sprawności ECOG 0-1</li> <li>Przewidywana dalsza długość życia <math>\geq 3</math> miesiące</li> <li>Odpowiednia czynność układu krwiotwórczego, wątroby oraz nerek: <ul style="list-style-type: none"> <li>ANC <math>\geq 1,5 \times 10^9/l</math></li> <li>PLT <math>\geq 100 \times 10^9/l</math></li> <li>Hb <math>\geq 9</math> g/dl</li> <li>kreatynina w surowicy <math>\leq 1,5 \times</math> GGN</li> <li>AST i ALT <math>\leq 2,5 \times</math> GGN</li> <li>bilirubina <math>\leq 1,5 \times</math> GGN (u chorych z syndromem Gilberta <math>\leq 3 \times</math> GGN)</li> <li>fosfataza alkaliczna <math>\leq 2,5 \times</math> GGN (u chorych z przerzutami do wątroby <math>\leq 5 \times</math> GGN)</li> </ul> </li> <li>Średni odstęp QTc <math>&lt; 450</math> ms</li> <li>Brak jakichkolwiek czynników psychologicznych, rodzinnych, socjologicznych lub geograficznych, które potencjalnie uniemożliwiłyby zgodność z protokołem lub harmonogramem okresu obserwacji</li> </ul>
<b>Pozostałe kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wiek <math>\geq 18</math> lat</li> <li>Ujemny wynik testu ciążowego i zgoda na stosowanie powszechnie uznanej metody antykoncepcji</li> <li>Pisemna zgoda na udział w badaniu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wiek <math>\geq 18</math> lat</li> <li>Ujemny wynik testu ciążowego i zgoda na stosowanie powszechnie uznanej metody antykoncepcji</li> <li>Pisemna zgoda na udział w badaniu</li> </ul>
<b>Kryteria wykluczenia</b>		
<b>Wcześniejsza choroba nowotworowa</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Inna choroba nowotworowa w ciągu 5 lat przed oceną, z wyjątkiem całkowicie wyciętego nieczerniakowego nowotworu skóry lub skutecznie wyleczonego raka in situ</li> <li>Czerniak gałki ocznej lub pierwotny czerniak błony śluzowej</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nowotwór występujący w ciągu 5 lat poprzedzających ocenę, z wyjątkiem raka podstawnowo- oraz kolczystokomórkowego skóry i raka szyjki macicy</li> </ul>
<b>Przerzuty do centralnego układu nerwowego</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Przerzuty do centralnego układu nerwowego (uwzględniono chorych z przerzutami leczonymi chirurgicznie lub radiochirurgicznie, jeśli nie stwierdzono aktywnych przerzutów przez 3 miesiące po tych zabiegach i którzy zakończyli stosowanie kortykosteroidów ponad 3 miesiące wcześniej)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego, z wyjątkiem całkowicie wyleczonych przerzutów w czasie dłuższym niż 3 miesiące poprzedzające ocenę, bez dowodów progresji takich przerzutów oraz zapotrzebowania na glikokortykoidy</li> </ul>
<b>Stosowane leczenie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aktualnie stosowana terapia przeciwnowotworowa (chemioterapia, radioterapia, immunoterapia, terapia biologiczna lub zabieg chirurgiczny) w czasie 4 tygodni poprzedzających ocenę</li> <li>Stosowanie leków będących w fazie badań w czasie 28 dni przed podaniem dabrafenibu lub okresu równego 5 okresom półtrwania leku</li> <li>Aktualne stosowanie leków zabronionych lub przewidywanie konieczności ich użycia w trakcie badania</li> <li>Nadużywanie alkoholu lub środków psychoaktywnych w czasie 6 miesięcy przed skryningiem</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Stosowanie jakiegokolwiek dodatkowej terapii przeciwnowotworowej</li> <li>Wcześniejsze leczenie inhibitorami BRAF</li> <li>Chemioterapia perfuzyjna kończynowa (<i>regional limb infusion or perfusion therapy</i>)</li> </ul>
<b>Choroby</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zakażenie HIV w wywiadzie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nowotworowe zapalenie opon mózgowych (<i>carcinomatous meningitis</i>) w historii</li> </ul>



Badanie <i>BREAK-3</i>	Badanie <i>BRIM-3</i>
<p><b>współistniejące</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Niedobór dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej</li><li>• Zaburzenia pracy serca, definiowane jako:<ul style="list-style-type: none"><li>– wartość skorygowanego odczytu QT <math>\geq</math> 480 ms</li><li>– ostre zespoły wieńcowe (w tym niestabilna dławica piersiowa), angioplastyka wieńcowa, założenie stentów w naczyniach krwionośnych, arytmia sercowa (z wyjątkiem pochodzenia węzłowego) w ciągu ostatnich 24 tygodni przed oceną</li><li>– niewydolność serca klasy II, III lub IV wg klasyfikacji NYHA</li><li>– nieprawidłowa morfologia zastawek serca (<math>\geq</math> 2. stopnia) udokumentowane przez echokardiogram (pacjenci z zaburzeniami 1. stopnia, tj. z łagodną niedomykalnością/zwężeniem, mogą być włączeni na badania; pacjenci z umiarkowanym zgrubieniem zastawek nie powinni być włączeni do badania</li><li>– przerzuty do serca</li></ul></li><li>• Obecność aktywnych chorób przewodu pokarmowego lub inne warunki, które będą znacząco zakłócać wchłanianie leków</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Nawracające nudności i wymioty, zaburzenia wchłaniania, zewnętrzna przetoka żółciowa lub znaczące małe resekcje jelita, wykluczające odpowiednie wchłanianie leków (pacjenci muszą być w stanie połknąć tabletki)</li><li>• Krwotok 3. stopnia w czasie 4 tygodni poprzedzających leczenie</li><li>• Wystąpienie jednego z poniższych w czasie 6 poprzednich miesięcy: zawał mięśnia sercowego, ciężka/niestabilna dławica piersiowa, by-pass tętnicy wieńcowej/obwodowej, objawowa niewydolność serca, ciężkie zaburzenia rytmu serca wymagające przyjmowania leków, niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienny lub objawowa zatorowość płucna</li><li>• Znane klinicznie istotne aktywne zakażenie</li><li>• Alogeniczne przeszczepienie szpiku kostnego lub przeszczepienie narządów w historii</li><li>• Inne ciężkie, ostre lub przewlekłe medyczne lub psychiatryczne lub laboratoryjne nieprawidłowości, które mogłyby zwiększać ryzyko związane z uczestnictwem w badaniu lub zaburzać wyniki badania</li><li>• Zakażenie HIV, HBV, HCV (aktywne)</li></ul>

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 60. Porównanie charakterystyki wyjściowej chorych włączonych do badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim dabrafenibu z wemurafenibem.

Charakterystyka	Badanie <i>BREAK-3</i>		Badanie <i>BRIM-3</i>		Porównanie	
	Dabrafenib (N = 187)	Dakarbazyina (N = 63)	Wemurafenib (N = 337)	Dakarbazyina (N = 338)		
Mediana wieku (zakres)	53,0 (22-93)	50,0 (21-82)	56 (21-86)	52 (17-86)	■	
Odsetek mężczyzn, n (%)	112 (60%)	37 (59%)	200 (59%)	181 (54%)	+	
Stopień sprawności w skali ECOG, n (%)	0	124 (66%)	44 (70%)	229 (68%)	+	
	≥1	62 (33%)	16 (25%)	108 (32%)	+	
	nieokreślony	1 (< 1%)	3 (5%)	-	-	■
Status choroby przerzutowej, n (%)	nieoperacyjny guz IIIC	-	-	20 (6%)	13 (4%)	■
	M0	6 (3%)	1 (2%)	-	-	■
	M1a	23 (12%)	10 (16%)	34 (10%)	40 (12%)	+
	M1b	34 (18%)	12 (19%)	62 (18%)	65 (19%)	+
	M1c	124 (66%)	40 (63%)	221 (66%)	220 (65%)	+
Aktywność dehydrogenazy mleczanowej, n (%)	Podwyższona (> GGN)	67 (36%)	19 (30%)	195 (58%)	196 (58%)	+
	Prawidłowa (≤ GGN)	119 (64%)	43 (68%)	142 (42%)	142 (42%)	■
	nieokreślony	1 (< 1%)	1 (2%)	-	-	■



Tabela 61. Porównanie procedur, którym zostały poddane osoby w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim.

Badanie <i>BREAK-3</i>		Badanie <i>BRIM-3</i>	
Dabrafenib	Dakarbazyina	Wemurafenib	Dakarbazyina
<u>Dawkowanie:</u> 150 mg dwa razy dziennie doustnie	<u>Dawkowanie:</u> 1000 mg/m <sup>2</sup> w dożylnym wlewie co 3 tygodnie	<u>Dawkowanie:</u> 960 mg dwa razy dziennie doustnie	<u>Dawkowanie:</u> 1000 mg/m <sup>2</sup> w dożylnym wlewie co 3 tygodnie
<u>Leczenie dodatkowe:</u>		<u>Leczenie dodatkowe:</u>	
<p><b>Dozwolone:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>różne produkty w zależności od potrzeby z każdej grupy leków, z wyjątkiem zabronionego leczenia</li> <li>miejscowe kortykosteroidy w leczeniu skórnych działań niepożądanych</li> </ul> <p><b>Zabronione:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>inne leki przeciwnowotworowe</li> <li>stosowanie eksperymentalnych terapii na 28 dni przed rozpoczęciem badania (lub w ciągu czasu wynoszącego 5 okresów półtrwania danego leku)</li> <li>leki przeciw retrowirusom (w badaniu nie mogli brać udziału chorzy zakażeni wirusem HIV)</li> <li>produkty ziołowe (np. dziurawiec)</li> <li>leki będące silnymi inhibitorami lub aktywatorami enzymów CYP3A lub CYP2C8 i transporterów Pgp lub Bcrp (leki te mogą zmieniać stężenie dabrafenibu oraz jego biodostępność)</li> </ul>		<p><b>Dozwolone:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>leki przeciwwymiotne oraz G-CSF podawane według praktyki danego ośrodka</li> </ul> <p><b>Zabronione:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>inne terapie przeciwnowotworowe, radioterapia w celu leczenia choroby, z wyjątkiem radioterapii paliatywnej w przypadku bólu kości (przy występujących wcześniej przerzutach do kości)</li> </ul>	
<u>Modyfikacja dawkowania:</u>	<u>Modyfikacja dawkowania:</u>	<u>Modyfikacja dawkowania:</u>	<u>Modyfikacja dawkowania:</u>
<ul style="list-style-type: none"> <li>przerwanie podawania do czasu ustąpienia AEs lub zmniejszenia ich nasilenia do 1. stopnia;</li> <li>leczenie wznawiano w ostatnio stosowanej dawce dla AEs 2. stopnia lub zredukowano o jeden poziom (redukcja pojedynczej dawki o 50 mg w przypadku standardowej dawki 150 mg [do 100 mg], następnie redukcja o 25 mg na każdy kolejny poziom) dla AEs 3. stopnia, chyba że były one uznane przez badacza za niezwiązane z lekiem</li> <li>całkowite zakończenie leczenia w przypadku wystąpienia AEs 4. stopnia związanych z leczeniem a chorego poddawano obserwacji i wprowadzono leczenie podtrzymujące; jeśli takie AE nie zostało uznane za związane z leczeniem (małe prawdopodobieństwo ponownego wystąpienia), wznawiano</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>przerwanie podawania w przypadku wystąpienia AEs 3. lub 4. stopnia związanych z leczeniem, aż do momentu zmniejszenia ich nasilenia do ≤ 1. stopnia i następnie wznawiano podawanie leku w dawce zmniejszonej o 20%</li> <li>całkowite zakończenie gdy AEs nie zmniejszyły się ≤ 2. stopnia w czasie 4 tygodni lub gdy po zmniejszeniu dawki wystąpiły hematologiczne AEs 4. stopnia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>przerwanie podawania do momentu zmniejszenia nasilenia AEs do ≤ 1. stopnia; ponownie wprowadzono lek w dawce 720 mg dwa razy dziennie (480 mg dwa razy dziennie dla AEs 4. stopnia), z redukcją dawki do 480 mg dwa razy dziennie w przypadku ponownego wystąpienia AEs;</li> <li>jeśli nasilenie AEs nie zmniejszyło się do ≤ 1. stopnia lub wystąpiło ponownie przy dawkowaniu 480 mg dwa razy dziennie, lek wycofywano trwale</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>przerwanie podawania w przypadku wystąpienia AEs 3. lub 4. stopnia; lek mógł być ponownie wprowadzony po zmniejszeniu nasilenia AEs do 1. stopnia w czasie 1 tygodnia (przy dawce całkowitej) lub do 2. stopnia (przy dawce 75% całkowitej) lub w dawce 75% całkowitej w przypadku neutropenii 4. stopnia lub neutropenii z gorączką</li> <li>druga redukcja dawki była dozwolona w razie konieczności</li> </ul>

Badanie <i>BREAK-3</i>		Badanie <i>BRIM-3</i>	
Dabrafenib	Dakarbazyna	Wemurafenib	Dakarbazyna
podawanie dabrafenibu w dawce mniejszej o jeden poziom			
<ul style="list-style-type: none"><li>• w przypadku gorączki <math>\geq 3</math>. stopnia, lub dowolnego stopnia z objawami takimi jak zeszywnienie (ang. <i>rigors</i>), odwodnienie, niedociśnienie, zawroty głowy lub osłabienie, leczenie przerywano aż do zmniejszenia się gorączki <math>&lt; 38^\circ</math> i ustąpienia objawów; lek następnie wznawiano w dawce mniejszej o jeden poziom</li><li>• w przypadku gorączki <math>\leq 2</math>. stopnia leczenie przerywano do czasu jej zmniejszenia <math>&lt; 38^\circ</math>, a następnie wznawiano w niezmienionej dawce</li></ul>			

#### 1.8.4. Podsumowanie oceny homogeniczności/heterogeniczności analizowanych badań

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

• [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

• [Redacted text block]



[Redacted text block]

•

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

## 1.8.6. Wyniki porównania pośredniego – ocena skuteczności

### 1.8.6.1. *Przeżycie całkowite*

[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]

**1.8.6.2. Przeżycie wolne od progresji choroby**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

### 1.8.6.3. Obiektywna odpowiedź na leczenie

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

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

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

### 1.8.7. Wyniki porównania pośredniego – ocena bezpieczeństwa

[Redacted text block]

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





[Redacted header text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

## 1.9. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa produktu Tafinlar® na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

Profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Tafinlar® opisany w Charakterystyce Produktu Leczniczego (*ChPL Tafinlar 2013*) jest oparty na danych pochodzących z pięciu badań klinicznych oceniających stosowanie leku w monoterapii, w których uczestniczyło 578 pacjentów z czerniakiem. Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych ( $\geq 15\%$ ) po zastosowaniu dabrafenibu należy hiperkeratoza, bóle głowy, gorączka, bóle stawów, uczucie zmęczenia, nudności, brodawczak, łysienie, wysypka i wymioty.

Działania niepożądane wymienione poniżej są uporządkowane zgodnie z terminologią MedDRA według grup układowo-narządowych oraz częstości występowania. Do określenia częstości występowania działań niepożądanych zastosowano następującą klasyfikację: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często (od  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często (od  $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko (od  $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 68. Działania niepożądane zaobserwowane w badaniach nad czerniakiem (*ChPL Tafinlar 2013*).

Klasa układowo-narządowa	Bardzo często	Często	Niezbyt często
<b>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</b>	brodawczak	rak kolczystokomórkowy skóry, łojotokowe rogowacenie, włókniak starczy (brodawka starcza), rak podstawnokomórkowy	nowy pierwotny czerniak
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>	-	-	nadwrażliwość, zapalenie podskórnej tkanki tłuszczowej
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	zmniejszenie apetytu	hipofosfatemia, hiperglikemia	-
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	bóle głowy	-	-
<b>Zaburzenia oka</b>	-	-	zapalenie błony naczyniowej oka
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	kaszel	-	-
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	nudności, wymioty, biegunka	zaparcia	zapalenie trzustki
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	hiperkeratoza, łysienie, wysypka, erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa	suchość skóry, świąd, rogowacenie słoneczne, zmiany skórne, rumień	-
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	bóle stawów, bóle mięśni, bóle kończyn	-	-

Klasa układowo-narządowa	Bardzo często	Często	Niezbyt często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	-	-	niewydolność nerek, ostra niewydolność nerek, zapalenie nerek
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	gorączka, zmęczenie, dreszcze, osłabienie	objawy grypopodobne	-
Badania diagnostyczne	-	zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF, z ang. <i>left ventricular ejection fraction</i> )	wydłużenie odstępu QT

### **Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych**

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania.

### **Opis wybranych działań niepożądanych**

#### *Gorączka*

W badaniach klinicznych obserwowano gorączkę. U 1% pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych obserwowano ciężkie, nie związane z zakażeniem epizody zwiększenia temperatury ciała, rozpoznane jako gorączka, której towarzyszyły nasilone dreszcze, odwodnienie, niedociśnienie tętnicze i (lub) ostra niewydolność nerek pochodzenia przednerkowego u osób z wyjściowo prawidłową czynnością nerek. Tego typu poważne niezakaźne epizody gorączkowe występowały zazwyczaj w pierwszym miesiącu leczenia. Pacjenci z ciężkimi niezakaźnymi epizodami gorączkowymi dobrze reagowali na przerwanie leczenia i (lub) zmniejszenie dawki oraz leczenie objawowe.

#### *Rak kolczystokomórkowy skóry*

U 9% pacjentów leczonych dabrafenibem zaobserwowano przypadki raka kolczystokomórkowego skóry (w tym zaburzenia sklasyfikowane jako rogowiak kolczystokomórkowy lub podtyp mieszany rogowiaka kolczystokomórkowego). Około 70% tych zdarzeń wystąpiło w okresie pierwszych 12 tygodni leczenia, a mediana czasu do ich wystąpienia wyniosła 8 tygodni. Dziewięćdziesiąt sześć procent pacjentów, u których rozwinął się rak kolczysto komórkowy skóry kontynuowało leczenie bez modyfikowania dawek.

### *Nowe pierwotne ognisko czerniaka*

W badaniach klinicznych dabrafenibu obserwowano przypadki nowego pierwotnego ogniska czerniaka. W tych przypadkach wykonywano leczenie przez wycięcie zmiany i nie wymagały one modyfikacji leczenia.

### *Nowotwór złośliwy w lokalizacji innej niż skóra*

Aktywacja szlaku sygnałowego kinazy MAP w komórkach BRAF typu dzikiego, w tym z mutacją RAS, po ekspozycji na inhibitory BRAF może prowadzić do zwiększonego ryzyka nowotworów w lokalizacji innej niż skóra. Podczas leczenia dabrafenibem obserwowano przypadki nowotworów związanych z RAS. Pacjentów należy monitorować odpowiednio do wskazań klinicznych.

### *Wydłużenie odstępu QT*

U jednego pacjenta w całej populacji oceny bezpieczeństwa zaobserwowano wydłużenie odstępu QTcB do > 500 ms, a tylko u 3% pacjentów największe wydłużenie odstępu QTc wyniosło o > 60 ms.

### *Zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF)*

U 1% pacjentów zaobserwowano zmniejszenie LVEF, przy czym większość tych przypadków była bezobjawowa i odwracalna. Do badań klinicznych dabrafenibu nie włączano pacjentów z wartościami LVEF mniejszymi niż dolna granica normy przyjęta w ośrodku.

### *Bóle stawów*

Bóle stawów obserwowano bardzo często w badaniach klinicznych z dabrafenibem (25%), choć ich nasilenie było przeważnie 1. i 2. stopnia. Bóle stawów o 3. stopniu nasilenia obserwowano niezbyt często (< 1%), a przypadków o 4. stopniu nasilenia nie zaobserwowano.

### *Hipofosfatemia*

W badaniach klinicznych z dabrafenibem często obserwowano hipofosfatemię (7%). Należy zauważyć, że około połowa z tych zdarzeń (4%) miała stopień nasilenia 3.

### *Zapalenie trzustki*

U pacjentów leczonych dabrafenibem obserwowano przypadki zapalenia trzustki. W razie niewyjaśnionych bólów brzucha należy niezwłocznie przeprowadzić odpowiednią ocenę, obejmującą ozna-

czenia amylazy i lipazy w surowicy. Po wystąpieniu epizodu zapalenia trzustki, w przypadku wznowienia podawania dabrafenibu pacjentów należy ściśle monitorować.

#### *Niewydolność nerek*

Niewydolność nerek wywołana przez azotemię przednerkowa związaną z gorączką lub ziarniniakowe zapalenie nerek występowały niezbyt często; jednakże, nie oceniano dabrafenibu u pacjentów z niewydolnością nerek (określanej jako stężenie kreatyniny  $> 1,5 \times$  GGN). U pacjentów takich należy zachować ostrożność.

#### **Szczególne populacje pacjentów**

##### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Spośród wszystkich pacjentów, którzy uczestniczyli w badaniach klinicznych z dabrafenibem (N = 578) 22% było w wieku 65 lat lub starszych, a 6% było w wieku 75 lat lub starszych. W porównaniu z osobami młodszymi (< 65 lat), wśród osób w wieku  $\geq 65$  lat częściej występowały reakcje, które prowadziły do zmniejszenia dawki badanego leku (22% versus 12%) lub do przerwania leczenia (39% versus 27%). Ponadto, w grupie pacjentów w podeszłym wieku występowały działania niepożądane o większym nasileniu w porównaniu z grupą pacjentów młodszych (41% versus 22%). Nie zaobserwowano ogólnych różnic w skuteczności pomiędzy tymi pacjentami i osobami młodszymi.

## 1.10. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa produktu Tafinlar® na podstawie informacji UPRL, EMA oraz FDA

W celu odnalezienia dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania dabrafenibu w leczeniu chorych z przerzutowym czerniakiem, z mutacją genu BRAF, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach internetowych 3 agencji rządowych zajmujących się wydawaniem zezwoleń na dopuszczenie leków do obrotu: Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*).

Na stronach internetowych polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie odnaleziono żadnych informacji, ani komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania dabrafenibu.

Na stronach internetowych *European Medicines Agency* (EMA) podano informację, że do najczęstszych działań niepożądanych (występujących u więcej niż 1 na 10 chorych) związanych ze stosowaniem dabrafenibu należały: brodawczak (brodawki), zmniejszenie apetytu, ból głowy, kaszel, nudności i wymioty, biegunka, nadmierne rogowacenie (zgrubienie i stwardnienie skóry), łysienie, wysypka, zespół ręka-stop, bóle stawów i mięśni, bóle kończyn, gorączka, dreszcze, zmęczenie i osłabienie. (EMA 2013).

Według danych zamieszczonych na stronach FDA najczęstszymi (występującymi u  $\geq 20\%$  pacjentów) działaniami niepożądanymi związanymi z monoterapią tym lekiem są hiperkeratoza, ból głowy, ból stawów, gorączka, brodawczak (*papilloma*), znacząca utrata włosów (*alopecia*) i zespół ręka-stop. Ponadto przed rozpoczęciem, w trakcie terapii (co 2 miesiące) oraz do 6 miesięcy po zakończeniu stosowania dabrafenibu zaleca się obserwację chorych w kierunku nowych zmian nowotworowych w obrębie tkanki skórnej. Wskazana jest również obserwacja pod kątem widocznych objawów zapalenia błony naczyniowej oka i zapalenia tęczówki, a w przypadku chorych z hiperglikemią lub cukrzycą monitorowanie stężenia glukozy w osoczu. W momencie wystąpienia poważnych komplikacji w postaci gorączki ( $\geq 101,3^{\circ}\text{F}$ ) należy przerwać podawanie leku. W przypadku innych leków nie jest wskazane podawanie dabrafenibu równoległe z silnymi inhibitorami (lub induktorami) CYP3A4 lub CYP2C8, natomiast stosowanie tego leku wraz z produktami będącymi substratami CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 lub CYPB6 może skutkować gorszą skutecznością kliniczną terapii. Z kolei równoległe stosowanie leków zwiększających pH w żołądku może zmniejszać stężenie dabrafenibu. Chorzy obu płci w wieku rozrodczym powinni stosować środki antykoncepcyjne zarówno podczas leczenia dabrafeni-



bem, jak i przez 4 tygodnie po jego zakończeniu; u kobiet karmiących piersią należy odstawić lek (*FDA 2013*).

Data ostatniego wyszukiwania: do 7 października 2013 roku.

### 1.11. Badania w toku

W celu identyfikacji trwających aktualnie badań dotyczących dabrafenibu przeprowadzono wyszukiwanie w bazie *clinicaltrials.gov*, w pole wyszukiwania wpisując kwerendę: „melanoma AND (dabrafenib OR GSK2118436)”. Poszukiwano badań trwających lub zakończonych, w przypadku których nie podano informacji o publikacji opisującej wyniki końcowe. Populację włączonych prób klinicznych musieli stanowić chorzy z nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem, z mutacją genu BRAF V600. Interwencję stanowił dabrafenib stosowany w monoterapii. W przypadku badań z grupą kontrolną komparatorem dla dabrafenibu musiała być monoterapia wemurafenibem. Nie zastosowano ograniczeń dotyczących rodzaju badania.

Wyszukiwanie przeprowadzono do 7 października 2013 roku, otrzymując 18 trafień. Nie zidentyfikowano żadnych badań w toku spełniających kryteria włączenia do niniejszego raportu.

## 1.12. Wyniki

W wyniku przeglądu systematycznego zidentyfikowano 3 przeglądy spełniające kryteria selekcji dla badań wtórnych: *Anforth 2013*, *Culos 2013* i *Mackiewicz-Wysocka 2013*. Autorzy przeglądów nie zidentyfikowali żadnych dodatkowych badań pierwotnych spełniających kryteria selekcji przyjęte w niniejszym raporcie. W przeglądach systematycznych przedstawiano najważniejsze wyniki włączonych prób klinicznych w sposób opisowy, bez ilościowej syntezy danych.

### Dabrafenib vs dakarbazyna – porównanie bezpośrednie

W wyniku przeglądu systematycznego badań pierwotnych nie odnaleziono prób bezpośrednio porównujących dabrafenib z wemurafenibem. Włączono jedną próbę kliniczną z randomizacją, bez zaślepienia, porównującą dabrafenib ze standardową chemioterapią – dakarbazyną w leczeniu 250 dorosłych chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem z mutacją genu BRAF V600 – BREAK-3 (*Hauschild 2012*). Pacjenci z grupy dakarbazyny po wystąpieniu progresji mogli otrzymywać dabrafenib (*cross-over*). Odnaleziono również doniesienie konferencyjne *Hauschild 2013* przedstawiające uaktualnione wyniki w dwóch kolejnych punktach odcięcia danych – 25 czerwca 2012 r. oraz 18 grudnia 2012 r. Dodatkowo, zidentyfikowano doniesienie *Grob 2012* opisujące analizę jakości życia chorych z próby *BRAEK-3*, doniesienie *Hauschild 2012a* (bardziej szczegółowe informacje dla wyników z głównej publikacji), doniesienie *Latimer 2013*, w którym przedstawiono dodatkową analizę, z korektą pod względem przechodzenia chorych z grupy dakarbazyny do grupy dabrafenibu (*cross-over*) oraz doniesienie *Hauschild 2012b*, w którym odnaleziono dodatkowe dane dotyczące oceny bezpieczeństwa oraz analizy w podgrupach wyróżnionych ze względu na wyjściową charakterystykę pacjentów.

### Skuteczność kliniczna

**Przeżycie całkowite (OS).** Obserwacja dotycząca przeżycia całkowitego nie została zakończona, dabrafenib wydłużał przeżycie w porównaniu do dakarbazyny, ale w dostępnych punktach czasowych różnice nie osiągnęły istotności statystycznej: HR = 0,61 (95% CI: 0,25; 1,48), nie osiągnięto mediany OS w żadnej z grup (odcięcie danych 19 grudnia 2011 r., mediana okresu obserwacji 4,9 miesiąca); HR = 0,75 (95% CI: 0,44; 1,29) odcięcia danych 25 czerwca 2011, okres obserwacji o medianie 10,5 miesiąca dla dabrafenibu i 9,9 miesiąca dla dakarbazyny), HR = 0,76 (95% CI: 0,48; 1,21), mediany OS wyniosły 18,2 miesięcy u chorych leczonych dabrafenibem i 15,6 miesięcy u pacjentów otrzymujących dakarbazynę (mediana okresu obserwacji odpowiednio 15,2 i 12,7 miesięcy, odcięcie danych w grudniu 2012 r.).

W badaniu przeprowadzono dodatkowe analizy z korektą uwzględniającą chorych zmieniających interwencję (*cross-over*), w których posłużono się metodą RPSFT (*Rank Preserving Structural Failure Time Models*) i metodą IPE (*Iterative Parameter Estimation*), dla każdej z nich przyjmując dwa warianty: że efekt leczenia utrzymuje się po jego zakończeniu aż do zgonu oraz z założeniem zaniku efektu leczenia po jego zakończeniu. Żadna z analiz nie zmieniła wnioskowania głównej analizy.

**Przeżycie bez progresji choroby (PFS).** W okresie obserwacji o medianie 4,9 miesiąca, przeżycie bez progresji choroby w ocenie badaczy było istotnie dłuższe w grupie dabrafenibu w porównaniu do dakarbazyny (5,1 miesiący vs 2,7 miesiący; HR = 0,30 [95% CI: 0,18; 0,51],  $p < 0,0001$ ). Obserwacja ta została potwierdzona w ocenie niezależnej: 6,7 vs 2,9 miesiąca; HR = 0,35 (95% CI: 0,20; 0,61). W dłuższym okresie obserwacji (odcięcie danych 25 czerwca 2012 r.) mediana PFS u pacjentów otrzymujących dabrafenib była istotnie statystycznie dłuższa niż u leczonych dakarbazyną, odpowiednio 6,9 i 2,7 miesiący, HR = 0,37 (95% CI: 0,24; 0,58).

Mediana PFS u chorych z grupy dakarbazyny otrzymujących po wystąpieniu progresji dabrafenib (*cross-over*) w doniesieniu *Hauschild 2013* (w momencie odcięcia danych 18 grudnia 2012 r.) wyniosła 4,3 miesiący [wg *ChPL Tafinlar 2013* – 4,4 miesiąca, odcięcie danych 25 czerwca 2012 r.].

**Odpowiedź na leczenie.** W ocenie niezależnej komisji (odcięcie danych 19 grudnia 2011 r.) prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi obiektywnej (ORR) było znamienne, blisko 8 razy wyższe w grupie dabrafenibu w porównaniu do dakarbazyny – 50% vs 6%, [redacted]

[redacted] U większości chorych stwierdzono wystąpienie odpowiedzi częściowej (PR). Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi na leczenie dabrafenibem wyniosła 6,3 (95% CI: 6,1; 6,3) tygodni, natomiast mediana czasu trwania odpowiedzi w tej grupie była równa 5,5 miesiąca. Wyniki te zostały potwierdzone w ocenie badaczy: [redacted]

[redacted] także w dłuższym okresie obserwacji [redacted] (odcięcie danych 25 czerwca 2012 r.).

**Jakość życia.** W zakresie oceny ogólnego stanu zdrowia dabrafenib poprawiał wynik względem dakarbazyny w tygodniach 6. i 12, ale różnice nie osiągnęły progu istotności klinicznej i statystycznej. W obu punktach pomiarowych odnotowano istotną klinicznie poprawę w ocenie emocjonalnego funkcjonowania chorych leczonych dabrafenibem w porównaniu do dakarbazyny (odpowiednio o 11 i 15 punktów). Wykazano, że dabrafenib poprawia jakość codziennego życia pacjenta i ogólny stan zdrowia oraz zmniejsza nasilenie objawów. Poprawę w ocenie ogólnego stanu zdrowia oraz funkcjonowania i nasilenia objawów zaobserwowano również u chorych leczonych dakarbazyną, którzy po wystąpieniu progresji choroby zmienili terapię na dabrafenib.

## Bezpieczeństwo

W badaniu nie zaobserwowano różnic w częstości występowania jakichkolwiek działań niepożądanych (AEs) i ciężkich (*Serious*) działań niepożądanych (SAEs), odpowiednio [REDACTED]

Istotnie częściej podczas leczenia dabrafenibem w porównaniu do terapii dakarbazyną obserwowano hiperkeratozy (ogółem i 2. stopnia) oraz zespół/hiperkeratozy ręki lub stopy (ogółem), ból stawów, ból głowy oraz gorączkę. Obliczone ryzyko względne wyniosło [REDACTED] dla hiperkeratozy ogółem (dla tego AE o nasileniu 2. stopnia [REDACTED]), [REDACTED] dla zespołu ręka-stopa lub hiperkeratozy w tych miejscach, [REDACTED] dla bólu stawów, [REDACTED] dla bólu głowy i [REDACTED] dla gorączki ogółem (dla tego AE o nasileniu 2. stopnia [REDACTED]).

Z kolei do działań znamienne rzadziej występujących w trakcie stosowania dabrafenibu w odniesieniu do dakarbazyny należały (bez względu na stopień ciężkości): nudności ([REDACTED]), wymioty ([REDACTED]), neutropenia ([REDACTED]), trombocytopenia ([REDACTED]) i leukopenia (R [REDACTED]).

Działania niepożądane 3. lub 4. stopnia występowały rzadko.

W doniesieniu konferencyjnym *Hauschild 2013*, przedstawiającym najbardziej aktualne dane o bezpieczeństwie podano, że najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi w grupie dabrafenibu były: hiperkeratoza (39%), ból głowy (35%), bóle stawów (35%), gorączka (32%).

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w częstości modyfikacji i zakończenia leczenia spowodowanego działaniami niepożądanymi.

## Dabrafenib – badania bez randomizacji

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono 5 badań bez randomizacji, bez grupy kontrolnej, przedstawiających informacje na temat skuteczności dabrafenibu w leczeniu przerzutowego czerniaka z mutacją V600 genu BRAF: *Anforth 2012*, *Falchook 2012*, *BREAK-2 (Ascierto 2013)*, *BREAK-MB (Long 2012)* oraz *Flaherty 2012*. Do badania *BREAK-MB* włączano chorych z bezobjawowymi przerzu-

tami do mózgu (oceniało 2 kohorty: przerzuty do mózgu dotychczas nieleczone i progresja przerzutów po leczeniu). Podobnie w badaniach *Flaherty 2012* i *Falchook 2012* mogli uczestniczyć chorzy z przerzutami do mózgu (*Flaherty 2012* – z przerzutami stabilnymi po leczeniu [7% chorych], *Falchook 2012* – wyróżniono 2 grupy: bez przerzutów do mózgu oraz z bezobjawowymi, nieleczonymi przerzutami). W badaniu *BREAK-2* uwzględniono chorych bez wcześniejszych lub aktualnych przerzutów do mózgu. Z próby *Flaherty 2012* opisano jedynie grupę chorych stosujących dabrafenib w monoterapii. Dodatkowo do analizy bezpieczeństwa włączono próbę *Anforth 2012*, gdzie przedstawiono ocenę skórnych działań niepożądanych związanych z terapią dabrafenibem. W badaniach oceniano łącznie 405 chorych na czerniaka skóry.

### Skuteczność kliniczna

**Przeżycie całkowite.** W badaniu *Flaherty 2012* podano, że w momencie analizy mediana przeżycia (OS) nie została osiągnięta. Z kolei w próbie *BREAK-MB* wykazano, że mediana OS nie różniła się pomiędzy chorymi z progresją przerzutów do mózgu i pacjentami z nieleczonymi przerzutami do mózgu. Stwierdzono natomiast, że mediana przeżycia całkowitego jest dłuższa u pacjentów z mutacją V600E w porównaniu do chorych z mutacją V600K: 31,4-33,1 tygodnia vs 16,3-21,9 tygodnia. Znacznie dłuższą medianę zaobserwowano w populacji pacjentów bez wcześniejszych i aktualnych przerzutów do mózgu – w podgrupie pacjentów z mutacją V600E wyniosła 13,1 miesiąca, a w grupie chorych z mutacją V600K 12,9 miesiąca (badanie *BREAK-2*).

*Przeżycie w poszczególnych okresach obserwacji.* W przypadku pacjentów z bezobjawowymi przerzutami do mózgu oraz z mutacją V600E odnotowano, że po okresie średnio półrocznej terapii odsetek chorych pozostających przy życiu wynosił 61% i 100% (odpowiednio *BREAK-MB* i *Falchook 2012*). Znacznie mniejsze odsetki odnotowano w podgrupach chorych z mutacją V600K: 27% i 41%, odpowiednio chorzy z dotychczas nieleczonymi przerzutami do mózgu i pacjenci z progresją przerzutów do mózgu (*BREAK-MB*). 12-miesięczne przeżycie było większe u pacjentów bez przerzutów do mózgu niż u pacjentów z przerzutami do mózgu, odpowiednio 70% vs 20% (*Flaherty 2012* i *Falchook 2012*, u większości pacjentów stwierdzono mutację V600E). U chorych z dotychczas niewystępującymi przerzutami do mózgu 6-miesięczne przeżycie całkowite w podgrupie V600E wyniosło 74%, a w podgrupie V600K 73%, zaś 12-miesięczne odpowiednio 57% i 53% (*BREAK-2*).

**Przeżycie bez progresji choroby.** W badaniach *Falchook 2012* i *Flaherty 2012*, u pacjentów bez przerzutów do mózgu, mediana przeżycia bez progresji choroby była podobna, wynosiła odpowiednio 5,5 i 5,8 miesiąca. Podobnie wyniki (PFS = 6,3 miesiąca) obserwowano także w populacji chorych bez zarówno wcześniejszych, jak i aktualnych przerzutów do mózgu, w podgrupie z mutacją V600E genu

BRAF (*BREAK-2*). Z kolei u pacjentów z bezobjawowymi przerzutami do mózgu mediana ta była nieco krótsza i wynosiła około 4 miesiące (*Falchook 2012*), z tym, że w podgrupie chorych bez dotychczasowego leczenia przerzutów do mózgu oraz z mutacją V600K była ona jeszcze mniejsza i wynosiła około 2 miesięcy (*BREAK-MB* i *Falchook 2012*).

Ponadto w badaniu *Falchook 2012* podano także, że w podgrupie pacjentów ze stopniem sprawności według ECOG = 0 oraz podgrupie z normalną aktywnością dehydrogenazy mleczanowej stwierdzono większą medianę PFS niż odpowiednio u pacjentów z 1-2. stopniem sprawności i chorych z podwyższoną aktywnością dehydrogenazy mleczanowej, odpowiednio: 7,4 vs 4,2 miesiąca i 7,8 vs 4,2 miesiąca.

*Przeżycie bez progresji choroby w poszczególnych okresach obserwacji.* W badaniu *Falchook 2012* odsetek pacjentów bez progresji choroby po 6 miesiącach obserwacji wynosił 47%. Z kolei w badaniu *Flaherty 2012* 12-miesięczne PFS wyniosło 9%.

**Odpowiedź na leczenie.** W populacji pacjentów bez przerzutów do mózgu, obiektywną odpowiedź na leczenie obserwowano u 54% i 69% chorych, odpowiednio w badaniu *Falchook 2012* i *Flaherty 2012*. W próbie *Flaherty 2012* podano, że najczęściej stwierdzano odpowiedź częściową (50%) lub chorobę stabilną (41%). U chorych z dotychczas niewystępującymi przerzutami do mózgu i mutacją V600E częstość odpowiedzi obiektywnej była podobna, jak u pacjentów bez przerzutów lub z przerzutami ustabilizowanymi i wynosiła 59%. W podgrupie pacjentów z mutacją V600E najczęstszym uzyskiwanym rodzajem odpowiedzi była odpowiedź częściowa (53%), zaś w podgrupie chorych z mutacją V600K choroba stabilna (44%). Odpowiedź całkowitą stwierdzono tylko w podgrupie chorych z mutacją V600E (u 7% pacjentów) (*BREAK-2*). Natomiast u chorych z przerzutami do mózgu odsetek pacjentów z ORR był niższy – w zależności od typu mutacji i wprowadzenia bądź braku wcześniejszej terapii przerzutów do mózgu wynosił od 27,8% do 37,8%; należy zaznaczyć, że w podgrupie pacjentów z mutacją V600K bez dotychczasowego leczenia w kierunku progresji do mózgu nie stwierdzono żadnego przypadku ORR (*BREAK-MB*).

*Czas trwania odpowiedzi na leczenie.* W badaniach *Flaherty 2012* i *Falchook 2012*, w przypadku chorych bez przerzutów do mózgu, mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie była podobna i wynosiła odpowiednio 5,6 (95% CI: 4,5; 7,4) i 6,2 (95% CI: 4,2; 7,7) miesiąca. W badaniu *BREAK-2*, uwzględniając chorych bez wcześniejszych, jak i aktualnych przerzutów do mózgu, mediana ta także była zbliżona do powyższych prób i ponadto podobna w podgrupie chorych z mutacją V600E i podgrupie pacjentów z mutacją V600K, odpowiednio 5,2 vs 5,3 miesiąca.

*Wskaźnik kontroli choroby.* Nie zaobserwowano różnic w częstości uzyskiwania kontroli choroby między chorymi z progresją przerzutów do mózgu pomimo leczenia a pacjentami z dotychczas nieleczonymi takimi przerzutami – odnotowano natomiast, że w obrębie tych podgrup wskaźnik kontroli choroby jest wyższy w przypadku mutacji V600E niż w przypadku mutacji V600K, odpowiednio 83,1% vs 50,0% i 79,7% vs 46,7% (*BREAK-MB*). Podobne wyniki obserwowano także w badaniu *BREAK-2*, uwzględniających chorych bez wcześniejszych i aktualnych przerzutów do mózgu, w podgrupie mutacji V600E 75%, a w podgrupie mutacji V600K 56%. Najwyższy wskaźnik kontroli choroby zaobserwowano w badaniu *Flaherty 2012* – wynosił on 94%.

*Wewnątrzczaszkowa odpowiedź na leczenie.* W badaniu *BREAK-MB* wykazano, że w podgrupie pacjentów z mutacją V600E odsetek chorych z odpowiedzią obiektywną był wyższy u pacjentów z nieleczonymi dotychczas przerzutami do mózgu niż u chorych z progresją tych przerzutów, odpowiednio 39,2% vs 30,8% – odmiennie było w przypadku mutacji V600K, odpowiednio 6,7% vs 22,2%.

Natomiast kontrolę choroby, bez względu na typ mutacji (V600E lub V600K), częściej uzyskiwano u chorych z progresją przerzutów do mózgu, odpowiednio 89,2% vs 81,1% i 50,0% vs 33,3%.

Całkowitą wewnątrzczaszkową odpowiedź na leczenie zaobserwowano jedynie u pacjentów z mutacją V600E z nieleczonymi przerzutami do mózgu. Odpowiedź częściowa w większości wyróżnionych podgrup występowała u około 22-36% chorych, wyjątek stanowi podgrupa pacjentów z wcześniej nieleczonymi przerzutami do mózgu i mutacją V600K, gdzie odsetek ten wynosił 7%.

Progresja choroby wystąpiła u 13% i 17% odpowiednio w podgrupie pacjentów z progresją przerzutów do mózgu i podgrupie pacjentów z przerzutami do mózgu dotychczas nieleczonymi – jednak w obu podgrupach była częstsza u pacjentów z mutacją V600K.

*Czas trwania wewnątrzczaszkowej obiektywnej odpowiedzi na leczenie.* U chorych z progresją przerzutów do mózgu po wcześniejszym leczeniu mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie, bez względu na typ mutacji (V600E lub V600K), była większa niż u pacjentów z nieleczonymi przerzutami, odpowiednio 28,1 vs 20,1 tygodnia i 16,6 vs 12,4 tygodnia.

## Bezpieczeństwo

Ogółem działania niepożądane występowały u 82-100% chorych (odpowiednio chorych z i bez przerzutów do mózgu) (*Flaherty 2012, BREAK-2, BREAK-MB*).

Ciężkie (*serious*) działania niepożądane raportowano u 30% chorych z przerzutami do mózgu. W tej samej populacji ciężkie działania niepożądane, związane z prowadzonym leczeniem (3. lub 4. stopnia)



obserwowano u 22% pacjentów (*BREAK-MB*). W populacji chorych bez przerzutów do mózgu (*BREAK-2*) ciężkie (*serious*) działania niepożądane stwierdzono u podobnego odsetka chorych, co wśród pacjentów z takimi przerzutami (27%). Do najczęstszych należały: rak podstawnokomórkowy (4%) i rak kolczystokomórkowy skóry (9%).

W populacji chorych z przerzutami do mózgu najczęstszymi AEs były gorączka i zmęczenie, odpowiednio 9% i 6%. Spośród skórnych AEs najczęstszymi w tej grupie pacjentów były: rak kolczystokomórkowy skóry (6%) oraz hiperkeratoza (9%) (*BREAK-MB*).

W obrębie chorych bez przerzutów do mózgu lub z ustabilizowanymi przerzutami do mózgu najczęstszymi AEs również były zmęczenie i gorączka (odpowiednio 40% i 26%). W przypadku skórnych AEs u największego odsetka chorych raportowano wysypkę (36%) i łysienie (34%), a w dalszej kolejności także hiperkeratozę (30%) oraz raka kolczystokomórkowego (19%) (*Flaherty 2012*).

Z kolei w populacji pacjentów bez zarówno wcześniejszych, jak i aktualnych przerzutów do mózgu, najczęściej odnotowywano ból stawów (33%) i gorączkę (24%). W przypadku oceny niepożądanych działań skórnych najczęściej stwierdzano hiperkeratozę (27%) (*BREAK-2*).

Najszybciej pojawiającym się skórny działaniem niepożądanym było zrogowacenie brodawkowe (mediana wynosiły 58,5-81,5 dni) oraz choroba Grovera (mediana 79 dni). Najpóźniej stwierdzano wystąpienia raka kolczystokomórkowego skóry – mediana 113 dni (*Anforth 2012*).

#### **Dabrafenib vs wemurafenib – porównanie pośrednie**

Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących dabrafenib wobec wemurafenibu w populacji dorosłych chorych nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem skóry z mutacją V600 genu BRAF, przeprowadzono porównanie pośrednie poprzez wspólny komparator – dakarbazynę. W porównaniu uwzględniono 2 próby kliniczne z randomizacją – *BREAK-3* (dabrafenib vs dakarbazyna) i *BRIM-3* (wemurafenib vs dakarbazyna). Próba *BRIM-3* została przeprowadzona bez zaślepienia, włączono do niej 675 chorych (główna publikacja *Chapman 2011*, w doniesieniach konferencyjnych odnaleziono uaktualnione wyniki dotyczące przeżycia z dłuższego okresu obserwacji: *Hauschild 2011*, *Chapman 2012*; w publikacji *Mackiewicz 2012* zaprezentowano dodatkowe dane z konferencji ASCO, a doniesienie *Chapman 2011a* zawiera dodatkowe informacje dla analizy wstępnej).

Badania włączone do porównania pośredniego charakteryzowały się zbliżoną metodyką i oceniały wyjściowo podobną populację.

## Skuteczność kliniczna

**Przeżycie całkowite (OS).** Wyniki porównania pośredniego zarówno dla analiz z prostym cenzorowaniem chorych zmieniających interwencję (dakarbazyne na dabrafenib w *BREAK-3* lub wemurafenib w *BRIM-3*) – *cross-over*, jak i dla analiz wykorzystujących zaawansowane modele statystyczne nie wykazały istotnych statystycznie różnic pomiędzy skutecznością dabrafenibu a wemurafenibu w wydłużaniu przeżycia całkowitego. Wnioski te zostały potwierdzone w analizie uwzględniającej dopasowanie ze względu na *cross-over*, a także korektę względem różnych okresów obserwacji.

**Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS).** W porównaniu pośrednim nie wykazano istotnej statystycznie różnicy we wpływie na wydłużanie PFS u chorych leczonych dabrafenibem w porównaniu do wemurafenibu, [REDACTED] dla pierwszego odcięcia oraz [REDACTED] dla wyników z dłuższego okresu obserwacji.

**Odpowiedź obiektywna (ORR).** Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy dabrafenibem a wemurafenibem we wpływie na uzyskanie obiektywnej odpowiedzi na leczenie, [REDACTED]

## Bezpieczeństwo

Ryzyko jakiegokolwiek działań niepożądanych nie różniło się istotnie pomiędzy dabrafenibem i wemurafenibem: [REDACTED]. W ramieniu dabrafenibu w porównaniu do wemurafenibu wykazano istotnie statystycznie niższe ryzyko SAEs i AEs, odpowiednio [REDACTED]. W przypadku analizy częstości poszczególnych działań niepożądanych dla większości z nich nie wykazano istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami. Jedyne znamienne różnice stwierdzono dla ryzyka wystąpienia nudności (w tym o 2. stopniu nasilenia), wymiotów i reakcji nadwrażliwości na światło, które było niższe u chorych leczonych dabrafenibem w porównaniu do wemurafenibu.

Tabela 69. Podsumowanie wyników badań z randomizacją wg GRADE: dabrafenib vs dakarbazyna, badanie BREAK-3.

Ocena wiarygodności danych						Podsumowanie wyników					
liczba badań	rodzaj badania	ograniczenia jakości	niezgodność wyników	brak bezpośredniości dowodów	inne czynniki*	liczba chorych		wielkość efektu		jakość	waga
						dabrafenib	dakarbazyna	względny (95% CI)	bezwzględny (95% CI)		
Przeżycie całkowite; odcięcie danych: 19 grudnia 2011; mediana okresu obserwacji 4,9 miesięcy (Hauschild 2012)											
1	RCT	poważne^	brak	brak	brak	187	63	HR = 0,61 (0,25; 1,48), NS	ND	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Przeżycie całkowite, analiza RPSFTM („trt group”); odcięcie danych: 25 czerwca 2011; mediana okresu obserwacji 10,5 miesięcy (dabrafenib) i 9,9 miesięcy (dakarbazyna) (Hauschild 2013, Latimer 2013)											
1	RCT	poważne^	brak	brak	brak	187	63	HR = 0,52 (0,17; 1,61), NS	ND	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Przeżycie całkowite, analiza IPE („trt group”); odcięcie danych: 25 czerwca 2011; mediana okresu obserwacji 10,5 miesięcy (dabrafenib) i 9,9 miesięcy (dakarbazyna) (Hauschild 2013, Latimer 2013)											
1	RCT	poważne^	brak	brak	brak	187	63	HR = 0,52 (0,18; 1,55), NS	ND	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Przeżycie całkowite, analiza RPSFTM („On trt - observed”); odcięcie danych: 25 czerwca 2011; mediana okresu obserwacji 10,5 miesięcy (dabrafenib) i 9,9 miesięcy (dakarbazyna) (Hauschild 2013, Latimer 2013)											
1	RCT	poważne^	brak	brak	brak	187	63	HR = 0,57 (0,22; 1,50), NS	ND	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Przeżycie całkowite, analiza IPE („On trt - observed”); odcięcie danych: 25 czerwca 2011; mediana okresu obserwacji 10,5 miesięcy (dabrafenib) i 9,9 miesięcy (dakarbazyna) (Hauschild 2013, Latimer 2013)											
1	RCT	poważne^	brak	brak	brak	187	63	HR = 0,60 (0,26; 1,41), NS	ND	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Przeżycie całkowite; odcięcie danych: 18 grudnia 2012; mediana okresu obserwacji 15,2 miesięcy (dabrafenib) i 12,7 miesięcy (dakarbazyna) (Hauschild 2013)											
1	RCT	poważne^	brak	brak	brak	187	63	HR = 0,76 (0,48; 1,21),	ND	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna

Ocena wiarygodności danych						Podsumowanie wyników					
liczba badań	rodzaj badania	ograniczenia jakości	niezgodność wyników	brak bezpośredniości dowodów	inne czynniki*	liczba chorych		wielkość efektu		jakość	waga
						dabrafenib	dakarbazyna	względny (95% CI)	bezwzględny (95% CI)		
NS											
Przeżycie bez progresji choroby, ocena badaczy; odcięcie danych: 19 grudnia 2011; mediana okresu obserwacji 4,9 miesięcy (Hauschild 2012)											
1	RCT	poważne^	brak	brak	brak	187	63	<b>HR = 0,30 (0,18; 0,51), p &lt; 0,0001</b>	ND	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Przeżycie bez progresji choroby, ocena niezależnej komisji; odcięcie danych: 19 grudnia 2011, mediana okresu obserwacji 4,9 miesięcy (Hauschild 2012)											
1	RCT	poważne^	brak	brak	brak	187	63	<b>HR = 0,35 (0,20; 0,61), IS</b>	ND	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Przeżycie bez progresji choroby, ocena badaczy; odcięcie danych: 25 czerwca 2012; mediana okresu obserwacji 10,5 miesięcy (dabrafenib) i 9,9 miesięcy (dakarbazyna) (Hauschild 2013, Latimer 2013)											
1	RCT	poważne^	brak	brak	brak	187	63	<b>HR = 0,37 (0,24; 0,58), IS</b>	ND	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Odpowiedź obiektywna, ocena niezależnej komisji; odcięcie danych: 19 grudnia 2011, mediana okresu obserwacji 4,9 miesięcy (Hauschild 2012)											
1	RCT	poważne^	brak	brak	brak	93/187 (50%)†	4/63 (6%)†	■	■	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Jakiegokolwiek działania niepożądane											
1	RCT	poważne^	brak	brak	brak	100/187 (53%)†	26/59 (49%)†	■	■	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Ciężkie ( <i>serious</i> ) działania niepożądane											
1	RCT	poważne^	brak	brak	brak	43/187 (23%)†	13/59 (22%)†	■	■	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna

Ocena wiarygodności danych						Podsumowanie wyników					
liczba badań	rodzaj badania	ograniczenia jakości	niezgodność wyników	brak bezpośredniości dowodów	inne czynniki*	liczba chorych		wielkość efektu		jakość	waga
						dabrafenib	dakarbazylna	względny (95% CI)	bezwzględny (95% CI)		
Zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych											
1	RCT	poważne <sup>^</sup>	brak	brak	brak	5/187 (3%) <sup>†</sup>	2/59 (3%) <sup>†</sup>	■	■	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna

\* nieprecyzyjne oszacowanie wielkości efektu lub zbyt mała liczba danych, silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym, duże prawdopodobieństwo błędu publikacji, zależność efektu od dawki, nieuwzględnione czynniki zakłócające, które prawdopodobnie zmniejszyłyby obserwowany efekt;

<sup>†</sup> n/N (%);

<sup>^</sup> brak zaślepienia w badaniu *BREAK-3*;

IS istotne statystycznie;

NS nieistotne statystycznie;

ND nie dotyczy.

Tabela 70. Podsumowanie wyników badań z randomizacją wg GRADE: wemurafenib vs dakarbazylna, badanie BRIM-3.

Ocena wiarygodności danych						Podsumowanie wyników					
liczba badań	rodzaj badania	ograniczenia jakości	niezgodność wyników	brak bezpośredniości dowodów	inne czynniki*	liczba chorych		wielkość efektu		jakość	waga
						wemurafenib	dakarbazylna	względny (95% CI)	bezwzględny (95% CI)		
Przeżycie całkowite, analiza wstępna (bez dopasowania); odcięcie danych: 30 grudnia 2010; mediana okresu obserwacji 3,8 miesiące (wemurafenib) oraz 2,3 miesiące (dakarbazylna) ( <i>Chapman 2011</i> )											
1	RCT	poważne <sup>^</sup>	brak	brak	brak	336	336	<b>HR = 0,37 (0,26; 0,55), p &lt; 0,001</b>	ND	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Przeżycie całkowite, analiza bez cenzorowania chorych przechodzących z dakarbazyny na wemurafenib; mediana okresu obserwacji 10,5 miesiące (wemurafenib) i 8,4 miesiące (dakarbazylna) ( <i>NICE 2012</i> )											
1	RCT	poważne <sup>^</sup>	brak	brak	brak	336	336	<b>HR = 0,67 (0,54; 0,84); IS</b>	ND	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Przeżycie całkowite, analiza z cenzorowaniem chorych przechodzących z dakarbazyny na wemurafenib, metoda RPSFTM („On trt - observed”); odcięcie danych: 3 października 2011; ( <i>NICE TA269 2012</i> )											
1	RCT	poważne <sup>^</sup>	brak	brak	brak	336	336	<b>HR = 0,64 (0,53; 0,78);</b>	ND	⊕⊕⊕	krytyczna

Ocena wiarygodności danych						Podsumowanie wyników					
liczba badań	rodzaj badania	ograniczenia jakości	niezgodność wyników	brak bezpośredniości dowodów	inne czynniki*	liczba chorych		wielkość efektu		jakość	waga
						wemurafenib	dakarbazylna	względny (95% CI)	bezwzględny (95% CI)		
<b>IS</b>											
umiarkowana											
Przeżycie całkowite, analiza z prostym cenzorowaniem chorych przechodzących z dakarbazylny na wemurafenib; odcięcie danych: luty 2012; mediana okresu obserwacji 12,5 miesięcy (wemurafenib) i 9,5 miesięcy (dakarbazylna) ( <i>Mackiewicz 2012</i> )											
1	RCT	poważne^	brak	brak	brak	336	336	<b>HR = 0,70 (0,57; 0,87), p &lt; 0,001</b>	ND	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Przeżycie bez progresji choroby, analiza wstępna; odcięcie danych: 30 grudnia 2010; mediana okresu obserwacji 3,8 miesięcy (wemurafenib) oraz 2,3 miesięcy (dakarbazylna) ( <i>Chapman 2011</i> )											
1	RCT	poważne^	brak	brak	brak	275	274	<b>HR = 0,26 (0,20; 0,33), p &lt; 0,0001</b>	ND	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Przeżycie bez progresji choroby; odcięcie danych: luty 2012; mediana okresu obserwacji 12,5 miesięcy (wemurafenib) i 9,5 miesięcy (dakarbazylna) ( <i>Mackiewicz 2012</i> )											
1	RCT	poważne^	brak	brak	brak	275	274	<b>HR = 0,38 (0,32; 0,46), p &lt; 0,001</b>	ND	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Odpowiedź obiektywna, analiza wstępna; odcięcie danych: 30 grudnia 2010; mediana okresu obserwacji 3,8 miesięcy (wemurafenib) oraz 2,3 miesięcy (dakarbazylna) ( <i>Chapman 2011</i> )											
1	RCT	poważne^	brak	brak	brak	106/219 (48%)†	12/220 (5%)†			⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Odpowiedź obiektywna; odcięcie danych: luty 2012; mediana okresu obserwacji 12,5 miesięcy (wemurafenib) i 9,5 miesięcy (dakarbazylna) ( <i>Mackiewicz 2012</i> )											
1	RCT	poważne^	brak	brak	brak	125/219 (57%)†	19/220 (8,6%)†			⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Jakiegokolwiek działania niepożądane związane z leczeniem											
1	RCT	poważne^	brak	brak	brak	316/336 (94%)†	194/282 (69%)†			⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna

Ocena wiarygodności danych						Podsumowanie wyników					
liczba badań	rodzaj badania	ograniczenia jakości	niezgodność wyników	brak bezpośredniości dowodów	inne czynniki*	liczba chorych		wielkość efektu		jakość	waga
						wemurafenib	dakarbazyna	względny (95% CI)	bezwzględny (95% CI)		
Ciężkie ( <i>serious</i> ) działania niepożądane											
1	RCT	poważne <sup>^</sup>	brak	brak	brak	110/336 (33%) <sup>†</sup>	45/282 (16%) <sup>†</sup>	■	■	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Przerwanie lub modyfikacja leczenia z powodu działań niepożądanych											
1	RCT	poważne <sup>^</sup>	brak	brak	brak	129/336 (38%) <sup>†</sup>	44/282 (1%) <sup>†</sup>	■	■	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna

\* nieprecyzyjne oszacowanie wielkości efektu lub zbyt mała liczba danych, silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym, duże prawdopodobieństwo błędu publikacji, zależność efektu od dawki, nieuwzględnione czynniki zakłócające, które prawdopodobnie zmniejszyłyby obserwowany efekt;

<sup>†</sup> n/N (%);

<sup>^</sup> brak zaślepienia w badaniu *BRIM-3*;

IS istotne statystycznie;

NS nieistotne statystycznie;

ND nie dotyczy.

### 1.13. Dyskusja

[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]

## 1.14. Ograniczenia przeprowadzonej analizy

[Redacted text block]

- [Redacted text block]

- [Redacted text block]

- [Redacted text block]

- [Redacted text block]

- [Redacted text block]

[Redacted text block]

- [Redacted list item]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



## 1.15. Wnioski

Dabrafenib (Tafinlar®), doustny inhibitor kinazy serynowo-treoninowej BRAF, jest istotnie skuteczniejszy klinicznie od standardowej chemioterapii (dakarbazyne) w leczeniu nieoperacyjnego lub przerzutowego czerniaka z mutacją V600 genu BRAF. W wiarygodnym badaniu klinicznym z randomizacją wykazano znamienne wydłużenie przeżycia bez progresji choroby, zwiększanie prawdopodobieństwa odpowiedzi na leczenie, a także poprawę jakości życia chorych. Obserwacja odnośnie przeżycia całkowitego nie została zakończona. Profil bezpieczeństwa dabrafenibu jest akceptowalny i zgodny z przewidywaniami. Większość raportowanych działań niepożądanych ma nasilenie łagodne do umiarkowanego i nie wymaga przerywania leczenia, a jedynie modyfikacji jego dawkowania. Najpowszechniej raportuje się skórne działania niepożądane, gorączkę, zmęczenie, ból stawów i ból głowy.

W porównaniu pośrednim dabrafenibu z wemurafenibem u dorosłych chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem z mutacją V600 genu BRAF, nie wykazano znamienych różnic w skuteczności obu leków we wpływie na przeżycie całkowite, przeżycie bez progresji choroby oraz odpowiedź obiektywną na leczenie. Istotne różnice stwierdzono w ocenie profilu bezpieczeństwa obu leków. Stosowanie dabrafenibu wiąże się z mniejszym ryzykiem wystąpienia ciężkich (*Serious*) działań niepożądanych, a także prowadzących do zakończenia leczenia. Istotnie mniejsze jest również ryzyko wystąpienia reakcji nadwrażliwości na światło, nudności i wymiotów. Należy jednak uwzględnić niższą wiarygodność takiej oceny porównawczej.



## 2. Piśmiennictwo

- Anforth 2012** Anforth RM, Blumetti TCMP, Kefford RF, Sharma R, Scolyer RA, Kossard S, Long GV, Fernandez-Peñas P. Cutaneous manifestations of dabrafenib (GSK2118436): a selective inhibitor of mutant BRAF in patients with metastatic melanoma. *Br J Dermatol.* 2012;167(5):1153–1160.
- Anforth 2013** Anforth R, Fernandez-Penas P, Long GV. Cutaneous toxicities of RAF inhibitors. *Lancet Oncol.* 2013;14(1):e11–e18.
- AOTM 2010** Załącznik do zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
- Ascierto 2013** Ascierto PA, Minor D, Ribas A, Lebbe C, O'Hagan A, Arya N, Guckert M, Schadendorf D, Kefford RF, Grob JJ, Hamid O, Amaravadi R, Simeone E, Wilhelm T, Kim KB, Long GV, Martin AM, Mazumdar J, Goodman VL, Trefzer U. Phase II Trial (BREAK-2) of the BRAF Inhibitor Dabrafenib (GSK2118436) in Patients With Metastatic Melanoma. *J Clin Oncol* 2013; 31(26):3205-3211.
- Bradburn 2007** Bradburn MJ, Deeks JJ, Berlin JA, Russell Localio A. Much ado about nothing: a comparison of the performance of meta-analytical methods with rare events. *Stat Med.* 2007;26(1):53-77.
- Branson 2002** Branson M, Whitehead J. Estimating a treatment effect in survival studies in which patients switch treatment. *Stat Med.* 2002;21(17):2449–2463.
- Bucher 1997** Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol.* 1997; 50(6): 683-91.
- Chapman 2011** Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, Dummer R, Garbe C, Testori A, Maio M, Hogg D, Lorigan P, Lebbe C, Jouary T, Schadendorf D, Ribas A, O'Day SJ, Sosman JA, Kirkwood JM, Eggermont AMM, Dreno B, Nolop K, Li J, Nelson B, Hou J, Lee RJ, Flaherty KT, McArthur GA, BRIM-3 Study Group. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med.* 2011;364(26):2507–2516.
- Chapman 2011a** Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Larkin JMG, Haanen AG, et al. 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.* 2011;29(18\_suppl):abstract LBA4.
- Chapman 2012** Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Larkin JMG, Haanen JBAG, et al. Updated Overall Survival (OS) results for BRIM-3, a phase III randomized, open-label, multicenter trial comparing BRAF inhibitor vemurafenib (vem) with dacarbazine (DTIC) in previously untreated patients with BRAFV600E-mutated melanoma. *Journal of Clinical Oncology.* 2012;30(15\_suppl):abstract 8502.
- ChPL Tafinlar 2013** Tafinlar 50 mg kapsułki twarde. Charakterystyka produktu leczniczego z dnia 18.09.2013 r. EMEA/H/C/002604
- Cook 1997** Cook D.J., Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. *Ann Intern Med.* 1997, 126, 5: 376-80.
- Culos 2013** Culos KA, Cuellar S. Novel Targets in the Treatment of advanced Melanoma: New First-Line Treatment Options. *Oncology.* 2013;47:519-526.
- Dabrafenib Global Value Dossier** Dabrafenib Global Value Dossier, Zinc Job number: ONCE/BRF/0025/12, Version: 1.0, Dates of preparation: May, 2012 - December, 2012.  
Materiały dostarczone przez wnioskodawcę.

- Dancey 2004** Dancey J, Shepherd FA, Gralla RJ, Kim YS. Quality of Life assessment of second-line docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy: results of a prospective, randomized phase III trial. *Lung Cancer*. 2004;43(2):183-194.
- Edwards 2009** Edwards SJ, Clarke MJ, Wordsworth S, Borrill J. Indirect comparisons of treatments based on systematic reviews of randomised controlled trials. *Int J Clin Pract*. 2009;63(6):841–854.
- EMA 2013** European Medicines Agency. Tafinlar (dabrafenib). Dostępne on-line pod adresem: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002604/human\\_med\\_001683.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002604/human_med_001683.jsp&mid=WC0b01ac058001d124).  
Data ostatniego dostępu: 07.10.2012 r.
- Falchook 2012** Falchook GS, Long GV, Kurzrock R, Kim KB, Arkenau TH, Brown MP, Hamid O, Infante JR, Millward M, Pavlick AC, O’Day SJ, Blackman SC, Curtis CM, Lebowitz P, Ma B, Ouellet D, Kefford RF. Dabrafenib in patients with melanoma, untreated brain metastases, and other solid tumours: a phase 1 dose-escalation trial. *Lancet*. 2012;379(9829):1893–1901.
- FDA 2013** Food and Drug Administration. Taniflar (dabrafenib). Highlights of prescribing information. Dostępne on-line pod adresem: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2013/202806s000lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/202806s000lbl.pdf).  
Data ostatniego dostępu: 7.10.2013 r.
- Flaherty 2012** Flaherty KT, Infante JR, Daud A, Gonzalez R, Kefford RF, Sosman J, Hamid O, Schuchter L, Cebon J, Ibrahim N, Kudchadkar R, Burris HA 3rd, Falchook G, Algazi A, Lewis K, Long GV, Puzanov I, Lebowitz P, Singh A, Little S, Sun P, Allred A, Ouellet D, Kim KB, Patel K, Weber J. Combined BRAF and MEK inhibition in melanoma with BRAF V600 mutations. *N Engl J Med*. 2012;367(18):1694–1703.
- Gartlehner 2008** Gartlehner G, Moore CG. Direct versus indirect comparisons: a summary of the evidence. *Int J Technol Assess Health Care*. 2008; 24(2):170-7
- Glenny 2005** Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovich C, Deeks JJ, D’Amico R, Bradburn M, Eastwood AJ i Group., International Stroke Trial Collaborative. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess*. 2005; 9(26):1-134.
- GRADE 2008** GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:1106-1110.
- Grob 2012** Grob J, Algarra SM, Amonkar MM, Demidov LV, Goodman VL, et al. Dabrafenib vs dacarbazine (DTIC) in patients with BRAF V600+ advanced and metastatic melanoma in BREAK-3: Quality of Life (QOL) analysis. *Pigment Cell Res*. 2012;26:abstract 152.
- Hauschild 2011** 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 Res*. 2011;24:abstract LBA1-2.
- Hauschild 2012** Hauschild A, Grob J-J, Demidov LV, Jouary T, Gutzmer R, Millward M, Rutkowski P, Blank CU, Miller WH Jr, Kaempgen E, Martín-Algarra S, Karaszewska B, Mauch C, Chiarion-Sileni V, Martin A-M, Swann S, Haney P, Mirakhur B, Guckert ME, Goodman V, Chapman PB. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;380(9839):358–365.
- Hauschild 2012a** Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, Jouray T, Gutzmer R, et al. Phase III, randomized, open-label, multicenter trial (BREAK-3) comparing the BRAF kinase inhibitor dabrafenib (GSK2118436) with dacarbazine (DTIC) in patients with BRAFV600E-mutated melanoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2012;30(18\_suppl):abstract LBA8500.
- Hauschild 2012b** Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, Jouray T, Gutzmer R, et al. BREAK-3: A Phase III randomized, open-label study comparing dabrafenib to DTIC in previously untreated subjects with BRAF mutated metastatic (Stage III/IV) melanoma. Presented at the

2012 ASCO Annual Meeting, Oral Presentation.

- Hauschild 2013** Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, Jouray T, Gutzmer R, et al. An update on BREAK-3, a phase III, randomized trial: Dabrafenib (DAB) versus dacarbazine (DTIC) in patients with BRAF V600E-positive mutation metastatic melanoma (MM). *Journal of Clinical Oncology*. 2013;31(15\_suppl):abstract 9013.
- Higgins 2011** Higgins JPT, Green S (red.). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Wersja 5.1.0 [aktualizacja marzec 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011.
- Jadad 1996** 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;17(1):1-12.
- Kirkwood 2012** Kirkwood JM, Long GV, Trefzer U, et al. BREAK-MB: a phase II study assessing overall intercranial Response rate (OIRR) to dabrafenib (GSK2118436) in patients (pts) with BRAF V600E/K mutation-positive melanoma with brain metastases. *J Clin Oncol*. 2012;30:abstract 8501.
- Latimer 2013** Latimier N, Abrams KR, Amonkar M, Stapelkamp C, Swann SR. Adjusting for treatment crossover in the BREAK-3 metastatic melanoma trial for dabrafenib: Preliminary analysis. *Journal of Clinical Oncology*. 2013;31(15\_suppl):abstract 9044.
- Long 2012** Long GV, Trefzer U, Davies MA, Kefford RF, Ascierto PA, Chapman PB, Puzanov I, Hauschild A, Robert C, Algazi A, Mortier L, Tawbi H, Wilhelm T, Zimmer L, Switzky J, Swann S, Martin A-M, Guckert M, Goodman V, Streit M, Kirkwood JM, Schadendorf D. Dabrafenib in patients with V600Glu or V600Lys BRAF-mutant melanoma metastatic to the brain (BREAK-MB): a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2012;13(11):1087–1095.
- Mackiewicz 2012** Mackiewicz J, Mackiewicz A. Recent advances in melanoma treatment - American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2012 perspective. *Contemp Oncol (Pozn)*. 2012;16(3):197–200.
- Mackiewicz-Wysocka 2013** Mackiewicz-Wysocka M, Zolnierek J, Wysocki PJ. New therapeutic options in systemic treatment of advanced cutaneous melanoma. *Expert Opin Invest Drugs*. 2013;22(2):181-190.
- Moher 1999** Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF. Improving the quality of reports of metaanalyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. *Quality of Reporting of Meta-analyses*. *Lancet*. 1999;354(9193):1896-900.
- Morden 2011** Morden JP, Lambert PC, Latimer N, Abrams KR, Wailoo AJ. Assessing methods for dealing with treatment switching in randomised controlled trials: a simulation study. *BMC Med Res Methodol*. 2011;11:4.
- MZ 02/04/2012** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- NICE 2012** Dickson R, Bagust A, Beale S, Blundell M, Proudlove C. Vemurafenib for the treatment of locally advanced or metastatic BRAF V600 mutation positive malignant melanoma:: A Single Technology Appraisal. *Liverpool Reviews and Implementation Group*, 2012. Dostępne on-line pod adresem:  
<http://www.hta.ac.uk/erg/reports/2831.pdf>

- NICE 2012a** Quality assessment for Case series. Dostępne on-line pod adresem:  
[http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/Appendix\\_04\\_qualityofcase\\_series\\_form\\_preop.pdf](http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/Appendix_04_qualityofcase_series_form_preop.pdf). Data ostatniego dostępu: 19.11.2012 r.
- NICE TA269 2012** Vemurafenib for treating locally advanced or metastatic BRAF V600 mutation-positive malignant melanoma. NICE technology appraisal guidance 269, December 2012, [guidance.nice.org.uk/ta269](http://guidance.nice.org.uk/ta269)  
Dostępne on-line pod adresem:  
<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/14005/61877/61877.pdf>
- PAI 2013** Cost-Effectiveness of Dabrafenib as First-Line Treatment of Unresectable or Metastatic Melanoma from the Perspective of a Publicly Funded Canadian Healthcare System, Study Report. Produced by: Policy Analysis Inc. (PAI), Four Davis Court, Brookline, MA 02445-7629 USA, 23 August 2013.  
Materiały dostarczone przez wnioskodawcę.
- Pickard 2007** Pickard AS, Wilke CT, Lin H-W, Lloyd A. Health utilities using the EQ-5D in studies of cancer. *Pharmacoeconomics*. 2007;25(5):365-384.
- Trefzer 2012** Trefzer U, Minor D, Ribas A, et al. BREAK-2: a phase IIA trial of the selective BRAF kinase inhibitor GSK2118436 in patients with BRAF (V660E/K)-positive metastatic melanoma. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2012;25:E2.
- Wells 2012** Wells G.A., Shea B., O'Connell D. et al.: The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Dostępne on-line pod adresem:  
[http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp). Data ostatniego dostępu: 19.11.2012 r.

# Załączniki

Rozdział

III

### 3.1. Opis skal wykorzystanych w raporcie

#### 3.1.1. Skala Jadad

Skala Jadad służy do niezależnego oceniania jakości klinicznych badań eksperymentalnych (badań z randomizacją). Ocenie podlega proces randomizacji, zaślepienia oraz opis utraty chorych w trakcie badania. Oceniane badanie może otrzymać od 0 (niska jakość) do 5 (najwyższa jakość) punktów (*Jadad 1996*). Sposób oceny badania według skali Jadad zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 71. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.

Pytania 1-3 (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)
<ol style="list-style-type: none"><li>1. Czy badanie opisano jako randomizowane?</li><li>2. Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?</li><li>3. Czy zamieszczono opis wykluczeń z badania?<sup>^</sup></li></ol>
Dodatkowe punkty można przyznać, gdy:
<ul style="list-style-type: none"><li>• W publikacji opisano sposób randomizacji i jest on prawidłowy.</li><li>• W publikacji opisano sposób zaślepienia i jest on prawidłowy.</li></ul>
Punkty można odjąć gdy:
<ul style="list-style-type: none"><li>• Opisano sposób randomizacji, lecz jest on nieprawidłowy.</li><li>• Opisano sposób zaślepienia, lecz jest on nieprawidłowy.</li></ul>

<sup>^</sup> aby przyznać punkt za odpowiedź „tak”, w publikacji musi być podany opis liczby wykluczeń w każdej z grup wraz z podaniem przyczyn.

#### 3.1.2. Skala NICE

Skala NICE służy do oceny badań bez grupy kontrolnej (*Quality assessment for case series*). Ocena polega na odpowiedzeniu na 8 pytań (tabela poniżej), punktowanych 1 za odpowiedź twierdzącą, 0 za odpowiedź przeczącą. Większa liczba uzyskanych punktów świadczy o lepszej jakości badania (*NICE 2012a*).

Tabela 72. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE.

Pytania 1-3 (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)
<ol style="list-style-type: none"><li>1. Czy badanie było wielośrodkowe?</li><li>2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?</li><li>3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?</li><li>4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?</li><li>5. Czy badanie było prospektywne?</li><li>6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?</li><li>7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?</li><li>8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?</li></ol>

#### 3.1.3. Kwestionariusz EORTC QLQ-C30

Kwestionariusz EORTC QLQ-C30 składa się z 30 podpunktów obejmujących: ogólny stan zdrowia i podskalę jakości życia, podskalę funkcjonalności (fizyczność, rola społeczna, poznanie, emocje i so-

cialność), podskale objawów (zmęczenie, ból i nudności oraz wymioty) oraz 6 podpunktów oceniających duszności, bezsenność, utratę apetytu, zaparcia, biegunkę oraz trudności finansowe wynikające ze stanu zdrowia lub kosztów leków. Wszystkie podpunkty oceniane są przez pacjenta. Pierwsze siedem początkowych (obejmujących fizyczność i rolę społeczną) oceniane jest w skali dychotomicznej (tak/nie), ostatnie dwa dotyczące ogólnego stanu zdrowia i jakości życia w 7-mio punktowej skali (1 – bardzo niski, 7 – wspaniały), a pozostałe są oceniane w skali porządkowej: 1 – wcale, 2 – mało, 3 – trochę i 4 – bardzo (*Dancey 2004*).

#### **3.1.4. Kwestionariusz EQ-5D**

Kwestionariusz EQ-5D służy do oceny ogólnego stanu zdrowia i użyteczności stanu zdrowia. Analiza obejmuje 5 obszarów: zdolność poruszania się, samo opieka, czynności codzienne, ból/dyskomfort oraz niepokój/agresja oraz drugi komponent – wizualną skalę analogową. W przypadku analizy 5 obszarów jakości zdrowia ocena polega na uzyskaniu 5-cio cyfrowego kodu (np. 11123), gdzie 1 oznacza najlepszy stan chorego, a 3 stan najgorszy. W przypadku wizualnej skali analogowej punktacja mieści się w przedziale 0-100, gdzie 0 oznacza najgorszy stan zdrowia (*Pickard 2007*).

## 3.2. Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa

### Publikacje do badania *BREAK-3*

**Hauschild 2012** Hauschild A, Grob J-J, Demidov LV, Jouary T, Gutzmer R, Millward M, Rutkowski P, Blank CU, Miller WH Jr, Kaempgen E, Martín-Algarra S, Karaszewska B, Mauch C, Chiarion-Sileni V, Martin A-M, Swann S, Haney P, Mirakhur B, Guckert ME, Goodman V, Chapman PB. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;380(9839):358–365.

### Doniesienia konferencyjne do badania *BREAK-3*

**Hauschild 2012a** Hauschild A, Grob JJ, Damidov LV, Jouray T, Gutzmer R, et al. Phase III, randomized, open-label, multicenter trial (BREAK-3) comparing the BRAF kinase inhibitor dabrafenib (GSK2118436) with dacarbazine (DTIC) in patients with BRAF<sup>V600E</sup>-mutated melanoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2012;30(18\_suppl):abstract LBA8500.

**Hauschild 2012b** Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, Jouray T, Gutzmer R, et al. BREAK-3: A Phase III randomized, open-label study comparing dabrafenib to DTIC in previously untreated subjects with BRAF mutated metastatic (Stage III/IV) melanoma. Presented at the 2012 ASCO Annual Meeting, Oral Presentation.

**Hauschild 2013** Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, Jouray T, Gutzmer R, et al. An update on BREAK-3, a phase III, randomized trial: Dabrafenib (DAB) versus dacarbazine (DTIC) in patients with BRAF V600E-positive mutation metastatic melanoma (MM). *Journal of Clinical Oncology*. 2013;31(15\_suppl):abstract 9013.

**Latimer 2013** Latimier N, Abrams KR, Amonkar M, Stapelkamp C, Swann SR. Adjusting for treatment cross-over in the BREAK-3 metastatic melanoma trial for dabrafenib: Preliminary analysis. *Journal of Clinical Oncology*. 2013;31(15\_suppl):abstract 9044.

**Grob 2012** Grob J, Algarra SM, Amonkar MM, Demidov LV, Goodman VL, et al. Dabrafenib vs dacarbazine (DTIC) in patients with BRAF V600+ advanced and metastatic melanoma in BREAK-3: Quality of Life (QOL) analysis. *Pigment Cell Res*. 2012;26:abstract 152.

### Publikacje do badania *BRIM-3*

**Chapman 2011** Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, Dummer R, Garbe C, Testori A, Maio M, Hogg D, Lorigan P, Lebbe C, Jouary T, Schadendorf D, Ribas A, O'Day SJ, Sosman JA, Kirkwood JM, Eggermont AMM, Dreno B, Nolop K, Li J, Nelson B, Hou J, Lee RJ, Flaherty KT, McArthur GA, BRIM-3 Study Group. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med*. 2011;364(26):2507–2516.

**Mackiewicz 2012** Mackiewicz J, Mackiewicz A. Recent advances in melanoma treatment - American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2012 perspective. *Contemp Oncol (Pozn)*. 2012;16(3):197–200.

### Doniesienia konferencyjne do badania *BRIM-3*

**Hauschild 2011** 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 Res*. 2011;24:abstract LBA1-2.

**Chapman 2011a** Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Larkin JMG, Haanen AG, et al. Phase III randomized, open-label, multicenter trial (BRIM3) comparing BRAF inhibitor vemurafenib with dacarbazine (DTIC) in patients with <sup>V600E</sup>BRAF-mutated melanoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2011;29(18\_suppl):abstract LBA4.

**Chapman 2012** Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Larkin JMG, Haanen JBAG, et al. Updated Overall Survival (OS) results for BRIM-3, a phase III randomized, open-label, multicenter trial comparing BRAF inhibitor vemurafenib (vem) with dacarbazine (DTIC) in previously untreated patients with BRAF<sup>V600E</sup>-mutated melanoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2012;30(15\_suppl):abstract 8502.

### Badania bez randomizacji

**Anforth 2012** Anforth RM, Blumetti TCMP, Kefford RF, Sharma R, Scolyer RA, Kossard S, Long GV, Fernandez-Peñas P. Cutaneous manifestations of dabrafenib (GSK2118436): a selective inhibitor of



mutant BRAF in patients with metastatic melanoma. *Br J Dermatol.* 2012;167(5):1153–1160.

**Ascierto 2013**  
(aktualizacja wyszukiwania)

Ascierto PA, Minor D, Ribas A, Lebbe C, O'Hagan A, Arya N, Guckert M, Schadendorf D, Kefford RF, Grob JJ, Hamid O, Amaravadi R, Simeone E, Wilhelm T, Kim KB, Long GV, Martin AM, Mazumdar J, Goodman VL, Trefzer U. Phase II Trial (BREAK-2) of the BRAF Inhibitor Dabrafenib (GSK2118436) in Patients With Metastatic Melanoma. *J Clin Oncol* 2013; 31(26):3205-3211.

**Falchook 2012**

Falchook GS, Long GV, Kurzrock R, Kim KB, Arkenau TH, Brown MP, Hamid O, Infante JR, Millward M, Pavlick AC, O'Day SJ, Blackman SC, Curtis CM, Lebowitz P, Ma B, Ouellet D, Kefford RF. Dabrafenib in patients with melanoma, untreated brain metastases, and other solid tumours: a phase 1 dose-escalation trial. *Lancet.* 2012;379(9829):1893–1901.

**Flaherty 2012**

Flaherty KT, Infante JR, Daud A, Gonzalez R, Kefford RF, Sosman J, Hamid O, Schuchter L, Cebon J, Ibrahim N, Kudchadkar R, Burris HA 3rd, Falchook G, Algazi A, Lewis K, Long GV, Puzanov I, Lebowitz P, Singh A, Little S, Sun P, Allred A, Ouellet D, Kim KB, Patel K, Weber J. Combined BRAF and MEK inhibition in melanoma with BRAF V600 mutations. *N Engl J Med.* 2012;367(18):1694–1703.

**Long 2012**

Long GV, Trefzer U, Davies MA, Kefford RF, Ascierto PA, Chapman PB, Puzanov I, Hauschild A, Robert C, Algazi A, Mortier L, Tawbi H, Wilhelm T, Zimmer L, Switzky J, Swann S, Martin A-M, Guckert M, Goodman V, Streit M, Kirkwood JM, Schadendorf D. Dabrafenib in patients with V600Glu or V600Lys BRAF-mutant melanoma metastatic to the brain (BREAK-MB): a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(11):1087–1095.

### 3.3. Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczenia (główne wyszukiwanie)

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

[REDACTED]

**3.3.1. Badania wykluczone z analizy na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczenia (aktualizacja wyszukiwania)**

[REDACTED]

### 3.4. Przeglądy systematyczne uwzględnione w raporcie

- Anforth 2013** Anforth R, Fernandez-Penas P, Lon GV. Cutaneous toxicities of RAF inhibitors. *The Lancet Oncol.* 2013;14:e11-18.
- Mackiewicz-Wysocka 2013** Mackiewicz-Wysocka M, Zolnierek J, Wysocki PJ. New therapeutic options in systemic treatment of advanced cutaneous melanoma. *Expert Opin. Investig. Drugs.* 2013;22(2):181-190.
- Culos 2013** Culos KA, Cuellar S. Novel Targets in the Treatment of advanced Melanoma: New First-Line Treatment Options. *Oncology.* 2013;47:519-526.

### 3.5. Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów (główne wyszukiwanie)

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

### 3.6. Liczba trafień dla poszczególnych kwerend

Przedział czasowy objęty głównym wyszukiwaniem: do 24 lipca 2013 r.

Tabela 73. Strategia wyszukiwania (wraz z liczbą trafień) pierwotnych i wtórnych badań klinicznych dotyczących dabrafenibu w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	[REDACTED]	■
2	[REDACTED]	■
3	[REDACTED]	■
4	[REDACTED]	■
5	[REDACTED]	■
6	[REDACTED]	■
7	[REDACTED]	■

Tabela 74. Strategia wyszukiwania (wraz z liczbą trafień) pierwotnych i wtórnych badań klinicznych dotyczących dabrafenibu w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	[REDACTED]	■
2	[REDACTED]	■
3	[REDACTED]	■
4	[REDACTED]	■
5	[REDACTED]	■
6	[REDACTED]	■
7	[REDACTED]	■

Tabela 75. Strategia wyszukiwania (wraz z liczbą trafień) pierwotnych i wtórnych badań klinicznych dotyczących dabrafenibu w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	[REDACTED]	■
2	[REDACTED]	■
3	[REDACTED]	■

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
4	[REDACTED]	1
5	[REDACTED]	1
6	[REDACTED]	1
7	[REDACTED]	1

Tabela 76. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych dotyczących wemurafenibu w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	[REDACTED]	1
2	[REDACTED]	1
3	[REDACTED]	1
4	[REDACTED]	1
5	[REDACTED]	1
6	[REDACTED]	1
7	[REDACTED]	1
8	[REDACTED]	1
9	[REDACTED]	1
10	[REDACTED]	1
11	[REDACTED]	1
12	[REDACTED]	1
13	[REDACTED]	1
14	[REDACTED]	1

Tabela 77. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych dotyczących wemurafenibu w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	[REDACTED]	1
2	[REDACTED]	1
3	[REDACTED]	1
4	[REDACTED]	1

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
5	[REDACTED]	■
6	[REDACTED]	■
7	[REDACTED]	■
8	[REDACTED]	■
9	[REDACTED]	■
10	[REDACTED]	■
11	[REDACTED]	■
12	[REDACTED]	■
13	[REDACTED]	■
14	[REDACTED]	■

*Tabela 78. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych dotyczących wemurafenibu w bazie Cochrane.*

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	[REDACTED]	■
2	[REDACTED]	■
3	[REDACTED]	■
4	[REDACTED]	■
5	[REDACTED]	■
6	[REDACTED]	■
7	[REDACTED]	■
8	[REDACTED]	■



### 3.7. Porównanie pośrednie – wszystkie warianty analizy

#### 3.7.1. Przeżycie całkowite



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

3.7.2. Przeżycie wolne od progresji choroby

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

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

[Redacted]

**3.7.3. Odpowiedź obiektywna na leczenie**

[Redacted]

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

[Redacted]







[Redacted]

- [Redacted]

- [Redacted]
- [Redacted]

- [Redacted]
- [Redacted]

- [Redacted]

- [Redacted]

- [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]





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

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

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

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

[Redacted header text]

[Redacted]	[Redacted]
------------	------------

[Redacted header text]

[Redacted header text]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted content]

[Redacted content]

	<p>[Redacted text]</p>
<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>



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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

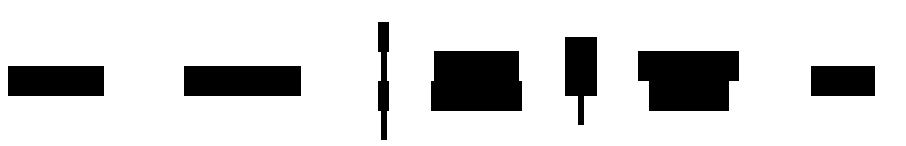
[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]



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

	<p>[Redacted text]</p>
	<p>[Redacted text]</p>

The page is almost entirely obscured by black redaction bars. A central light blue box is visible, containing two horizontal black bars. On the left side, there is a vertical column of black bars, with several small yellow squares interspersed. At the bottom of the page, there is a light blue horizontal bar, followed by two more lines of redacted text, each starting with a small yellow square.

The table is mostly obscured by black redaction bars. Only a few small black boxes are visible within the header area. The structure of the table is otherwise indistinguishable.

The table is mostly obscured by black redaction boxes. It features a light blue header and a light blue vertical bar on the left. Two yellow dots are visible in the left margin, one in the 10th row and one in the 15th row. At the bottom of the table, there are five distinct symbols or icons.



[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- [Redacted list item]
- [Redacted list item]

[Redacted text block]

- [Redacted text]

[Redacted text]

- [Redacted text]
- [Redacted text]

[Redacted text]

- [Redacted text]
- [Redacted text]

[Redacted text]

- [Redacted text]
- [Redacted text]
- [Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- [Redacted text]

- [Redacted text]

- [Redacted text]



### 3.9. Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

### 3.10. Spis tabel

Tabela 1. Strategia wyszukiwania pierwotnych i wtórnych badań klinicznych dotyczących dabrafenibu w bazie MEDLINE przez PubMed.....	18
Tabela 2. Strategia wyszukiwania pierwotnych i wtórnych badań klinicznych dotyczących dabrafenibu w bazie Embase przez Elsevier. ....	18
Tabela 3. Strategia wyszukiwania pierwotnych i wtórnych badań klinicznych dotyczących dabrafenibu w bazie Cochrane. ....	18
Tabela 4. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych dotyczących wemurafenibu w bazie MEDLINE przez PubMed.....	19
Tabela 5. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych dotyczących wemurafenibu w bazie Embase przez Elsevier. ....	20
Tabela 6. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych dotyczących wemurafenibu w bazie Cochrane. ....	20
Tabela 7. Opis przeglądu systematycznego Anforth 2013. ....	26
Tabela 8. Opis przeglądu systematycznego Culos 2013.....	27
Tabela 9. Opis przeglądu systematycznego Mackiewicz-Wysocka 2013. ....	29
Tabela 10. Charakterystyka metodyki badania RCT włączonego do oceny efektywności dabrafenibu (badanie BREAK-3).....	38
Tabela 11. Wynik oceny jakości badania BREAK-3 według skali Jadad. ....	39
Tabela 12. Przepływ chorych w badaniu BREAK-3 (dane z publikacji Hauschild 2012; odcięcie danych do 19 grudnia 2011 r.).....	39
Tabela 13. Kryteria selekcji chorych przyjęte w badaniu BREAK-3. ....	42
Tabela 14. Charakterystyka wyjściowa chorych włączonych do badania BREAK-3. ....	44
Tabela 15. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby w badaniu BREAK-3 – opis interwencji.....	46
Tabela 16. Przeżycie całkowite (OS); dabrafenib vs dakarbazyna; badanie BREAK-3. ....	47
Tabela 17. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS); dabrafenib vs dakarbazyna; badanie BREAK-3. ....	49
Tabela 18. Przeżycie bez progresji choroby (PFS) w określonych podgrupach; dabrafenib vs dakarbazyna; badanie BREAK-3.....	50
Tabela 19. Odpowiedź na leczenie; dabrafenib vs dakarbazyna; badanie BREAK-3.....	51
Tabela 20. Jakość życia; dabrafenib vs dakarbazyna; badanie BREAK-3. ....	54
Tabela 21. Ocena bezpieczeństwa, działania niepożądane związane z leczeniem; dabrafenib vs dakarbazyna; badanie BREAK-3.....	55
Tabela 22. Ocena bezpieczeństwa w badaniu BREAK-3, ciężkie (serious) działania niepożądane; dabrafenib vs dakarbazyna; badanie BREAK-3.....	58

Tabela 23. Ocena bezpieczeństwa, modyfikacja leczenia z powodu działań niepożądanych; dabrafenib vs dakarbazyna; badanie BREAK-3. ....	59
Tabela 24. Charakterystyka metodyki analizowanych badań bez randomizacji (Anforth 2012, BREAK-2, BREAK-MB, Falchook 2012 i Flaherty 2012). ....	61
Tabela 25. Przepływ chorych w badaniach bez randomizacji włączonych do oceny efektywności dabrafenibu®. ....	62
Tabela 26. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do analizowanych badań bez randomizacji (Anforth 2012, BREAK-2, BREAK-MB, Falchook 2012 i Flaherty 2012). ....	65
Tabela 27. Charakterystyka pacjentów włączonych do analizowanych badań bez randomizacji (Anforth 2012, BREAK-2, BREAK-MB, Falchook 2012 i Flaherty 2012). ....	68
Tabela 28. Przeżycie całkowite, badania bez randomizacji (BREAK-2, BREAK-MB i Flaherty 2012). ....	72
Tabela 29. Przeżycie w poszczególnych okresach obserwacji, badania bez randomizacji (BREAK-2, BREAK-MB, Falchook 2012 i Flaherty 2012). ....	73
Tabela 30. Przeżycie bez progresji choroby, badania bez randomizacji (BREAK-2, BREAK-MB, Falchook 2012 i Flaherty 2012). ....	74
Tabela 31. Przeżycie bez progresji choroby w określonych podgrupach badania Falchook 2012. ....	75
Tabela 32. Przeżycie bez progresji choroby w poszczególnych okresach obserwacji, badania bez randomizacji (Falchook 2012 i Flaherty 2012). ....	76
Tabela 33. Odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie, badania bez randomizacji (BREAK-2, BREAK-MB, Falchook 2012 i Flaherty 2012). ....	77
Tabela 34. Odsetek chorych wykazujących kontrolę choroby, badania bez randomizacji (BREAK-2, BREAK-MB i Flaherty 2012). ....	79
Tabela 35. Liczba i odsetek chorych wykazujących poszczególne rodzaje wewnątrzczaszkowej odpowiedzi na leczenie, badania bez randomizacji (BREAK-MB). ....	80
Tabela 36. Czas trwania wewnątrzczaszkowej obiektywnej odpowiedzi na leczenie, badania bez randomizacji (BREAK-MB). ....	82
Tabela 37. Jakikolwiek działania niepożądane, badania bez randomizacji (BREAK-2, BREAK-MB i Flaherty 2012). ....	83
Tabela 38. Poszczególne działania niepożądane, badania bez randomizacji (BREAK-2, BREAK-MB i Flaherty 2012). ....	85
Tabela 39. Poszczególne skórne działania niepożądane, badania bez randomizacji (Anforth 2012, BREAK-MB i Flaherty 2012). ....	88
Tabela 40. Mediana czasu do wystąpienia poszczególnych skórnych działań niepożądanych, badania bez randomizacji Anforth 2012 i BREAK-MB. ....	91
Tabela 41. Charakterystyka metodyki badania RCT włączonego do oceny efektywności wemurafenibu (badanie BRIM-3). ....	93
Tabela 42. Wynik oceny jakości badania BRIM-3 według skali Jadad. ....	93

Tabela 43. Przepływ chorych w badaniu BRIM-3. ....	94
Tabela 44. Kryteria selekcji chorych przyjęte w badaniu BRIM-3. ....	95
Tabela 45. Charakterystyka wyjściowa chorych włączonych do badania BRIM-3. ....	96
Tabela 46. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby w badaniu BRIM-3 – opis interwencji.....	98
Tabela 47. Przeżycie całkowite (OS); wemurafenib vs dakarbazyna; badanie BRIM-3.....	99
Tabela 48. Przeżycie całkowite (OS) w określonych podgrupach; wemurafenib vs dakarbazyna; badanie BRIM-3.....	101
Tabela 49. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS); wemurafenib vs dakarbazyna; badanie BRIM-3.....	103
Tabela 50. Przeżycie bez progresji choroby (PFS) w określonych podgrupach; wemurafenib vs dakarbazyna; badanie BRIM-3.....	103
Tabela 51. Odpowiedź na leczenie; wemurafenib vs dakarbazyna; badanie BRIM-3.....	105
Tabela 52. Ocena bezpieczeństwa, działania niepożądane związane z leczeniem; wemurafenib vs dakarbazyna; badanie BRIM-3 (NICE 2012).....	106
Tabela 53. Ocena bezpieczeństwa, działania niepożądane związane z leczeniem; wemurafenib vs dakarbazyna; badanie BRIM-3.....	107
Tabela 54. Definicje punktów końcowych uwzględnianych w porównaniu pośrednim dabrafenibu z wemurafenibem.....	113
Tabela 55. Charakterystyka metodyki badań RCT włączonych do porównania pośredniego dabrafenibu z wemurafenibem.....	114
.....	115
.....	116
.....	118
Tabela 59. Porównanie kryteriów włączenia oraz wykluczenia zastosowanych w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim dabrafenibu z wemurafenibem. ....	119
Tabela 60. Porównanie charakterystyki wyjściowej chorych włączonych do badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim dabrafenibu z wemurafenibem. ....	122
Tabela 61. Porównanie procedur, którym zostały poddane osoby w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim.....	123
.....	125
.....	130
.....	133
.....	134

[REDACTED]	134
[REDACTED]	135
Tabela 68. Działania niepożądane zaobserwowane w badaniach nad czerniakiem (ChPL Tafinlar 2013).....	138
Tabela 69. Podsumowanie wyników badań z randomizacją wg GRADE: dabrafenib vs dakarbazyna, badanie BREAK-3. ....	153
Tabela 70. Podsumowanie wyników badań z randomizacją wg GRADE: wemurafenib vs dakarbazyna, badanie BRIM-3. ....	155
Tabela 71. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad. ....	171
Tabela 72. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE. ....	171
Tabela 73. Strategia wyszukiwania (wraz z liczbą trafień) pierwotnych i wtórnych badań klinicznych dotyczących dabrafenibu w bazie MEDLINE przez PubMed. ....	179
Tabela 74. Strategia wyszukiwania (wraz z liczbą trafień) pierwotnych i wtórnych badań klinicznych dotyczących dabrafenibu w bazie Embase przez Elsevier.....	179
Tabela 75. Strategia wyszukiwania (wraz z liczbą trafień) pierwotnych i wtórnych badań klinicznych dotyczących dabrafenibu w bazie Cochrane. ....	179
Tabela 76. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych dotyczących wemurafenibu w bazie MEDLINE przez PubMed. ....	180
Tabela 77. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych dotyczących wemurafenibu w bazie Embase przez Elsevier. ....	180
Tabela 78. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych dotyczących wemurafenibu w bazie Cochrane. ....	181
[REDACTED]	182
[REDACTED]	183
[REDACTED]	184
[REDACTED]	185
[REDACTED]	188
[REDACTED]	189
[REDACTED]	191
[REDACTED]	193
[REDACTED]	195
[REDACTED]	197





### **3.11. Spis wykresów**

Wykres 1. Diagram opisujący proces wyszukiwania badań pierwotnych dla dabrafenibu.....	36
Wykres 2. Diagram opisujący proces wyszukiwania badań pierwotnych dla wemurafenibu.....	37
Wykres 3. Schemat zależności w przeprowadzonym porównaniu pośrednim.....	112