

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

**Odpowiedź na pismo  
PLR.4600.9(2).2016.MR**

---



Warszawa

2016



**Autorzy:**

[REDACTED]

**Adres do korespondencji:**

[REDACTED]

[REDACTED]

HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k. -

ul. Mickiewicza 63, Budynek Megadex A, 01-625 Warszawa

tel./fax +48 22 633 30 02, [kontakt@healthquest.pl](mailto:kontakt@healthquest.pl)

**Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:**

Novartis Poland Sp. z o.o.

ul. Marynarska 15

02-674 Warszawa

Polska

[www.novartis.com](http://www.novartis.com)

**Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:**

[REDACTED]

[REDACTED]

Novartis Poland Sp. z o.o.

ul. Marynarska 15

02-674 Warszawa

Polska

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## Spis treści

<b>Spis treści</b> .....	<b>4</b>
<b>Wprowadzenie</b> .....	<b>5</b>
<b>Uwaga 1</b> .....	<b>6</b>
<b>Uwaga 2</b> .....	<b>7</b>
Uwaga 2a.....	9
Uwaga 2c.....	32
<b>Uwaga 3</b> .....	<b>33</b>
<b>Uwaga 4</b> .....	<b>34</b>
<b>Uwaga 5</b> .....	<b>35</b>
<b>Uwaga 6a</b> .....	<b>41</b>
<b>Uwaga 6b</b> .....	<b>46</b>
<b>Uwaga 7</b> .....	<b>47</b>
<b>Uwaga 8</b> .....	<b>48</b>
<b>Uwaga 9a</b> .....	<b>56</b>
<b>Uwaga 9b i 9c</b> .....	<b>57</b>
<b>Uwaga 10</b> .....	<b>59</b>
<b>Uwaga dodatkowa 1</b> .....	<b>60</b>
<b>Uwaga dodatkowa 2</b> .....	<b>61</b>
<b>Rekomendacja NICE</b> .....	<b>63</b>
<b>Spis tabel</b> .....	<b>64</b>
<b>Spis rycin</b> .....	<b>67</b>
<b>Piśmiennictwo</b> .....	<b>69</b>

## **Wprowadzenie**

Poniższe komentarze do uwag zawartych w piśmie MZ z dnia 10.06.2016 r. PLR.4600.9(2).2016.MR, dotyczą analiz przygotowanych przez firmę HealthQuest Sp. z o.o. Sp. k.

## Uwaga 1

1. *Analiza kliniczna nie zawiera wskazania wszystkich opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria selekcji określone dla przeglądu badań pierwotnych w zakresie populacji i interwencji (§ 4. ust. 1 pkt 5 Rozporządzenia). Wyjaśnienia: do przeglądu nie została włączona publikacja: Xie, C. 2015. The efficacy and safety of the combination of anti BRAF agent and MEK inhibitor in advanced melanoma patients with BRAF V600 mutation: A meta-analysis. Journal of Clinical Oncology*

### Komentarz

Publikacja wskazana w uwadze 1. ma formę abstraktu konferencyjnego. Nie przedstawiono w niej informacji dotyczących metodyki przeprowadzonego przeglądu, w tym brak jest informacji odnoszących się do rodzaju i liczby przeszukanych baz danych. Co za tym idzie brak jest podstawowych cech przeglądu systematycznego.

W związku z powyższym publikacja nie została zakwalifikowana do analizy klinicznej.

**Tabela 1** Powód odrzucenia badania wtórnego

Kod badania	Przypis	Powód odrzucenia
Xie 2015	Xie, C. 2015. The efficacy and safety of the combination of anti BRAF agent and MEK inhibitor in advanced melanoma patients with BRAF V600 mutation: A meta-analysis. Journal of Clinical Oncology	abstrakt konferencyjny, brak informacji o przeszukanych bazach danych, brak cech przeglądu systematycznego

## Uwaga 2

2. Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera wskazania wszystkich badań spełniających kryteria włączenia (§ 4. ust. 3 pkt 2 Rozporządzenia). Wyjaśnienia: do przeglądu nie zostały włączone następujące publikacje:
- a. Grob, J.J. 2015. Comparison of dabrafenib and trametinib combination therapy with vemurafenib monotherapy on health-related quality of life in patients with unresectable or metastatic cutaneous BRAF Val600-mutation-positive melanoma (COMBI-v): results of a phase 3, open-label, randomised trial. *The Lancet Oncology*, 16(13): 1389-98;
  - b. Long, G.V. 2015, Overall survival in COMBI-d, a randomized, double-blinded, phase III study comparing the combination of dabrafenib and trametinib with dabrafenib and placebo as first-line therapy in patients (pts) with unresectable or metastatic BRAF V600E/K mutation-positive cutaneous melanoma. *Journal of Clinical Oncology*;
  - c. Daud, A. 2015, Updated overall survival (OS) results for BRP113220, a phase I-II study of dabrafenib alone versus combined dabrafenib and trametinib in patients with BRAF V600 metastatic melanoma (MM). *Journal of Clinical Oncology*
  - d. Menzies AM, Wilmott JS, Drummond M, Lo S, Lyle M, Chan MM, Thompson JE, Guminski A, Carlino MS, Scolyer RA, Kefford RF, Long GV. 2015. Clinicopathologic features associated with efficacy and long-term survival in metastatic melanoma patients treated with BRAF or combined BRAF and MEK inhibitors. *Cancer* 121: 3826-35
  - e. Robert C. 2015, Two year estimate of overall survival in COMBI-v, a randomized, open-label, phase III study comparing the combination of dabrafenib (D) and trametinib (T) with vemurafenib (Vem) as first-line therapy in patients (pts) with unresectable or metastatic BRAF V600E/K mutation-positive cutaneous melanoma. *European Journal of Cancer*
  - f. Grob, J.J. 2015, COMBI-v: health-related quality of life (HRQoL) impact of the combination of dabrafenib and trametinib (D+T) vs vemurafenib (V) in patients with BRAF V600 metastatic melanoma (MM). *European Journal of Cancer*

## Komentarz

W tabeli poniżej przedstawiono powody włączenia lub odrzucenia publikacji wyszczególnionych w uwadze 2 do analizy klinicznej terapii skojarzonej dabrafenibem i trametinibem.

**Tabela 2** Powody włączenia/odrzućenia publikacji wymienionych w Uwadze 2. do przeglądu systematycznego

Nr uwagi	Publikacja	Komentarz
2a	Grob, J.J. 2015. Comparison of dabrafenib and trametinib combination therapy with vemurafenib monotherapy on health-related quality of life in patients with unresectable or metastatic cutaneous BRAF Val600-mutation-positive melanoma (COMBI-v): results of a phase 3, open-label, randomised trial. <i>The Lancet Oncology</i> , 16(13): 1389-98	publikacja dotycząca jakości życia z badania COMBI-V <sup>1</sup> , nie była ujęta w AK, gdyż została opublikowana po dacie ostatniego wyszukiwania, wyniki przedstawiono poniżej
2b	Long, G.V. 2015. Overall survival in COMBI-d, a randomized, double-blinded, phase III study comparing the combination of dabrafenib and trametinib with dabrafenib and placebo as first-line therapy in patients (pts) with unresectable or metastatic BRAF V600E/K mutation-positive cutaneous melanoma. <i>Journal of Clinical Oncology</i>	abstrakt konferencyjny dotyczący badania COMBI-D <sup>2</sup> , abstrakt nie zawiera wyników z badania COMBI-D, w związku z tym nie został zakwalifikowany do analizy
2c	Daud, A. 2015. Updated overall survival (OS) results for BR113220, a phase I-II study of dabrafenib alone versus combined dabrafenib and trametinib in patients with BRAF V600 metastatic melanoma (MM). <i>Journal of Clinical Oncology</i>	abstrakt konferencyjny dotyczący przeżycia całkowitego w przedłużonej fazie badania Flaherty 2012 <sup>3</sup> Błąd! Nie zdefiniowano zakładki., nie był ujęty w AK, gdyż został opublikowany po dacie ostatniego wyszukiwania, wyniki przedstawiono poniżej
2d	Menzies AM, Wilmott JS, Drummond M, Lo S, Lyle M, Chan MM, Thompson JF, Guminski A, Carlini MS, Scolyer RA, Kefford RF, Long GV. 2015. Clinicopathologic features associated with efficacy and long-term survival in metastatic melanoma patients treated with BRAF or combined BRAF and MEK inhibitors. <i>Cancer</i> 121: 3826-35	brak cech badania randomizowanego, w publikacji przedstawiono analizę kohort pacjentów z różnych badań klinicznych leczonych dabrafenibem w skojarzeniu z trametinibem, w związku z tym publikacja nie została zakwalifikowana do analizy
2e	Robert C. 2015. Two year estimate of overall survival in COMBI-v, a randomized, open-label, phase III study comparing the combination of dabrafenib (D) and trametinib (T) with vemurafenib (Vem) as first-line therapy in patients (pts) with unresectable or metastatic BRAF V600E/K mutation-positive cutaneous melanoma. <i>European Journal of Cancer</i>	abstrakt konferencyjny dotyczący badania COMBI-V, w publikacji przedstawiono zaktualizowane wyniki dotyczące przeżycia całkowitego oraz przeżycia bez progresji abstrakt został włączony do Analizy Klinicznej (przypis 12), a wyniki dotyczące przeżycia całkowitego i przeżycia bez progresji opisano w rozdziałach 4.2.5.1 i 4.2.5.2
2f	Grob, J.J. 2015. COMBI-v: health-related quality of life (HRQoL) impact of the combination of dabrafenib and trametinib (D+T) vs vemurafenib (V) in patients with BRAF V600 metastatic melanoma (MM). <i>European Journal of Cancer</i>	abstrakt konferencyjny dotyczący jakości życia z badania COMBI-V, abstrakt zawiera dane opublikowane w formie pełnotekstowej (publikacja 2.a.), które przedstawiono poniżej, w związku z czym nie został włączony do analizy



## Uwaga 2a

2. Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera wskazania wszystkich badań spełniających kryteria włączenia (§ 4. ust. 3 pkt 2 Rozporządzenia). Wyjaśnienia: do przeglądu nie zostały włączone następująca publikacja:
  - a. Grob, J.J. 2015. Comparison of dabrafenib and trametinib combination therapy with vemurafenib monotherapy on health-related quality of life in patients with unresectable or metastatic cutaneous BRAF Val600-mutation-positive melanoma (COMBI-V): results of a phase 3, open-label, randomised trial. *The Lancet Oncology*, 16(13): 1389-98

Zgodnie z protokołem badania COMBI-V<sup>1</sup> do eksploracyjnych punktów końcowych w badaniu należała zmiana jakości życia związanej ze zdrowiem. Wyniki dotyczące HRQoL przedstawiono w publikacji Grob 2015<sup>3</sup> i opisano poniżej. Jakość życia w badaniu oceniano za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30, a także EQ-5D i FACT-M.

W badaniu COMBI-V jakość życia oceniano przed podaniem pierwszej dawki leku i co kolejne 8 tygodni, do 56. tygodnia terapii, a następnie co 12 tyg. aż do momentu progresji choroby. Dodatkowo jakość życia oceniano w momencie progresji oraz 5 tygodni po progresji choroby.

Kwestionariusz EORTC QLQ-C30 został opisany w dokumencie Analizy Klinicznej<sup>4</sup>.

Kwestionariusz EQ-5D składa się z 2 części. W pierwszej części pacjent ocenia stan swojego zdrowia przy pomocy skali wizualnej (VAS, ang. *visual analog scale*) od 0 do 100 pkt, gdzie „0” oznacza najgorszy wyobrażalny stan zdrowia, a „100” oznacza pełnię zdrowia. Druga część kwestionariusza ma charakter opisowy i składa się z 5 elementów, tj. poruszanie się, samodzielność, wykonywanie codziennych czynności (nauka, praca, zajęcia domowe, życie rodzinne i inne), uczucie bólu i dyskomfortu, niepokój i depresja. Każdy z elementów oceniany jest od 1 do 3, gdzie „1” oznacza brak problemów, „2” umiarkowany problem, a „3” brak możliwości wykonania danych czynności. Wynik końcowy przedstawia się jako szereg 5 cyfr. Jako klinicznie istotną różnicę w wartościach użyteczności uzyskanych za pomocą EQ-5D w chorobach nowotworowych uważa się zmianę o 0,08 punktu lub 7 punktów w przypadku skali VAS.<sup>5,6</sup>

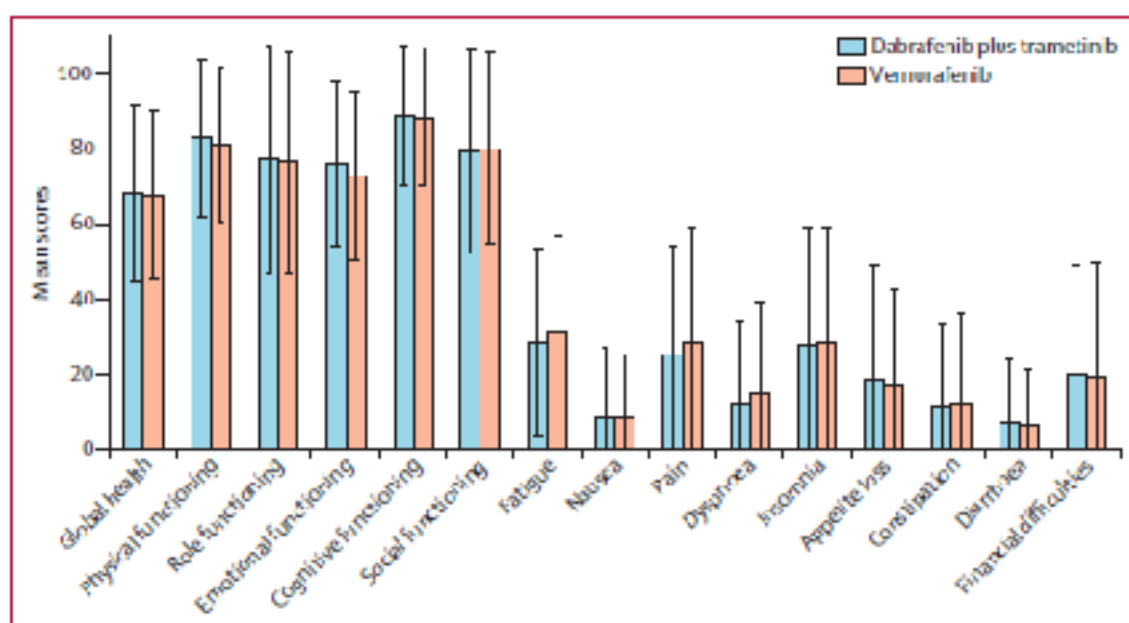
Kwestionariusz FACT-M składa się z ogólnego kwestionariusza FACT-General oraz subskali dotyczącej czerniaka. W badaniu COMBI-V wykorzystano jedynie kwestionariusz FACT-M dotyczący czerniaka, składający się z 16 części. Pacjenci na 5-punktowej skali określają na ile prawdziwe (w ciągu ostatnich 7 dni) jest każde ze stwierdzeń zawartych w kwestionariuszu. W przypadku kwestionariusza FACT-M dotyczącego czerniaka zmiana o 2-4 punkty uznawana jest za istotną klinicznie.<sup>7</sup>

Udziały pacjentów, dla których dostępne były wyniki poszczególnych kwestionariuszy jakości życia przedstawiono w Tab. 3. Wyniki dostępne były dla > 95% pacjentów przed

podaniem pierwszej dawki leku, > 80% pacjentów przy kolejnych pomiarach (do 56 tyg.) oraz > 70% pacjentów w momencie progresji choroby. Z analizy wykluczono pacjentów, dla których nie były dostępne wyniki w tygodniu 0. Opublikowane wyniki dotyczą analizy do 48 tygodnia terapii oraz w momencie progresji.

W momencie rozpoczęcia analizy pacjenci z grupy terapii skojarzonej oraz z grupy wemurafenibu charakteryzowali podobnymi ocenami stanu zdrowia wg kwestionariusza EORTC-QLQ-C30, z różnicami nie przekraczającymi 4 punktów w żadnej z domen (Ryc. 1).

**Ryc. 1** Wyniki kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 w tygodniu 0 (przed podaniem pierwszej dawki leku) w grupie pacjentów leczonych terapią skojarzoną dabrafenibem i trametynibem oraz pacjentów leczonych wemurafenibem



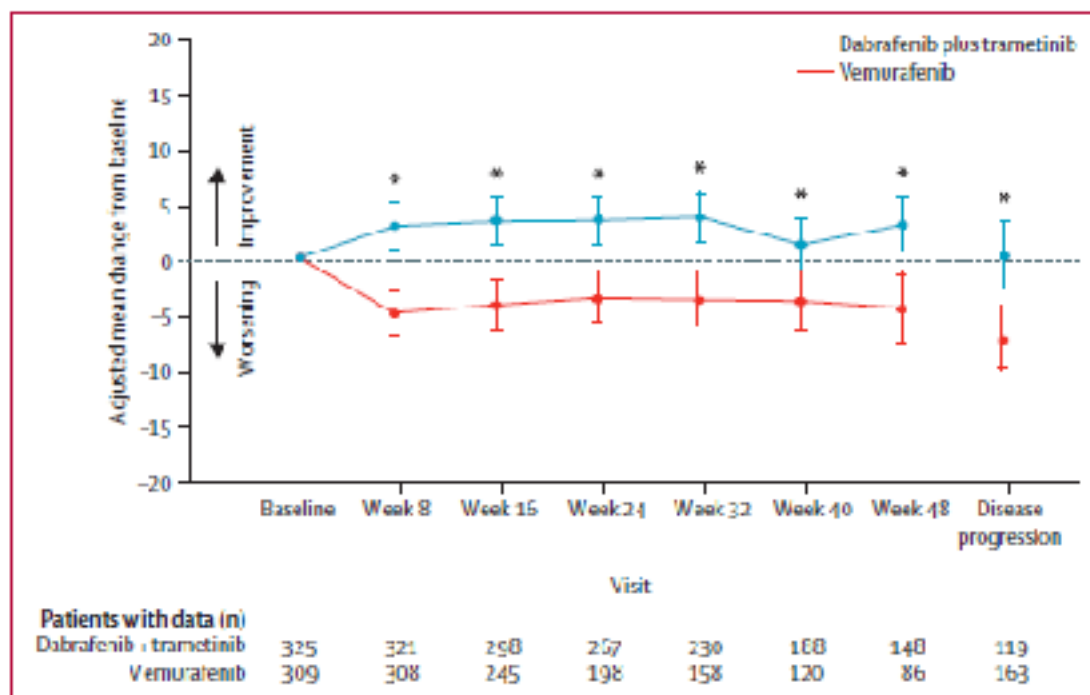
Tab. 3 Udział pacjentów, dla których dostępne były wyniki poszczególnych kwestionariuszy dotyczących jakości życia

Czas	EORTC-QLQ-C30						EQ-5D						FACT-M					
	Dabrafenib + trametynib			Wemurafenib			Dabrafenib + trametynib			Wemurafenib			Dabrafenib + trametynib			Wemurafenib		
	n	N	%	n	N	%	n	N	%	n	N	%	n	N	%	n	N	%
tydz. 0*	343	352	97%	341	352	97%	344	352	98%	343	352	97%	340	352	97%	339	352	96%
tydz. 8	321	337	95%	314	319	98%	323	337	96%	316	319	99%	319	337	95%	311	319	97%
tydz. 16	303	319	95%	247	272	91%	303	319	95%	246	272	90%	302	319	95%	244	272	90%
tydz. 24	268	284	94%	202	223	91%	269	284	95%	203	223	91%	267	284	94%	203	223	91%
tydz. 32	231	244	95%	161	172	94%	229	244	94%	163	172	95%	229	244	94%	157	172	91%
tydz. 40	189	209	90%	121	133	91%	189	209	90%	121	133	91%	188	209	90%	119	133	89%
tydz. 48	148	160	93%	88	94	94%	147	160	92%	89	94	95%	145	160	91%	89	94	95%
tydz. 56	93	99	94%	42	52	81%	93	99	94%	43	52	83%	93	99	94%	43	52	83%
tydz. 68	39	47	83%	11	15	73%	39	47	83%	11	15	73%	38	47	81%	11	15	73%
tydz. 80	6	7	86%	0	0	0%	6	7	86%	0	0	0%	6	7	86%	0	0	0%
Progresja choroby	122	172	71%	165	237	70%	122	172	71%	166	237	70%	122	172	71%	165	237	70%
5 tyg. po progresji choroby	43	43	100%	67	67	100%	43	43	100%	67	67	100%	43	43	100%	66	67	99%

\*Badanie HRQoL przed podaniem pierwszej dawki leku

U pacjentów z grupy dabrafenibu i trametynibu jakość życia związana ze zdrowiem określona na podstawie zmiany ogólnej oceny stanu zdrowia wg EORTC QLQ-C30 była statystycznie oraz klinicznie istotnie lepsza we wszystkich analizowanych punktach czasowych (8-48 tydz. oraz w momencie progresji choroby) w porównaniu z pacjentami z grupy wemurafenibu (Tab. 4, Ryc. 2).

**Ryc. 2** Zmiana ogólnej oceny stanu zdrowia wg kwestionariusza EORTC QLQ-C30 w grupie pacjentów leczonych terapią skojarzoną dabrafenibem i trametynibem oraz pacjentów leczonych wemurafenibem

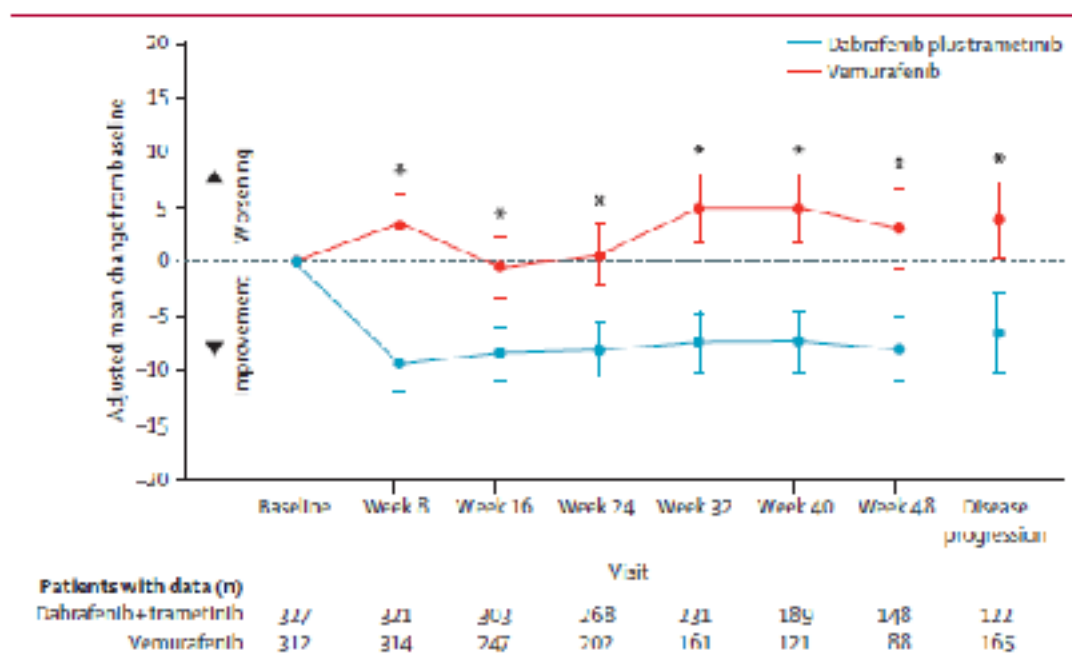


W przypadku większości wyników zmian w skalach funkcjonalnych kwestionariusza EORTC QLQ-C30 stwierdzono przewagę terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem nad monoterapią wemurafenibem. Istotną statystycznie poprawę zaobserwowano w domenach:

- funkcjonowania fizycznego (we wszystkich punktach czasowych, zmiany istotne klinicznie),
- pełnienia ról społecznych (we wszystkich punktach czasowych, zmiany istotne klinicznie),
- funkcjonowania emocjonalnego (we wszystkich punktach czasowych, zmiany istotne klinicznie w 16, 32, 48 tyg. i w momencie progresji choroby),
- pamięci i koncentracji (w 8, 16, 32, 48 tyg. i w momencie progresji choroby, zmiana istotna klinicznie jedynie w momencie progresji),
- funkcjonowania społecznego (we wszystkich punktach czasowych, zmiany istotne klinicznie, Tab. 4).

Wyniki dotyczące objawów choroby (Tab 5) wskazują na istotną statystycznie oraz istotną klinicznie przewagę terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynybem nad wemurafenibem w domenie zmęczenia (z wyjątkiem tyg. 24, w którym różnica nie jest istotna klinicznie), bólu (Ryc. 3), bezsenności, utraty apetytu oraz biegunki.

Ryc. 3 Zmiana wyników w domenie bólu kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 w grupie pacjentów leczonych terapią skojarzoną dabrafenibem i trametynybem oraz pacjentów leczonych wemurafenibem



**Tab. 4** Zmiany w skali funkcjonalnej kwestionariusza EORTC QLQ-C30 (terapia skojarzona dabrafenibem i trametynibem vs monoterapia wemurafenibem; pogrubiona czcionka oznacza wyniki istotne klinicznie)

Skala funkcjonalna	Tydz. 8	Tydz. 16	Tydz. 24	Tydz. 32	Tydz. 40	Tydz. 48	Progresja choroby
<b>Ogólna ocena stanu zdrowia</b>							
Dabrafenib + trametynib	2,88	3,33	3,34	3,71	1,24	3,00	0,26
Wemurafenib	-5,04	-4,29	-3,51	-3,76	-3,92	-4,57	-7,30
MD [95% CI] p-value	7,92 (5,00; 10,84) p<0,001	7,62 (4,46; 10,78) p<0,001	6,86 (3,72; 10,00) p<0,001	7,47 (4,09; 10,86) p<0,001	5,16 (1,60; 8,72) p=0,005	7,56 (3,56; 11,57) p<0,001	7,57 (3,44; 11,70) p<0,001
<b>Funkcjonowanie fizyczne</b>							
Dabrafenib + trametynib	1,54	1,84	0,91	1,38	1,39	1,75	1,78
Wemurafenib	-4,95	-4,43	-4,70	-5,69	-6,51	-6,99	-7,37
MD [95% CI] p-value	6,49 (4,02; 8,97) p<0,001	6,27 (3,71; 8,83) p<0,001	5,61 (2,82; 8,40) p<0,001	7,08 (4,04; 10,11) p<0,001	7,90 (4,98; 10,82) p<0,001	8,74 (5,15; 12,32) p<0,001	9,15 (5,71; 12,59) p<0,001
<b>Pełnienie ról społecznych</b>							
Dabrafenib + trametynib	1,52	0,38	2,06	2,11	0,91	2,04	3,10
Wemurafenib	-8,49	-7,07	-6,89	-10,50	-9,02	-12,64	-10,50
MD [95% CI] p-value	10,00 (6,08; 13,93) p<0,001	7,44 (3,32; 11,57) p<0,001	8,96 (4,81; 13,11) p<0,001	12,61 (8,15; 17,08) p<0,001	9,93 (5,08; 14,78) p<0,001	14,68 (9,35; 20,01) p<0,001	13,60 (8,50; 18,71) p<0,001
<b>Funkcjonowanie emocjonalne</b>							
Dabrafenib + trametynib	5,99	6,96	6,66	7,44	6,03	7,93	5,77
Wemurafenib	1,84	1,60	1,70	1,25	1,57	1,60	-0,55
MD [95% CI] p-value	4,15 (1,34; 6,96) p=0,004	5,36 (2,34; 8,28) p<0,001	4,95 (1,76; 8,14) p=0,002	6,19 (2,85; 9,54) p<0,001	4,46 (1,00; 7,92) p=0,012	6,33 (2,46; 10,21) p=0,001	6,32 (2,61; 10,03) p<0,001
<b>Pamięć i koncentracja</b>							
Dabrafenib + trametynib	-0,25	-1,12	-1,88	-2,07	-3,17	-2,00	-0,87
Wemurafenib	-3,77	-3,94	-4,16	-5,34	-5,42	-5,22	-6,31
MD [95% CI] p-value	3,53 (1,03; 6,03) p=0,006	2,82 (0,16; 5,48) p=0,038	2,28 (-0,62; 5,17) p=0,123	3,27 (0,16; 6,38) p=0,039	2,24 (-1,17; 5,66) p=0,198	3,22 (-0,47; 6,91) p=0,087	5,44 (2,12; 8,75) p=0,001
<b>Funkcjonowanie społeczne</b>							
Dabrafenib + trametynib	2,53	2,75	1,86	4,31	4,15	3,75	2,71
Wemurafenib	-7,38	-6,45	-6,62	-7,50	-6,98	-5,98	-7,38

Skala funkcjonalna	Tydz. 8	Tydz. 16	Tydz. 24	Tydz. 32	Tydz. 40	Tydz. 48	Progresja choroby
MD [95% CI] p-value	9,91 (6,25; 13,57) p<0,001	9,20 (5,36; 13,04) p<0,001	8,48 (4,57; 12,40) p<0,001	11,81 (7,84; 15,78) p<0,001	11,12 (7,02; 15,22) p<0,001	9,73 (5,20; 14,26) p<0,001	10,09 (5,58; 14,60) p<0,001

Tab. 5 Zmiany w skali objawów chorobowych kwestionariusza EORTC QLQ-C30 (terapia skojarzona dabrafenibem i trametynibem vs monoterapia wemurafenibem, pogrubiona czcionka oznacza wyniki istotne klinicznie)

Objawy chorobowe	Tydz. 8	Tydz. 16	Tydz. 24	Tydz. 32	Tydz. 40	Tydz. 48	Progresja choroby
<b>Zmęczenie</b>							
Dabrafenib + trametynib	0,52	1,04	2,11	1,10	1,18	0,42	0,63
Wemurafenib	10,37	7,22	6,37	9,15	9,22	9,71	8,90
MD [95% CI] p-value	-9,85 (-13,40; -6,31) p<0,001	-6,18 (-9,81; -2,55) p<0,001	-4,25 (-8,11; -0,40) p=0,030	-8,05 (-12,21; -3,90) p<0,001	-8,05 (-12,33; -3,76) p<0,001	-9,29 (-14,47; -4,11) p<0,001	-8,27 (-12,83; -3,72) p<0,001
<b>Nudności i wymioty</b>							
Dabrafenib + trametynib	0,74	0,36	1,33	-0,46	0,04	-1,77	0,74
Wemurafenib	6,06	2,75	2,95	3,71	2,05	-1,56	4,86
MD [95% CI] p-value	-5,33 (-8,20; -2,45) p<0,001	-2,38 (-5,22; 0,45) p=0,100	-1,62 (-4,46; 1,22) p=0,263	-4,17 (-6,96; -1,38) p=0,003	-2,01 (-4,75; 0,73) p=0,151	-0,21 (-3,01; 2,59) p=0,882	-4,12 (-7,39; -0,86) p=0,013
<b>Ból</b>							
Dabrafenib + trametynib	-9,67	-8,64	-8,32	-7,74	-7,53	-8,34	-6,80
Wemurafenib	3,53	-0,59	0,5	4,59	4,93	3,07	3,77
MD [95% CI] p-value	-13,20 (-16,86; -9,54) p<0,001	-8,05 (-11,78; -4,32) p<0,001	-8,82 (-12,56; -5,07) p<0,001	-12,69 (-16,91; -8,46) p<0,001	-12,46 (-16,69; -8,23) p<0,001	-11,41 (-16,21; -6,61) p<0,001	-10,57 (-15,63; -5,51) p<0,001
<b>Duszności</b>							
Dabrafenib + trametynib	0,13	1,19	-0,78	1,52	1,59	0,58	1,46
Wemurafenib	3,06	0,53	0,99	0,93	2,80	3,25	4,85
MD [95% CI] p-value	-2,94 (-6,11; 0,23) p=0,069	0,65 (-2,63; 3,94) p=0,696	-1,76 (-4,88; 1,35) p=0,266	0,59 (-3,03; 4,22) p=0,748	-1,21 (-5,00; 2,58) p=0,530	-2,68 (-7,22; 1,86) p=0,247	-3,39 (-7,47; 0,69) p=0,103
<b>Bezsenność</b>							
Dabrafenib + trametynib	-8,60	-7,06	-8,41	-7,80	-8,36	-11,70	-8,95
Wemurafenib	2,59	-0,44	-1,16	3,39	3,63	2,80	1,58
MD [95% CI] p-value	-11,19 (-15,24; -7,15) p<0,001	-6,62 (-10,84; -2,41) p=0,002	-7,25 (-11,37; -3,13) p<0,001	-11,19 (-15,96; -6,42) p<0,001	-11,99 (-16,41; -7,57) p<0,001	-13,78 (-18,99; -8,57) p<0,001	-10,53 (-15,19; -5,86) p<0,001

Objawy chorobowe	Tydz. 8	Tydz. 16	Tydz. 24	Tydz. 32	Tydz. 40	Tydz. 48	Progresja choroby
<b>Utrata apetytu</b>							
Dabrafenib + trametynib	-4,34	-3,15	-4,72	-3,92	-2,85	-6,14	-5,49
Wemurafenib	9,92	7,23	6,03	5,00	4,58	1,30	6,41
MD [95% CI] p-value	-14,26 [-18,31; -10,20] p<0,001	-10,38 [-14,81; -5,95] p<0,001	-10,75 [-14,93; -6,57] p<0,002	-8,92 [-13,45; -4,38] p<0,001	-7,43 [-11,93; -2,93] p=0,001	-7,44 [-12,37; -2,52] p=0,003	-11,90 [-16,88; -6,92] p<0,001
<b>Zaparcia</b>							
Dabrafenib + trametynib	0,51	0,70	-1,07	0,58	-1,52	0,22	-2,09
Wemurafenib	-2,95	-3,45	-4,14	-3,74	-5,19	-3,61	-2,63
MD [95% CI] p-value	3,46 [0,48; 6,44] p=0,023	4,15 [0,90; 7,40] p=0,012	3,07 [-0,18; 6,63] p=0,064	4,32 [1,00; 7,64] p=0,011	3,67 [0,21; 7,12] p=0,037	3,84 [-0,28; 7,95] p=0,068	0,54 [-2,92; 4,00] p=0,758
<b>Biegunka</b>							
Dabrafenib + trametynib	3,04	2,03	1,39	0,85	3,49	-0,11	4,89
Wemurafenib	11,86	15,90	17,47	17,04	17,23	16,65	16,12
MD [95% CI] p-value	-8,82 [-12,42; -5,21] p<0,001	-13,87 [-17,89; -9,85] p<0,001	-16,08 [-20,17; -11,98] p<0,001	-16,19 [-20,30; -12,09] p<0,001	-13,74 [-18,66; -8,82] p<0,001	-16,76 [-21,44; -12,08] p<0,001	-11,24 [-16,11; -6,37] p<0,001
<b>Trudności finansowe</b>							
Dabrafenib + trametynib	-1,45	0,52	0,21	-1,35	-2,00	-0,25	-0,51
Wemurafenib	1,67	1,58	0,76	2,19	4,18	3,40	2,49
MD [95% CI] p-value	-3,12 [-6,79; 0,55] p=0,095	-1,06 [-5,01; 2,88] p=0,597	-0,55 [-4,58; 3,48] p=0,789	-3,53 [-7,53; 0,47] p=0,083	-6,18 [-10,56; -1,80] p=0,006	-3,65 [-8,14; 0,84] p=0,11	-2,99 [-7,22; 1,23] p=0,165



W momencie rozpoczęcia analizy (przed podaniem pierwszej dawki leku) wyniki dotyczące jakości życia związanej ze zdrowiem wg skali VAS EQ-5D były podobne w analizowanych grupach i wynosiły 68,3 w grupie terapii skojarzonej oraz 68,8 w grupie wemurafenibu. Również wartości użyteczności były zbliżone w obu grupach i wynosiły 0,751 i 0,715 odpowiednio dla pacjentów z grupy dabrafenibu i trametynibu oraz pacjentów z grupy wemurafenibu.

W przypadku pacjentów leczonych terapią skojarzoną dabrafenibem i trametynibem średnia ocena stanu zdrowia w skali VAS wzrosła we wszystkich analizowanych punktach czasowych. W grupie wemurafenibu stwierdzono natomiast spadek średniej oceny stanu zdrowia w skali VAS (pogorszenie jakości życia). Analogiczne wyniki uzyskano w przypadku zmiany wartości użyteczności: w grupie dabrafenibu i trametynibu stwierdzono wzrost, a w grupie wemurafenibu spadek wartości użyteczności (w tyg. 16 nie stwierdzono zmiany w grupie wemurafenibu). Analiza różnic pomiędzy grupami wykazała, iż wyniki dotyczące jakości życia wg EQ-5D były istotnie statystycznie oraz klinicznie lepsze w grupie terapii skojarzonej w porównaniu z grupą monoterapii wemurafenibem (różnica 6,8 - 11,5 pkt w skali VAS oraz zmiana wartości użyteczności o 0,08 - 0,11, Tab. 6).

Tab. 6 Zmiana wyników kwestionariusza EQ-5D (terapia skojarzona dabrafenibem i trametynibem vs monoterapia wemurafenibem, pogrubiona czcionka oznacza wyniki istotne klinicznie)

Czas	Dabrafenib + trametynib (N=352)		Wemurafenib (N=352)		Różnica (95% CI) p-value
	n	średnia	n	średnia	
<b>Zmiana w skali VAS</b>					
tydz. 8	306	4,99	302	-2,97	<b>7,96 (5,14; 10,79) p&lt;0,001</b>
tydz. 16	286	5,99	232	-2,06	<b>8,05 (5,06; 11,04) p&lt;0,001</b>
tydz. 24	254	4,23	195	-2,61	<b>6,83 (3,82; 9,85) p&lt;0,001</b>
tydz. 32	217	8,68	159	-2,85	<b>11,53 (3,29; 19,76) p=0,006</b>
tydz. 40	179	4,91	117	-2,51	<b>7,41 (3,96; 10,87) p&lt;0,001</b>
tydz. 48	141	6,39	87	-2,69	<b>9,08 (4,96; 13,20) p&lt;0,001</b>
Progresja choroby	118	4,84	156	-5,67	<b>10,51 (6,79; 14,23) p&lt;0,001</b>
<b>Zmiana wartości użyteczności</b>					
tydz. 8	307	0,08	302	-0,01	<b>0,09 (0,06; 0,12) p&lt;0,001</b>
tydz. 16	286	0,08	235	0,00	<b>0,09 (0,05; 0,12) p&lt;0,001</b>
tydz. 24	255	0,07	191	-0,02	<b>0,08 (0,05; 0,12) p&lt;0,001</b>
tydz. 32	218	0,06	157	-0,05	<b>0,10 (0,06; 0,14) p&lt;0,001</b>
tydz. 40	179	0,07	116	-0,04	<b>0,11 (0,07; 0,15) p&lt;0,001</b>
tydz. 48	139	0,07	85	-0,04	<b>0,11 (0,06; 0,15) p&lt;0,001</b>
Progresja choroby	115	0,06	154	-0,05	<b>0,11 (0,06; 0,16) p&lt;0,001</b>

Wyniki dotyczące jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza FACT-M przed rozpoczęciem leczenia były podobne wśród pacjentów z grupy terapii skojarzonej oraz grupy wemurafenibu i wynosiły odpowiednio 53,1 oraz 51,7 pkt. W grupie dabrafenibu i trametynibu odnotowano poprawę jakości życia wg FACT-M we wszystkich analizowanych punktach czasowych, w tym w momencie progresji, natomiast w grupie wemurafenibu stwierdzono spadek jakości życia we wszystkich analizowanych punktach czasowych. Analiza danych wykazała, iż wyniki kwestionariusza FACT-M były istotnie lepsze w grupie pacjentów leczonych terapią skojarzoną w porównaniu z wemurafenibem we wszystkich punktach czasowych (różnice były także istotne klinicznie i wynosiły 2,45 - 3,68 pkt; Tab 7).

**Tab. 7** Zmiana wyników kwestionariusza FACT-M, skala dotycząca czerniaka (terapia skojarzona dabrafenibem i trametynibem vs monoterapia wemurafenibem, pogrubiona czcionka oznacza wyniki istotne klinicznie)

	Dabrafenib + trametynib (N=352)		Wemurafenib (N=352)		Różnica (95% CI) p-value
	n	średnia	n	średnia	
tydz. 8	308	1,61	300	-2,01	<b>3,62 (2,54; 4,71) p&lt;0,001</b>
tydz. 16	289	1,96	234	-0,97	<b>2,93 (1,81; 4,05) p&lt;0,001</b>
tydz. 24	257	1,65	196	-0,81	<b>2,45 (1,32; 3,58) p&lt;0,001</b>
tydz. 32	219	2,10	154	-1,29	<b>3,39 (2,23; 4,55) p&lt;0,001</b>
tydz. 40	180	2,03	115	-0,82	<b>2,85 (1,67; 4,03) p&lt;0,001</b>
tydz. 48	139	1,98	85	-1,02	<b>3,00 (1,52; 4,48) p&lt;0,001</b>
Progresja choroby	119	1,93	157	-1,75	<b>3,68 (2,39; 4,96) p&lt;0,001</b>

Na podstawie wyników kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 z badań COMBI-D<sup>14</sup> i COMBI-V<sup>3</sup> przeprowadzono metaanalizę danych dotyczące zmian jakości życia związanej ze zdrowiem wśród pacjentów leczonych terapią skojarzoną dabrafenibem i trametynibem (dalej oznaczone jako DT) w porównaniu z pacjentami przyjmującym monoterapię dabrafenibem lub wemurafenibem (dalej oznaczone jako D/V). Metaanalizę przeprowadzono dla dwóch punktów czasowych: dla ostatniego dostępnego pomiaru (40 tydz. w badaniu COMBI-D i 48 tydz. w badaniu COMBI-V) oraz w momencie progresji choroby, przy zastosowaniu metody odwróconej wariancji.

Metaanaliza danych z badań COMBI-D i COMBI-V wykazała istotną przewagę terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem nad monoterapiami dabrafenibem lub wemurafenibem pod względem zmian w każdej z domen skali funkcjonalnej kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 dla ostatniego dostępnego pomiaru (Tab 8, Ryc. 4 - Ryc. 8). Większość wyników (z wyjątkiem domeny dotyczące pamięci i koncentracji) była także istotna klinicznie. Metaanaliza danych dotyczących skali funkcjonalnej EORTC-QLQ-C30, uzyskany w momencie progresji choroby wskazała na istotną przewagę terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem nad monoterapiami pod względem zmiany w domenach funkcjonowania fizycznego, pełnienia ról społecznych oraz funkcjonowania emocjonalnego.

Nie wykazano natomiast istotnej różnicy pomiędzy badanymi grupami pod względem zmian w domenach pamięci i koncentracji oraz funkcjonowania społecznego (Tab. 9, Ryc. 9 - Ryc. 13).

Metaanalizie poddano także wyniki dotyczące wyników skali chorobowej kwestionariusza EORT-QLQ-C30. Analiza wyników dla ostatniego dostępnego pomiaru oraz w momencie progresji choroby wykazała istotną statystycznie oraz klinicznie przewagę terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem nad monoterapiami dabrafenibem lub wemurafenibem w domenach dotyczących zmęczenia, bólu i bezsenności (Tab. 10, Tab. 11). Wykresy przeprowadzonych metaanaliz przedstawiono na Ryc. 14 - Ryc. 30.

Część z przeprowadzonych metaanaliz charakteryzowała się dużą heterogenicznością ( $I^2 > 50\%$ ), która mogła wynikać z różnic pomiędzy populacjami w badaniach COMBI-D i COMBI-V, opisanych w analizie klinicznej.<sup>4</sup>

Wyniki przeprowadzonych analiz wskazują, iż stosowane terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem zapewnia klinicznie istotną poprawę wielu aspektów jakości życia związanej ze zdrowiem, w tym ogólnej oceny stanu zdrowia, aspektów dotyczących funkcjonowania pacjenta (funkcjonowanie fizyczne, społeczne i emocjonalne), a także objawów choroby (zmęczenie, ból, bezsenność, utrata apetytu).

**Tab. 8** Zmiany w skali funkcjonalnej kwestionariusza EORTC QLQ-C30 dla ostatniego dostępnego pomiaru (terapia skojarzona dabrafenibem i trametyniem vs monoterapia dabrafenibem/wemurafenibem; pogrubiona czcionka oznacza wyniki istotne klinicznie)

Skala funkcjonalna	COMBI-D (40 tydz.); DT vs D		COMBI-V (48 tydz.); DT vs V		Metaanaliza DT vs D/V
	MD (95% CI) p-value	SE	MD (95% CI) p-value	SE	MD (95% CI) p-value
Funkcjonowanie fizyczne	4,93 (0,70; 9,17)	2,16	8,74 (5,15; 12,32) p<0,001	1,83	<b>7,14 (4,41; 9,88) p&lt;0,001</b>
Pełnienie ról społecznych	5,26 (-1,67; 12,19)	3,54	14,68 (9,35; 20,01) p<0,001	2,72	<b>10,24 (1,03; 19,46) p=0,03 F=78%</b>
Funkcjonowanie emocjonalne	4,23 (-1,34; 9,79)	2,84	6,33 (2,46; 11,0,21) p=0,001	1,98	5,64 (2,46; 8,83) p=0,0005
Pamięć i koncentracja	5,68 (1,12; 10,23)	2,32	3,22 (-0,47; 6,91) p=0,087	1,88	4,20 (1,33; 7,06) p=0,004
Funkcjonowanie społeczne	6,20 (0,07; 12,32)	3,13	9,73 (5,20; 14,26) p<0,001	2,31	<b>8,49 (4,84; 12,13) p&lt;0,001</b>

**Tab. 9** Zmiany w skali funkcjonalnej kwestionariusza EORTC QLQ-C30 w momencie progresji choroby (terapia skojarzona dabrafenibem i trametyniem vs monoterapia dabrafenibem/wemurafenibem; pogrubiona czcionka oznacza wyniki istotne klinicznie)

Skala funkcjonalna	COMBI-D (progresja choroby); DT vs D		COMBI-V (progresja choroby); DT vs V		Metaanaliza DT vs D/V
	MD (95% CI) p-value	SE	MD (95% CI) p-value	SE	MD (95% CI) p-value
Funkcjonowanie fizyczne	3,24 (-0,70; 7,18)	2,01	9,15 (5,71; 12,59) p<0,001	1,76	<b>6,28 (0,49; 12,07) p=0,03 F=80%</b>
Pełnienie ról społecznych	5,40 (-0,84; 11,64)	3,18	13,60 (8,50; 18,71) p<0,001	2,60	<b>9,70 (1,68; 17,73) p=0,02 F=75%</b>
Funkcjonowanie emocjonalne	2,27 (-2,50; 7,04)	2,43	6,32 (2,61; 10,03) p<0,001	1,89	4,79 (1,87; 7,72) p=0,001
Pamięć i koncentracja	-0,29 (-4,26; 3,68)	2,03	5,44 (2,12; 8,75) p=0,001	1,69	2,69 (-2,93; 8,30) p=0,35 F=79%
Funkcjonowanie społeczne	2,33 (-3,01; 7,68)	2,73	10,09 (5,58; 14,60) p<0,001	2,30	6,35 (-1,25; 13,95) p=0,1 F=79%

Tab. 10 Zmiany w skali objawów chorobowych kwestionariusza EORTC QLQ-C30 dla ostatniego dostępnego pomiaru (terapia skojarzona dabrafenibem i trametynibem vs monoterapia dabrafenibem/wemurafenibem; pogrubiona czcionka oznacza wyniki istotne klinicznie)

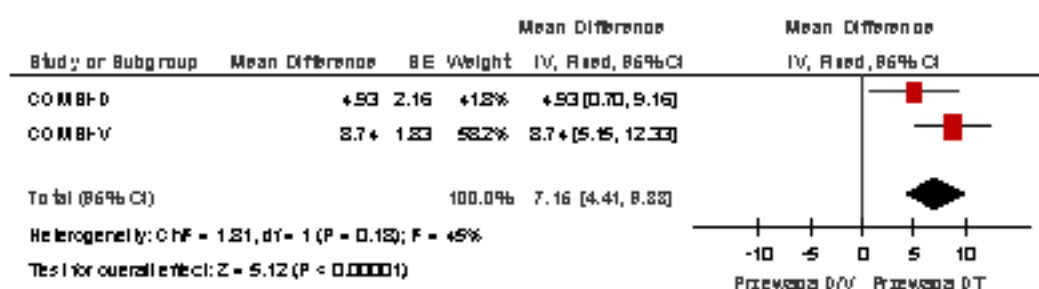
Objawy chorobowe	COMBI-D (40 tydz.); DT vs D		COMBI-V (48 tydz.); DT vs V		Metaanaliza DT vs D/V
	MD (95% CI) p-value	SE	MD (95% CI) p-value	SE	MD (95% CI) p-value
Znęczenie	-4,08 [-10,54; 2,39]	3,3	-9,29 [-14,47; -4,11] p<0,001	2,64	<b>-7,26 [-11,30; -3,22] p=0,0004</b>
Nudności i wymioty	1,85 [-1,92; 3,89]	1,48	-0,21 [-3,01; 2,59] p=0,882	1,43	0,78 [-1,23; 2,80] p=0,45
Ból	-12,57 [-19,39; -5,75]	3,48	-11,41 [-16,21; -6,61] p<0,001	2,45	<b>-11,79 [-15,72; -7,87] p&lt;0,0001</b>
Duszności	-0,36 [-4,52; 3,81]	2,13	-2,68 [-7,22; 1,86] p=0,247	2,32	-1,42 [-4,50; 1,65] p=0,37
Bezsenność	-6,86 [-14,40; 0,67]	3,84	-13,78 [-18,99; -8,57] p<0,001	2,66	<b>-10,87 [-17,57; -4,18] p=0,001</b> F=54%
Utrata apetytu	-0,77 [-7,52; 5,98]	3,44	-7,44 [-12,37; -2,52] p=0,003	2,51	-4,52 [-11,01; 1,97] p=0,17 F=59%
Zaparcia	-2,22 [-7,5; 3,06]	2,69	3,84 [-0,28; 7,95] p=0,068	2,10	1,04 [-4,88; 6,96] p=0,73 F=68%
Biegunka	b.d.	b.d.	-16,76 [-21,44; -12,08] p<0,001	2,39	-
Trudności finansowe	-5,50 [-11,53; 0,52]	3,07	-3,65 [-8,14; 0,84] p=0,11	2,29	-4,31 [-7,91; -0,71] p=0,02

Tab. 11 Zmiany w skali objawów chorobowych kwestionariusza EORTC QLQ-C30 w momencie progresji choroby (terapia skojarzona dabrafenibem i trametynibem vs monoterapia dabrafenibem/wemurafenibem; pogrubiona czcionka oznacza wyniki istotne klinicznie)

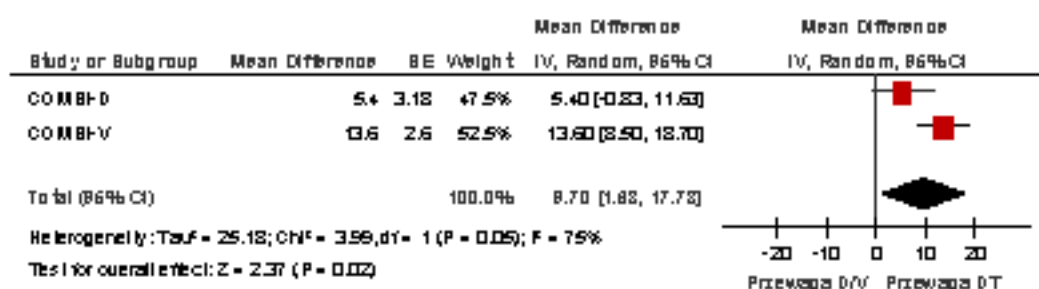
Objawy chorobowe	COMBI-D (progresja choroby); DT vs D		COMBI-V (progresja choroby); DT vs V		Metaanaliza DT vs D/V
	MD (95% CI) p-value	SE	MD (95% CI) p-value	SE	MD (95% CI) p-value
Znęczenie	-3,43 [-8,63; 1,77]	2,65	-8,27 [-12,83; -3,72] p<0,001	2,32	<b>-6,17 [-9,59; -2,75] p=0,0004</b>
Nudności i wymioty	2,17 [-1,22; 5,57]	1,73	-4,12 [-7,39; -0,86] p=0,013	1,67	-0,99 [-7,16; 5,17] p=0,75 I <sup>2</sup> =85%
Ból	-12,09 [-18,25; -5,93]	3,14	-10,57 [-15,63; -5,51] p<0,001	2,58	<b>-11,18 [-15,09; -7,28] p&lt;0,0001</b>
Duszności	0,14 [-4,70; 4,79]	2,42	-3,39 [-7,47; 0,69] p=0,103	2,08	-1,89 [-4,98; 1,20] p=0,23
Bezsenność	-5,74 [-12,08; 0,61]	3,24	-10,53 [-15,19; -5,86] p<0,001	2,38	<b>-8,85 [-12,61; -5,09] p&lt;0,0001</b>

Objawy chorobowe	COMBI-D (progresja choroby): DT vs D		COMBI-V (progresja choroby): DT vs V		Metaanaliza DT vs D/V
	MD (95% CI) p-value	SE	MD (95% CI) p-value	SE	MD (95% CI) p-value
Utrata apetytu	-3,09 [-8,29; 2,10]	2,65	-11,90 [-16,88; -6,92] p<0,001	2,54	-7,53 [-16,16; 1,11] p=0,09 I <sup>2</sup> =83%
Zaparcia	-1,28 [-5,30; 2,74]	2,05	0,54 [-2,92; 4,00] p=0,758	1,77	-0,24 [-2,86; 2,39] p=0,86
Biegunka	1,40 [-2,69; 5,48]	2,08	-11,24 [-16,11; -6,37] p<0,001	2,48	-4,85 [-17,23; 7,54] p=0,44 I <sup>2</sup> =93%
Trudności finansowe	0,71 [-5,15; 6,56]	2,99	-2,99 [-7,22; 1,23] p=0,165	2,16	-1,72 [-5,15; 1,71] p=0,33

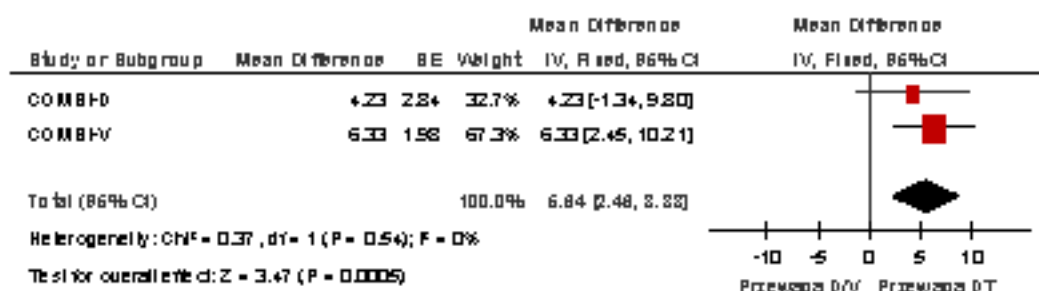
Ryc. 4 Metaanaliza skuteczności terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynybem w porównaniu z monoterapią dabrafenibem/wemurafenibem: skala funkcjonalna EORTC-QLQ-C30 dla ostatniego dostępnego pomiaru – funkcjonowanie fizyczne



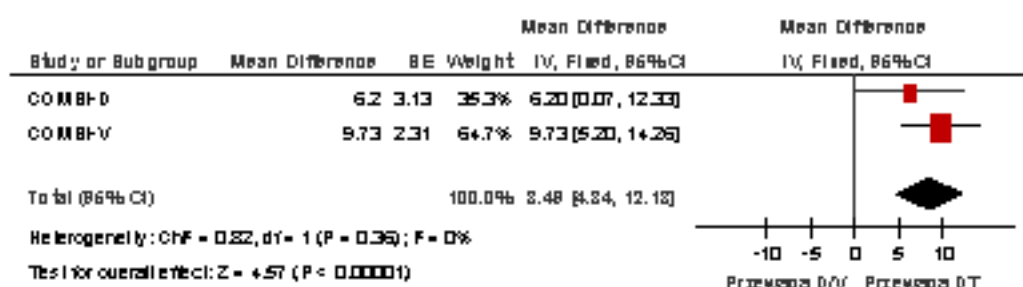
Ryc. 5 Metaanaliza skuteczności terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynybem w porównaniu z monoterapią dabrafenibem/wemurafenibem: skala funkcjonalna EORTC-QLQ-C30 dla ostatniego dostępnego pomiaru – pełnienie ról społecznych



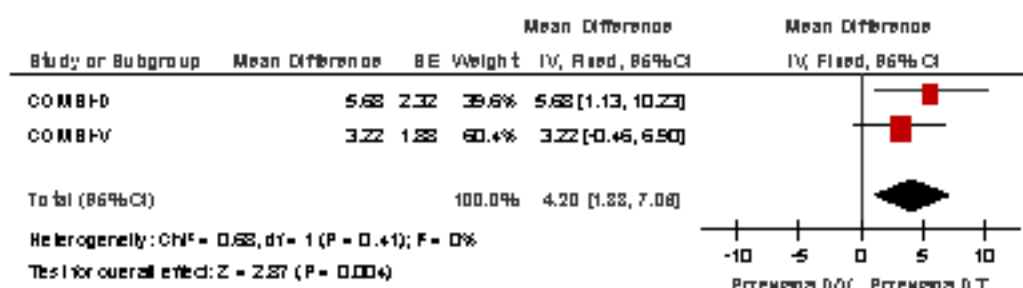
Ryc. 6 Metaanaliza skuteczności terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynybem w porównaniu z monoterapią dabrafenibem/wemurafenibem: skala funkcjonalna EORTC-QLQ-C30 dla ostatniego dostępnego pomiaru – funkcjonowanie emocjonalne



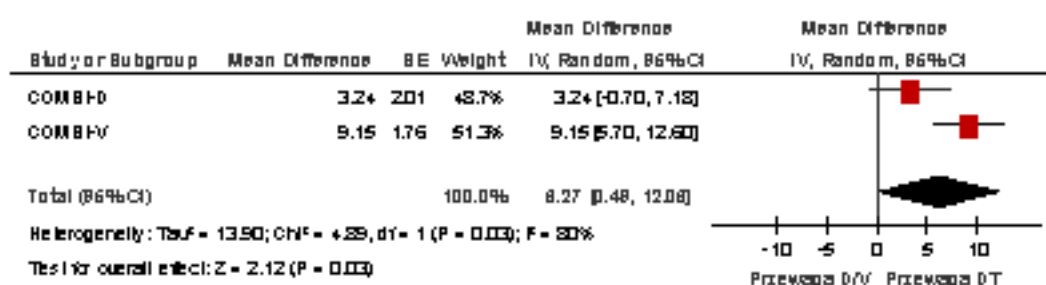
**Ryc. 7** Metaanaliza skuteczności terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynybem w porównaniu z monoterapią dabrafenibem/wemurafenibem: skala funkcjonalna EORTC-QLQ-C30 dla ostatniego dostępnego pomiaru – funkcjonowanie społeczne



**Ryc. 8** Metaanaliza skuteczności terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynybem w porównaniu z monoterapią dabrafenibem/wemurafenibem: skala funkcjonalna EORTC-QLQ-C30 dla ostatniego dostępnego pomiaru – pamięć i koncentracja

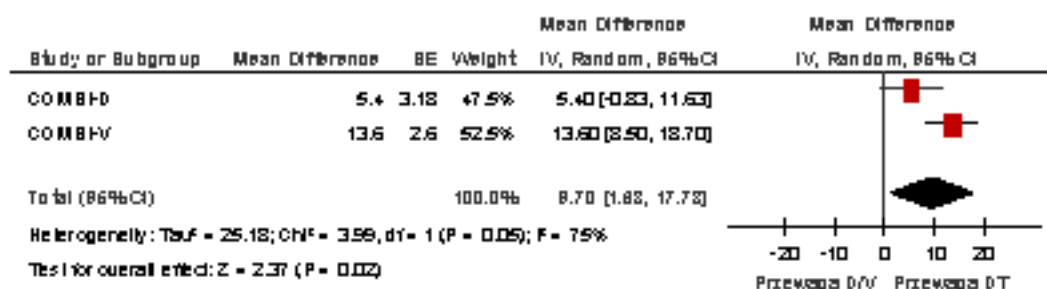


**Ryc. 9** Metaanaliza skuteczności terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynybem w porównaniu z monoterapią dabrafenibem/wemurafenibem: skala funkcjonalna EORTC-QLQ-C30 w momencie progresji choroby – funkcjonowanie fizyczne

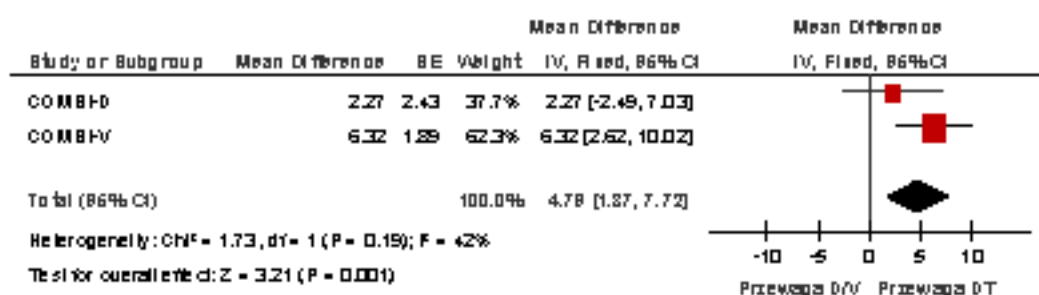




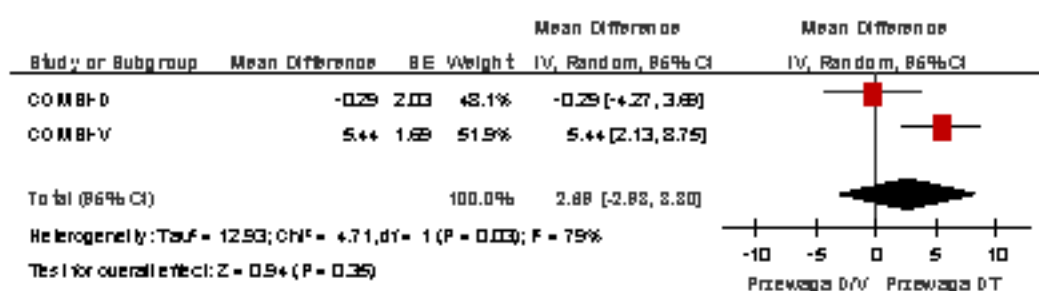
Ryc. 10 Metaanaliza skuteczności terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynybem w porównaniu z monoterapią dabrafenibem/wemurafenibem: skala funkcjonalna EORTC-QLQ-C30 w momencie progresji choroby – pebnienie ról społecznych



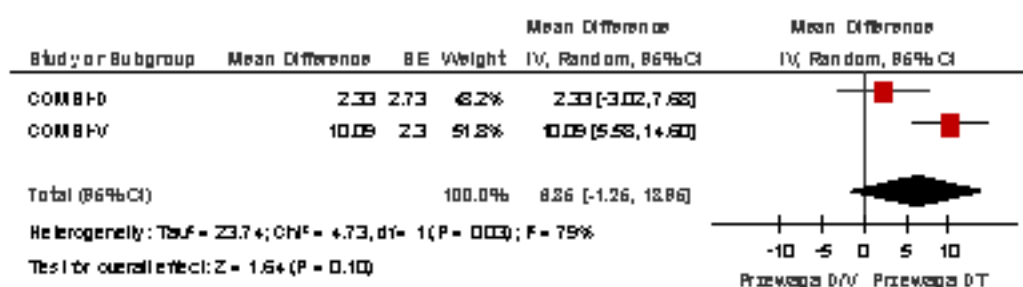
Ryc. 11 Metaanaliza skuteczności terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynybem w porównaniu z monoterapią dabrafenibem/wemurafenibem: skala funkcjonalna EORTC-QLQ-C30 w momencie progresji choroby – funkcjonowanie emocjonalne



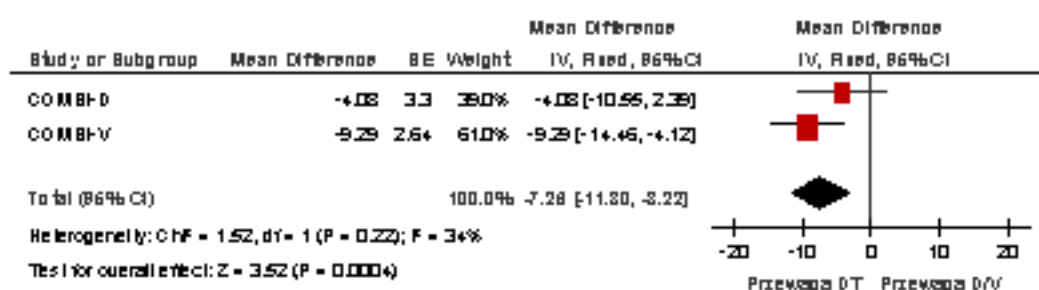
Ryc. 12 Metaanaliza skuteczności terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynybem w porównaniu z monoterapią dabrafenibem/wemurafenibem: skala funkcjonalna EORTC-QLQ-C30 w momencie progresji choroby – pamięć i koncentracja



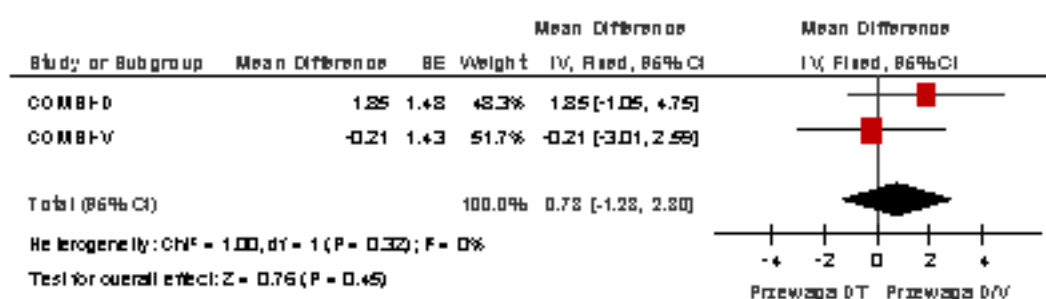
**Ryc. 13** Metaanaliza skuteczności terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynybim w porównaniu z monoterapią dabrafenibem/wemurafenibem: skala funkcjonalna EORTC-QLQ-C30 w momencie progresji choroby – funkcjonowanie społeczne



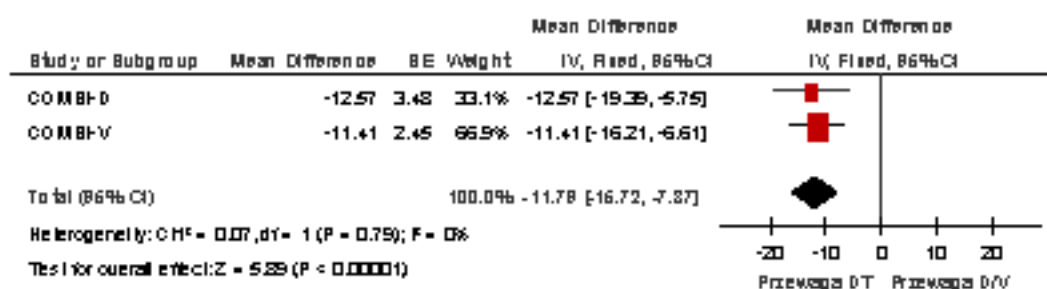
**Ryc. 14** Metaanaliza skuteczności terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynybim w porównaniu z monoterapią dabrafenibem/wemurafenibem: skala objawów choroby EORTC-QLQ-C30 dla ostatniego dostępnego pomiaru – zmęczenie



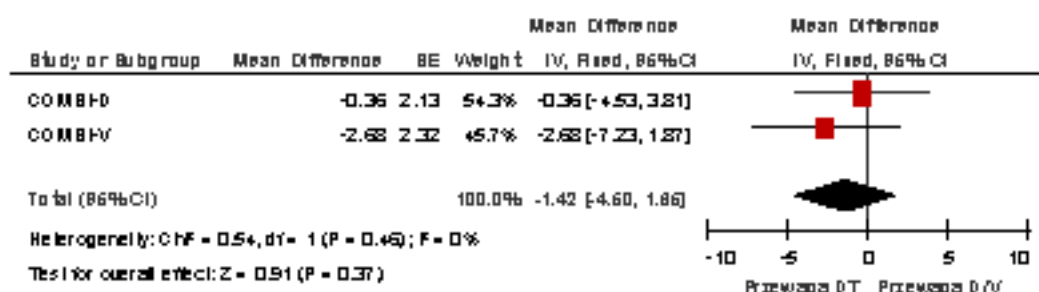
**Ryc. 15** Metaanaliza skuteczności terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynybim w porównaniu z monoterapią dabrafenibem/wemurafenibem: skala objawów choroby EORTC-QLQ-C30 dla ostatniego dostępnego pomiaru – nudności i wymioty



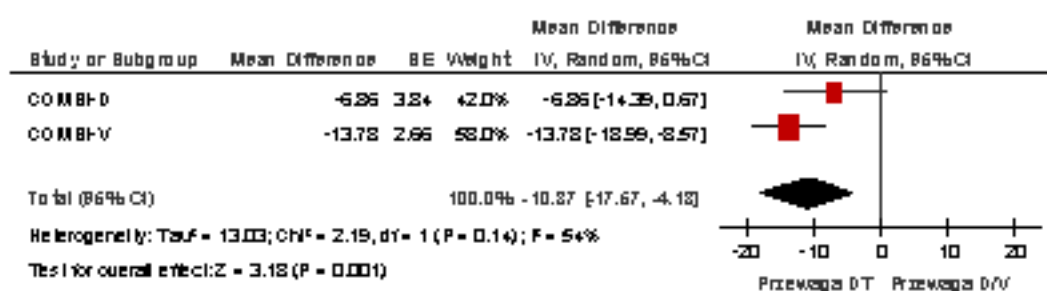
Ryc. 16 Metaanaliza skuteczności terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynybem w porównaniu z monoterapią dabrafenibem/wemurafenibem: skala objawów choroby EORTC-QLQ-C30 dla ostatniego dostępnego pomiaru – ból



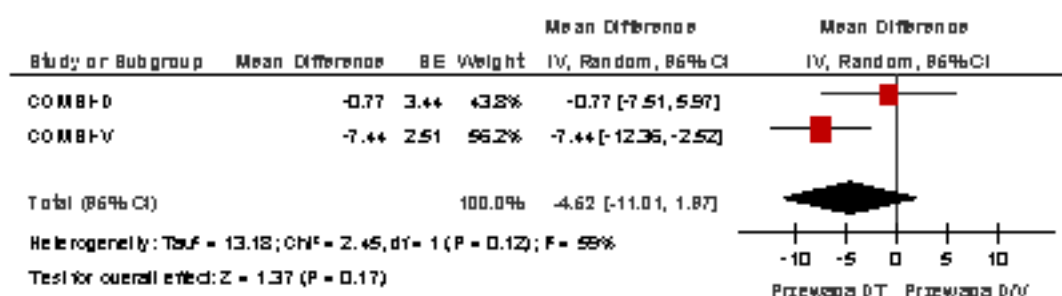
Ryc. 17 Metaanaliza skuteczności terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynybem w porównaniu z monoterapią dabrafenibem/wemurafenibem: skala objawów choroby EORTC-QLQ-C30 dla ostatniego dostępnego pomiaru – duszności



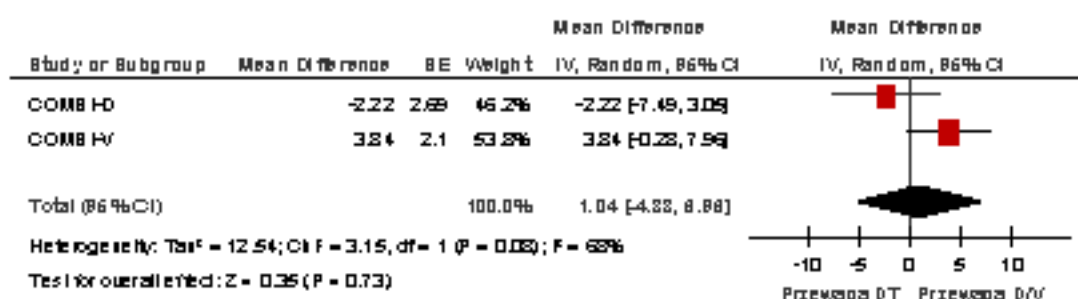
Ryc. 18 Metaanaliza skuteczności terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynybem w porównaniu z monoterapią dabrafenibem/wemurafenibem: skala objawów choroby EORTC-QLQ-C30 dla ostatniego dostępnego pomiaru – bezsenność



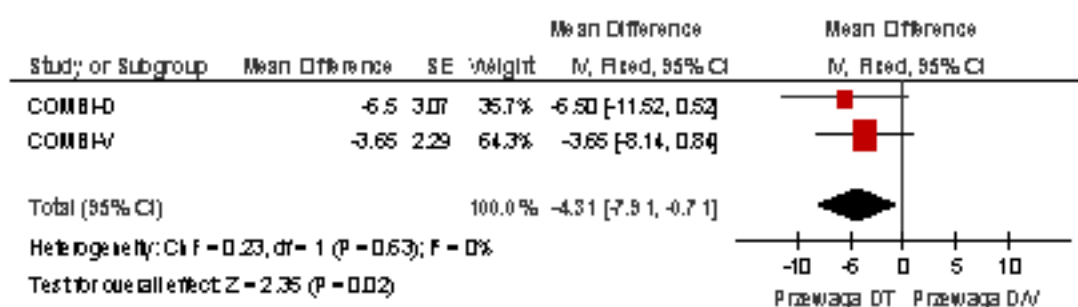
**Ryc. 19** Metaanaliza skuteczności terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z monoterapią dabrafenibem/wemurafenibem: skala objawów choroby EORTC-QLQ-C30 dla ostatniego dostępnego pomiaru – utrata apetytu



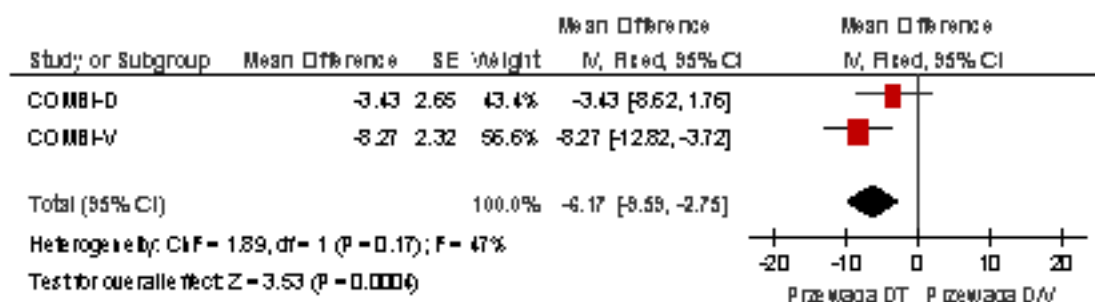
**Ryc. 20** Metaanaliza skuteczności terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z monoterapią dabrafenibem/wemurafenibem: skala objawów choroby EORTC-QLQ-C30 dla ostatniego dostępnego pomiaru – zaparcia



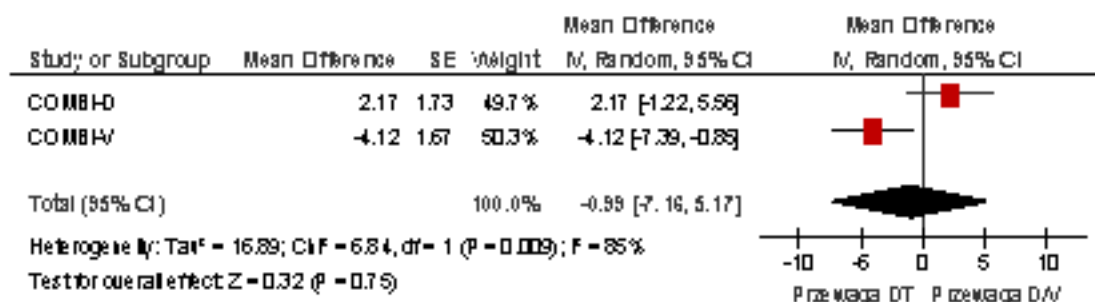
**Ryc. 21** Metaanaliza skuteczności terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z monoterapią dabrafenibem/wemurafenibem: skala objawów choroby EORTC-QLQ-C30 dla ostatniego dostępnego pomiaru – trudności finansowe



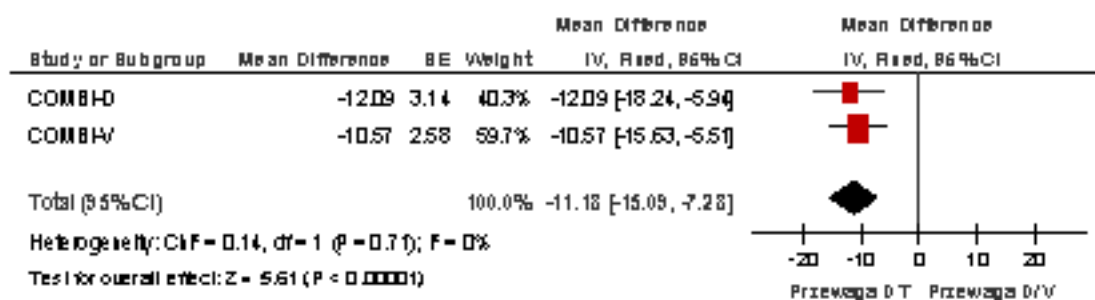
Ryc. 22 Metaanaliza skuteczności terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynybem w porównaniu z monoterapią dabrafenibem/wemurafenibem: skala objawów choroby EORTC-QLQ-C30 w momencie progresji choroby – zmęczenie



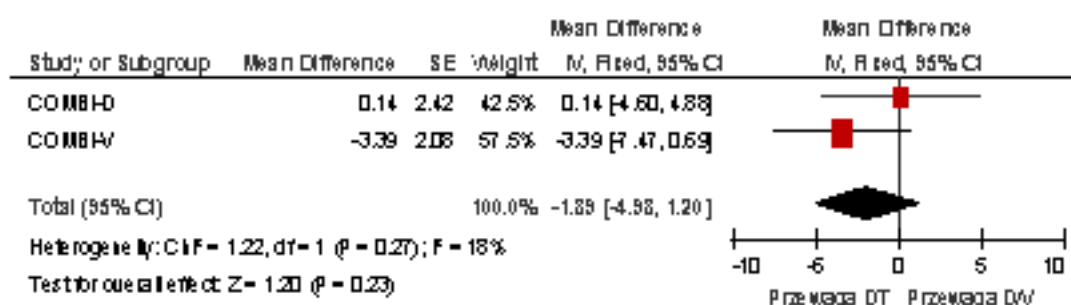
Ryc. 23 Metaanaliza skuteczności terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynybem w porównaniu z monoterapią dabrafenibem/wemurafenibem: skala objawów choroby EORTC-QLQ-C30 w momencie progresji choroby – nudności i wymioty



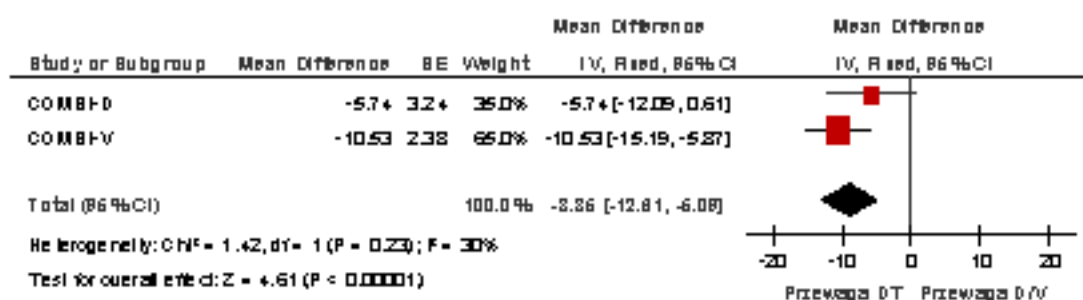
Ryc. 24 Metaanaliza skuteczności terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynybem w porównaniu z monoterapią dabrafenibem/wemurafenibem: skala objawów choroby EORTC-QLQ-C30 w momencie progresji choroby – ból



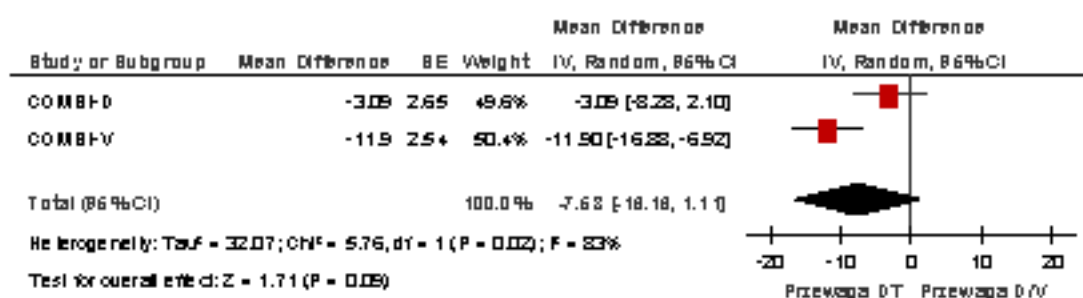
**Ryc. 25** Metaanaliza skuteczności terapii skojarzonej dabrafenibem i trametyniem w porównaniu z monoterapią dabrafenibem/wemurafenibem: skala objawów choroby EORTC-QLQ-C30 w momencie progresji choroby – duszności



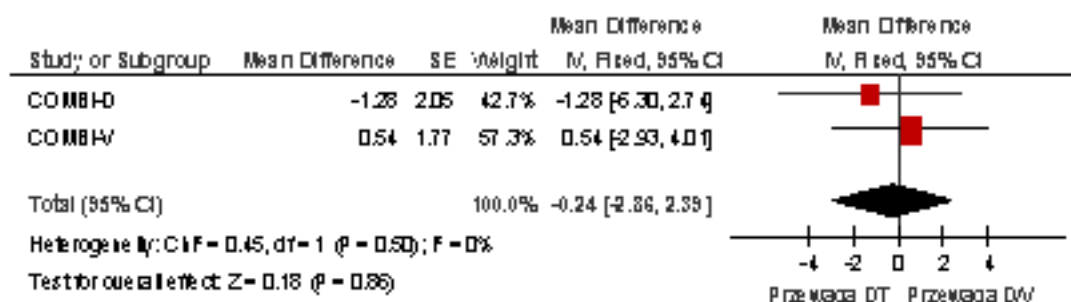
**Ryc. 26** Metaanaliza skuteczności terapii skojarzonej dabrafenibem i trametyniem w porównaniu z monoterapią dabrafenibem/wemurafenibem: skala objawów choroby EORTC-QLQ-C30 w momencie progresji choroby – bezsenność



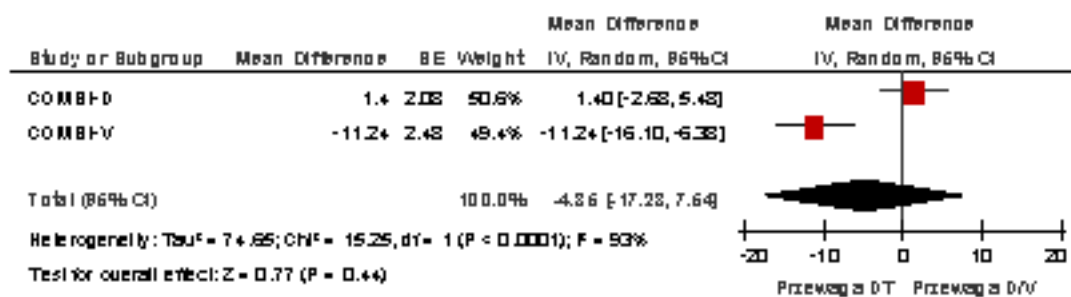
**Ryc. 27** Metaanaliza skuteczności terapii skojarzonej dabrafenibem i trametyniem w porównaniu z monoterapią dabrafenibem/wemurafenibem: skala objawów choroby EORTC-QLQ-C30 w momencie progresji choroby – utrata apetytu



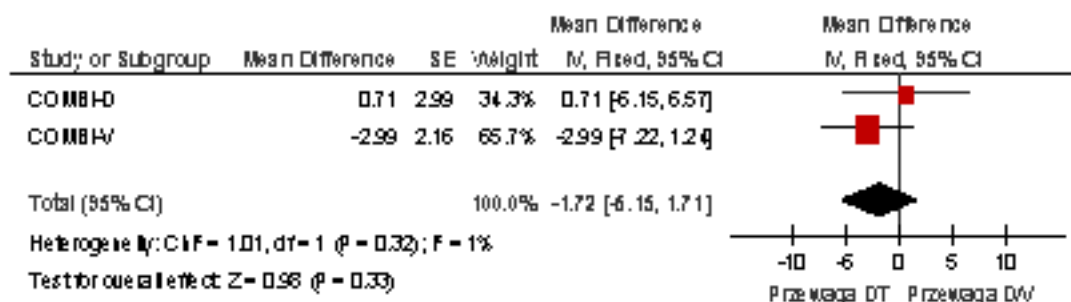
Ryc. 28 Metaanaliza skuteczności terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynybem w porównaniu z monoterapią dabrafenibem/wemurafenibem: skala objawów choroby EORTC-QLQ-C30 w momencie progresji choroby – zaparcia



Ryc. 29 Metaanaliza skuteczności terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynybem w porównaniu z monoterapią dabrafenibem/wemurafenibem: skala objawów choroby EORTC-QLQ-C30 w momencie progresji choroby – biegunka



Ryc. 30 Metaanaliza skuteczności terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynybem w porównaniu z monoterapią dabrafenibem/wemurafenibem: skala objawów choroby EORTC-QLQ-C30 w momencie progresji choroby – trudności finansowe



## Uwaga 2c

2. Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera wskazania wszystkich badań spełniających kryteria włączenia (§ 4. ust. 3 pkt 2 Rozporządzenia). Wyjaśnienie: do przeglądu nie zostały włączone następujące publikacje:
  - c. Daud, A. 2015, *Updated overall survival (OS) results for BRF1 13220, a phase I-II study of dabrafenib alone versus combined dabrafenib and trametinib in patients with BRAF V600 metastatic melanoma (MM)*. *Journal of Clinical Oncology*

W publikacji Daud 2015<sup>9</sup> przedstawiono zaktualizowane wyniki dotyczące przeżycia całkowitego z fazy przedłużonej badania Flaherty 2012<sup>15,16</sup>. Do analizy klinicznej włączono jedynie wyniki dotyczące części C badania (faza randomizowana), a nie włączono wyników z fazy B (badanie kliniczne I fazy, brak randomizacji).

Mediana czasu obserwacji w momencie analizy wynosiła 34 miesiące. W grupie pacjentów leczonych terapią skojarzoną dabrafenibem i trametynibem mediana przeżycia całkowitego wynosiła 25 miesięcy (95% CI: 17,5; NR), a w grupie monoterapii dabrafenibem 20,2 miesiąca (95% CI: 14,5; 27,1). Nie stwierdzono istotnej różnicy w ryzyku zgonu pomiędzy badanymi grupami pacjentów (HR=0,79; 95% CI: 0,49; 1,27; p=0,3341; Tab. 12). Współczynnik przeżycia całkowitego po 12 miesiącach wynosił 80% w grupie terapii skojarzonej oraz 70% w grupie dabrafenibu, natomiast po 24 miesiącach odpowiednio 51% i 44%. Należy wziąć jednak pod uwagę, iż wartości OS w grupie monoterapii dabrafenibem była zaburzona przez zmianę terapii części pacjentów i przejście do grupy terapii skojarzonej. W momencie tej analizy 45 pacjentów (83%) przeszło na terapię dabrafenibem i trametynibem. W grupie terapii skojarzonej 16 pacjentów (30%) kontynuowało leczenie pomimo progresji choroby.

Terapie stosowane po zakończeniu leczenia w obu grupach były podobne: 39 (24%) pacjentów otrzymywało ipilimumab, 17 (10%) terapię anty-PD-1/PD-L, a 21 (13%) pacjentów otrzymywało wemurafenib.

**Tab. 12** Porównanie skuteczności terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem z dabrafenibem: przeżycie całkowite (OS)

Badanie	Dabrafenib + trametynib			Mediana OS, m-ce (95%CI)	Dabrafenib			Mediana OS, m-ce (95%CI)	p	HR (95%CI) p
	n	N	%		n	N	%			
Daud 2015*	32	54	59%	25,0 (17,5; NR)	36	54	67%	20,2 (14,5; 27,1)	0,55	0,79 (0,49; 1,27) p=0,3341

\*abstrakt konferencyjny z wynikami fazy przedłużonej badania Flaherty 2012

NR – nie osiągnięto



### Uwaga 3

3. Analiza kliniczna nie zawiera informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem w charakterystyce badań włączonych do przeglądu (§ 4. ust 3 pkt 5 lit. g Rozporządzenia). Wyjaśnienia: w AKL nie podano liczby lub odsetka osób wykluczonych z każdego badania włączonego do przeglądu albo informacji o braku takich osób, albo o braku informacji na ten temat w publikacji

### Komentarz

Liczba oraz odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania został przedstawiony w rozdziale 4.2.1 Analizy Klinicznej, dotyczącym metodologii badań włączonych do przeglądu systematycznego, w Tab 5

Szczegółowy opis liczby i odsetka pacjentów, którzy nie ukończyli badania wraz z powodami wycofania z badania przedstawiono poniżej (dane pochodzą z załączników do badań)

**Tab. 13** Liczba i odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania wraz z powodem wycofania z badania

Badanie	Liczba i odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania wraz z powodem wycofania z badania
COMBI-D	17 (8%) z grupy dabrafenibu i trametynibu 11 (5,2%) - wycofanie zgody na udział w badaniu 2 (0,9%) - decyzja badacza 4 (1,9%) - utrata z obserwacji
	10 (5%) z grupy dabrafenibu 5 (2,4%) - wycofanie zgody na udział w badaniu 2 (0,9%) - decyzja badacza 3 (1,4%) - utrata z obserwacji
COMBI-V	16 (4,5%) z grupy dabrafenibu i trametynibu 4 (1,1%) - utrata z obserwacji 2 (0,6%) - decyzja badacza 10 (2,8%) - wycofanie zgody na udział w badaniu
	28 (8%) z grupy wemurafenibu 9 (2,6%) - utrata z obserwacji 1 (0,3%) - decyzja badacza 18 (5,1%) - wycofanie zgody na udział w badaniu
Flaherty 2012	36 (14,6%) z części A, B i C badania* 27 (10,9%) - decyzja badacza 9 (3,6%) - wycofanie zgody na udział w badaniu
*Brak informacji o liczbie pacjentów, którzy nie ukończyli część C badania, informacji podane łącząc dla części A, B i C	

### Uwaga 4

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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





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



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





## Uwaga 6a

6. Analiza wrażliwości nie zawiera okrašania oraz uzasadnienia zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5 Rozporządzenia (§ 5. ust. 9 pkt 1 i 2 Rozporządzenia), a także nie zawiera oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 1-4 Rozporządzenia, uzyskanych przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (§ 5. ust. 9 pkt 3 Rozporządzenia). Wyjaśnienia:
- w przedstawionej analizie podstawowej oraz wrażliwości długość horyzontu czasowego przyjęto arbitralnie, nie testowano natomiast horyzontu czasowego równego długości badań klinicznych;

## Komentarz

Analizę podstawową wykonano w 5-letnim horyzoncie czasowym z uwagi na niepewność wyników dotyczących przeżycia całkowitego w dalszym horyzoncie. Większość kosztów terapii występuje w pierwszych 5 latach. Ponadto krótszy horyzont czasowy jest założeniem konserwatywnym biorąc pod uwagę brak naliczania inkrementalnego QALY wynikającego ze zwiększenia przeżycia całkowitego przez terapię skojarzoną w okresie po 5 latach od rozpoczęcia terapii.

W analizie wrażliwości dodatkowo przetestowano następujące założenia:

- horyzont analizy równy 15 lat: horyzont ten pełni rolę horyzontu dożywotniego, a jego długość oszacowano na podstawie analizy krzywej przeżycia (OS) w modelu; przyjęto założenie, że horyzont dożywotni to taki horyzont, dla którego wymiera 98-99% populacji;
- horyzont analizy równy 20 lat: maksymalny możliwy do ustawienia horyzont w modelu;
- horyzont analizy równy 3 lata: horyzont analizy zbliżony do czasu trwania badań klinicznych;

### Horyzont analizy: 15 lat

Tab. 20 Wyniki scenariusza analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS: horyzont 15 letni.

	Dabrafenib+ trametynib	Wemurafenib	Dabrafenib	Różnica między terapią skojarzoną a	
				Wemurafenibem	Dabrafenibem
Perspektywa NFZ					

Perspektywa wspólna					

Tabela 21 Wyniki scenariusza analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS: horyzont 15 letni.

	Dabrafenib+ trametynib	Wemurafenib	Dabrafenib	Różnica między terapią skojarzoną a	
				Wemurafenibem	Dabrafenibem
Perspektywa NFZ					
Perspektywa wspólna					

### Horyzont analizy: 20 lat

Tabela 22 Wyniki scenariusza analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS: horyzont 20 letni.

	Dabrafenib+ trametynib	Wemurafenib	Dabrafenib	Różnica między terapią skojarzoną a	
				Wemurafenibem	Dabrafenibem
Perspektywa NFZ					
Perspektywa wspólna					

Tabela 23 Wyniki scenariusza analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS: horyzont 20 letni.

	Dabrafenib+ trametynib	Wemurafenib	Dabrafenib	Różnica między terapią skojarzoną a	
				Wemurafenibem	Dabrafenibem

	Dabrafenib + trametynyb	Wemurafenib	Dabrafenib	Różnica między terapią skojarzoną a	
				Wemurafenibem	Dabrafenibem
Perspektywa NFZ					
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■				■	■
Perspektywa wspólna					
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■				■	■

Horyzont analizy: 3 lata

Tah. 24 Wyniki scenariusza analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS: horyzont 3 letni.

	Dabrafenib + trametynyb	Wemurafenib	Dabrafenib	Różnica między terapią skojarzoną a	
				Wemurafenibem	Dabrafenibem
Perspektywa NFZ					
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■				■	■
Perspektywa wspólna					
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■				■	■

Tah. 25 Wyniki scenariusza analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS: horyzont 3 letni.

	Dabrafenib + trametynyb	Wemurafenib	Dabrafenib	Różnica między terapią skojarzoną a	
				Wemurafenibem	Dabrafenibem
Perspektywa NFZ					
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■				■	■
Perspektywa wspólna					
■	■	■	■	■	■





### Uwaga 6b

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## Uwaga 7

7. *Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1-4 nie zostały dokonane w horyzontie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej (§ 5. ust. 11 Rozporządzenia). Wyjaśnienie: W przedstawionej AE przyjęty horyzont czasowy nie jest dożywotni zgodnie z obowiązującymi wytycznymi dotyczącym przeprowadzania analiz ekonomicznych.*

## Komentarz

Oszacowanie dla horyzontu dożywotniego (przyjęto horyzont równy 15 lat) opisano w odpowiedzi na uwagę 6a.



















### Uwaga 9a

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



## Uwaga 9b i 9c

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

---

\* Opinia ekspertów klinicznych udzielona na spotkaniu poświęconym terapii skojarzonej z organizowanym przez wnioskodawcę w dniu 4 września 2015 roku. Eksperci, którzy wzięli udział w spotkaniu: prof. dr hab. n. med. Piotr Rutkowski (Centrum Onkologii - Instytutu im. Marii Skłodowskiej - Curie w Warszawie), Dr n. med. Ewa Kalinka-Warchoła (Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. M. Kopernika w Łodzi), prof. dr hab. n. med. Piotr Wysocki (Wielkopolskie Centrum Onkologii).

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## Uwaga 10

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

### Uwaga dodatkowa 1

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## Uwaga dodatkowa 2

[Redacted text block]

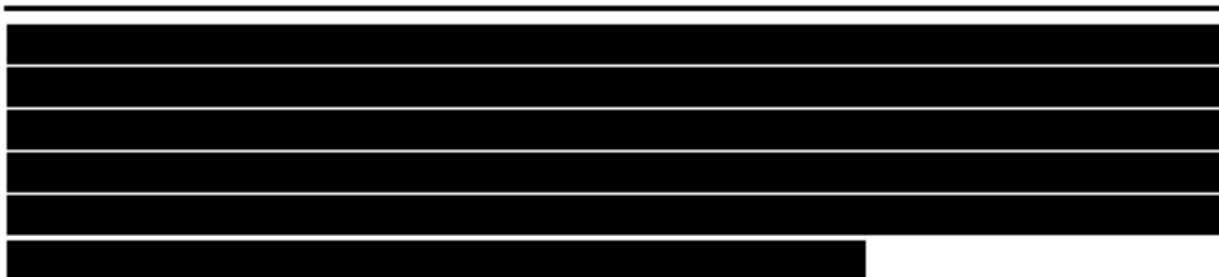
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



## Rekomendacja NICE





22 czerwca 2016 r. brytyjska agencja NICE (ang. *National Institute for Health and Care Excellence*) opublikowała pozytywną rekomendację dla terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w leczeniu dorosłych z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem z mutacją BRAF V600, pod warunkiem zapewnienia przez producenta ceny leków uzgodnionej w ramach PAS (ang. *patient access scheme*).<sup>20</sup>

Wykazano, iż stosowanie terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem u pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem z mutacją BRAF V600 wiąże się z istotną poprawą skuteczności leczenia bez zwiększenia częstości występowania zdarzeń niepożądanych. Leczenie terapią skojarzoną zmniejsza częstość występowania objawów skórnych związanych ze stosowaniem inhibitorów BRAF. W związku z powyższym terapia dabrafenibem i trametynibem może być uznana za innowacyjną.

Zgodnie z opinią ekspertów NICE wykazano, iż terapia skojarzona trametynibem i dabrafenibem charakteryzuje się większą efektywnością kliniczną w porównaniu z monoterapią inhibitorami BRAF (dabrafenib lub wemurafenib). Biorąc pod uwagę obliczenia wykonane przez analityków NICE stwierdzono, iż terapia skojarzona dabrafenibem i trametynibem jest kosztowo-efektywna.

Stwierdzono, iż dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem spełnia obecnie kryteria leku stosowanego u schyłku życia, oferującego poprawę przeżycia całkowitego. Wskazano na niezaspokojone potrzeby pacjentów i duże znaczenie dostępności nowej terapii skojarzonej, która opóźnia progresję choroby oraz poprawia jakość życia pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem z mutacją BRAF V600.

## Spis tabel

Tab. 1 Powód odrzucenia badania wtórnego .....	6
Tab. 2 Powody włączenia/odrzucenia publikacji wymienionych w Uwadze 2. do przeglądu systematycznego .....	8
Tab. 3 Udział pacjentów, dla których dostępne były wyniki poszczególnych kwestionariuszy dotyczących jakości życia .....	11
Tab. 4 Zmiany w skali funkcjonalnej kwestionariusza EORTC QLQ-C30 (terapia skojarzona dabrafenibem i trametynibem vs monoterapia wemurafenibem; pogrubiona czcionka oznacza wyniki istotne klinicznie) .....	14
Tab. 5 Zmiany w skali objawów chorobowych kwestionariusza EORTC QLQ-C30 (terapia skojarzona dabrafenibem i trametynibem vs monoterapia wemurafenibem, pogrubiona czcionka oznacza wyniki istotne klinicznie) .....	15
Tab. 6 Zmiana wyników kwestionariusza EQ-5D (terapia skojarzona dabrafenibem i trametynibem vs monoterapia wemurafenibem, pogrubiona czcionka oznacza wyniki istotne klinicznie) .....	17
Tab. 7 Zmiana wyników kwestionariusza FACT-M, skala dotycząca czerniaka (terapia skojarzona dabrafenibem i trametynibem vs monoterapia wemurafenibem, pogrubiona czcionka oznacza wyniki istotne klinicznie) .....	18
Tab. 8 Zmiany w skali funkcjonalnej kwestionariusza EORTC QLQ-C30 dla ostatniego dostępnego pomiaru (terapia skojarzona dabrafenibem i trametynibem vs monoterapia dabrafenibem/wemurafenibem; pogrubiona czcionka oznacza wyniki istotne klinicznie) .....	20
Tab. 9 Zmiany w skali funkcjonalnej kwestionariusza EORTC QLQ-C30 w momencie progresji choroby (terapia skojarzona dabrafenibem i trametynibem vs monoterapia dabrafenibem/wemurafenibem; pogrubiona czcionka oznacza wyniki istotne klinicznie) .....	20
Tab. 10 Zmiany w skali objawów chorobowych kwestionariusza EORTC QLQ-C30 dla ostatniego dostępnego pomiaru (terapia skojarzona dabrafenibem i trametynibem vs monoterapia dabrafenibem/wemurafenibem; pogrubiona czcionka oznacza wyniki istotne klinicznie) .....	21
Tab. 11 Zmiany w skali objawów chorobowych kwestionariusza EORTC QLQ-C30 w momencie progresji choroby (terapia skojarzona dabrafenibem i trametynibem vs monoterapia dabrafenibem/wemurafenibem; pogrubiona czcionka oznacza wyniki istotne klinicznie) .....	21
Tab. 12 Porównanie skuteczności terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem z dabrafenibem: przeżycie całkowite (OS) .....	32
Tab. 13 Liczba i odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania wraz z powodem wycofania z badania .....	33
 .....	34
 .....	35
 .....	36
 .....	38



---

[REDACTED]	40
[REDACTED]	40
Tab. 20 Wyniki scenariusza analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS: horyzont 15 letni	41
Tab. 21 Wyniki scenariusza analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS: horyzont 15 letni	42
Tab. 22 Wyniki scenariusza analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS: horyzont 20 letni	42
Tab. 23 Wyniki scenariusza analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS: horyzont 20 letni	42
Tab. 24 Wyniki scenariusza analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS: horyzont 3 letni	43
Tab. 25 Wyniki scenariusza analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS: horyzont 3 letni	43
Tab. [REDACTED]	44
[REDACTED]	44
[REDACTED]	45
[REDACTED]	45
[REDACTED]	48
[REDACTED]	49
[REDACTED]	49
[REDACTED]	50
[REDACTED]	50
[REDACTED]	51
[REDACTED]	51
[REDACTED]	52
[REDACTED]	52
[REDACTED]	53
[REDACTED]	53
[REDACTED]	54
[REDACTED]	54
[REDACTED]	55
[REDACTED]	55
[REDACTED]	57

---

[REDACTED]

## Spis rycin

Ryc. 1 Wyniki kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 w tygodniu 0 (przed podaniem pierwszej dawki leku) w grupie pacjentów leczonych terapią skojarzoną dabrafenibem i trametynybem oraz pacjentów leczonych wemurafenibem.....	10
Ryc. 2 Zmiana ogólnej oceny stanu zdrowia wg kwestionariusza EORTC QLQ-C30 w grupie pacjentów leczonych terapią skojarzoną dabrafenibem i trametynybem oraz pacjentów leczonych wemurafenibem .....	12
Ryc. 3 Zmiana wyników w domenie bólu kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 w grupie pacjentów leczonych terapią skojarzoną dabrafenibem i trametynybem oraz pacjentów leczonych wemurafenibem .....	13
Ryc. 4 Metaanaliza skuteczności terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynybem w porównaniu z monoterapią dabrafenibem/wemurafenibem: skala funkcjonalna EORTC-QLQ-C30 dla ostatniego dostępnego pomiaru – funkcjonowanie fizyczne.....	23
Ryc. 5 Metaanaliza skuteczności terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynybem w porównaniu z monoterapią dabrafenibem/wemurafenibem: skala funkcjonalna EORTC-QLQ-C30 dla ostatniego dostępnego pomiaru – pełnienie ról społecznych.....	23
Ryc. 6 Metaanaliza skuteczności terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynybem w porównaniu z monoterapią dabrafenibem/wemurafenibem: skala funkcjonalna EORTC-QLQ-C30 dla ostatniego dostępnego pomiaru – funkcjonowanie emocjonalne.....	23
Ryc. 7 Metaanaliza skuteczności terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynybem w porównaniu z monoterapią dabrafenibem/wemurafenibem: skala funkcjonalna EORTC-QLQ-C30 dla ostatniego dostępnego pomiaru – funkcjonowanie społeczne.....	24
Ryc. 8 Metaanaliza skuteczności terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynybem w porównaniu z monoterapią dabrafenibem/wemurafenibem: skala funkcjonalna EORTC-QLQ-C30 dla ostatniego dostępnego pomiaru – pamięć i koncentracja.....	24
Ryc. 9 Metaanaliza skuteczności terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynybem w porównaniu z monoterapią dabrafenibem/wemurafenibem: skala funkcjonalna EORTC-QLQ-C30 w momencie progresji choroby – funkcjonowanie fizyczne .....	24
Ryc. 10 Metaanaliza skuteczności terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynybem w porównaniu z monoterapią dabrafenibem/wemurafenibem: skala funkcjonalna EORTC-QLQ-C30 w momencie progresji choroby – pełnienie ról społecznych.....	25
Ryc. 11 Metaanaliza skuteczności terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynybem w porównaniu z monoterapią dabrafenibem/wemurafenibem: skala funkcjonalna EORTC-QLQ-C30 w momencie progresji choroby – funkcjonowanie emocjonalne.....	25
Ryc. 12 Metaanaliza skuteczności terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynybem w porównaniu z monoterapią dabrafenibem/wemurafenibem: skala funkcjonalna EORTC-QLQ-C30 w momencie progresji choroby – pamięć i koncentracja .....	25
Ryc. 13 Metaanaliza skuteczności terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynybem w porównaniu z monoterapią dabrafenibem/wemurafenibem: skala funkcjonalna EORTC-QLQ-C30 w momencie progresji choroby – funkcjonowanie społeczne.....	26
Ryc. 14 Metaanaliza skuteczności terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynybem w porównaniu z monoterapią dabrafenibem/wemurafenibem: skala objawów choroby EORTC-QLQ-C30 dla ostatniego dostępnego pomiaru – zmęczenie.....	26
Ryc. 15 Metaanaliza skuteczności terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynybem w porównaniu z monoterapią dabrafenibem/wemurafenibem: skala objawów choroby EORTC-QLQ-C30 dla ostatniego dostępnego pomiaru – nudności i wymioty.....	26

Ryc. 16 Metaanaliza skuteczności terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z monoterapią dabrafenibem/wemurafenibem: skala objawów choroby EORTC-QLQ-C30 dla ostatniego dostępnego pomiaru – ból.....	27
Ryc. 17 Metaanaliza skuteczności terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z monoterapią dabrafenibem/wemurafenibem: skala objawów choroby EORTC-QLQ-C30 dla ostatniego dostępnego pomiaru – duszności.....	27
Ryc. 18 Metaanaliza skuteczności terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z monoterapią dabrafenibem/wemurafenibem: skala objawów choroby EORTC-QLQ-C30 dla ostatniego dostępnego pomiaru – bezsenność.....	27
Ryc. 19 Metaanaliza skuteczności terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z monoterapią dabrafenibem/wemurafenibem: skala objawów choroby EORTC-QLQ-C30 dla ostatniego dostępnego pomiaru – utrata apetytu.....	28
Ryc. 20 Metaanaliza skuteczności terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z monoterapią dabrafenibem/wemurafenibem: skala objawów choroby EORTC-QLQ-C30 dla ostatniego dostępnego pomiaru – zaparcia.....	28
Ryc. 21 Metaanaliza skuteczności terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z monoterapią dabrafenibem/wemurafenibem: skala objawów choroby EORTC-QLQ-C30 dla ostatniego dostępnego pomiaru – trudności finansowe.....	28
Ryc. 22 Metaanaliza skuteczności terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z monoterapią dabrafenibem/wemurafenibem: skala objawów choroby EORTC-QLQ-C30 w momencie progresji choroby – zmęczenie.....	29
Ryc. 23 Metaanaliza skuteczności terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z monoterapią dabrafenibem/wemurafenibem: skala objawów choroby EORTC-QLQ-C30 w momencie progresji choroby – nudności i wymioty.....	29
Ryc. 24 Metaanaliza skuteczności terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z monoterapią dabrafenibem/wemurafenibem: skala objawów choroby EORTC-QLQ-C30 w momencie progresji choroby – ból.....	29
Ryc. 25 Metaanaliza skuteczności terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z monoterapią dabrafenibem/wemurafenibem: skala objawów choroby EORTC-QLQ-C30 w momencie progresji choroby – duszności.....	30
Ryc. 26 Metaanaliza skuteczności terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z monoterapią dabrafenibem/wemurafenibem: skala objawów choroby EORTC-QLQ-C30 w momencie progresji choroby – bezsenność.....	30
Ryc. 27 Metaanaliza skuteczności terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z monoterapią dabrafenibem/wemurafenibem: skala objawów choroby EORTC-QLQ-C30 w momencie progresji choroby – utrata apetytu.....	30
Ryc. 28 Metaanaliza skuteczności terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z monoterapią dabrafenibem/wemurafenibem: skala objawów choroby EORTC-QLQ-C30 w momencie progresji choroby – zaparcia.....	31
Ryc. 29 Metaanaliza skuteczności terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z monoterapią dabrafenibem/wemurafenibem: skala objawów choroby EORTC-QLQ-C30 w momencie progresji choroby – biegunka.....	31
Ryc. 30 Metaanaliza skuteczności terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z monoterapią dabrafenibem/wemurafenibem: skala objawów choroby EORTC-QLQ-C30 w momencie progresji choroby – trudności finansowe.....	31

## Piśmiennictwo

---

- <sup>1</sup> Robert C, Karaszewska B, Schachter J et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med* 2015;372:30-39
  - <sup>2</sup> Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H et al. Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. *New England Journal of Medicine* 2014;371:1877-1888
  - <sup>3</sup> Grob, J.J. 2015. Comparison of dabrafenib and trametinib combination therapy with vemurafenib monotherapy on health-related quality of life in patients with unresectable or metastatic cutaneous BRAF Val600-mutation-positive melanoma (COMB-1v): results of a phase 3, open-label, randomised trial. *The Lancet Oncology*, 16(13):1389-98
  - <sup>4</sup> ██████████ Terapia skojarzona dabrafenibem i trametynibem (Tafinlar® i Mekinist®) w leczeniu pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym czerniakiem z mutacją BRAF V600. Analiza kliniczna, Warszawa 2015
  - <sup>5</sup> <http://www.euroqol.org/> [dostęp 24.06.2016]
  - <sup>6</sup> Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes* 2007; 5: 70.
  - <sup>7</sup> Askew RL, Xing Y, Palmer JL, Cella D, Moye LA, Cormier JN. Evaluating minimal important differences for the FACT-Melanoma Quality of Life Questionnaire. *Value Health* 2009; 12: 1144-50.
  - <sup>8</sup> Daud, A. 2015. Updated overall survival (OS) results for BR113220, a phase I-II study of dabrafenib alone versus combined dabrafenib and trametinib in patients with BRAF V600 metastatic melanoma (MM). *Journal of Clinical Oncology*
  - <sup>9</sup> Opinia ekspertów klinicznych udzielona na spotkaniu poświęconym terapii skojarzonej z organizowanym przez wnioskodawcę w dniu 4 września 2015 roku. Eksperti, którzy wzięli udział w spotkaniu: ██████████  
██████████
  - <sup>10</sup> Rutkowski P, Wysocki PJ, Nasierowska-Guttmejer A et al. Cutaneous melanoma — diagnostic and therapeutic guidelines in 2016. *Oncol Clin Pract* 2015; 11: 216-231.
  - <sup>11</sup> Dummer R, Hauschild A, Lindenblatt N, et al. "Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up". *Annals of Oncology*, 2015, 26 (suppl. 5), 126-132
  - <sup>12</sup> <http://www.cancer.gov/canceropics/pdq/treatment/melanoma/HealthProfessional/page1> [dostęp 28.04.2015]
  - <sup>13</sup> Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H et al. *Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial*. *Lancet* 2015.
  - <sup>14</sup> Schadendorf D, Amonkar MM, Stroyakovskiy D et al. *Health-related quality of life impact in a randomised phase III study of the combination of dabrafenib and trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with BRAF V600 metastatic melanoma*. *European journal of cancer* 2015;51:833-840.
  - <sup>15</sup> Flaherty KT, Infante JR, Daud A et al. *Combined BRAF and MEK inhibition in melanoma with BRAF V600 mutations*. *N Engl J Med* 2012;367:1694-1703.
  - <sup>16</sup> Flaherty K, Daud A, Weber JS et al. *Updated overall survival (OS) for BR113220, a phase 1-2 study of dabrafenib (D) alone versus combined dabrafenib and trametinib (D+T) in pts with BRAF V600 mutation-positive (+) metastatic melanoma (MM)*. *Journal of clinical oncology* 2014;32.
  - <sup>17</sup> NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology – Melanoma, version 2.2016
-

<sup>18</sup> Rutkowski P. i wsp. *Cutaneous melanoma — diagnostic and therapeutic guidelines in 2016*; *Oncology in Clinical Practice* 2015, Vol. 11, No. 4, 216–231.

<sup>19</sup> ChPL Tafinlar: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002604/WC500149671.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002604/WC500149671.pdf)

<sup>20</sup> NICE, Trametinib in combination with dabrafenib for treating unresectable or metastatic melanoma. Technology appraisal guidance, 22 June 2016 <https://www.nice.org.uk/guidance/ta396>