



IGNORANTIA NOCET

Cotellic[®] (kobimetynib) w skojarzeniu z wemurafenibem w leczeniu uprzednio nieleczonych dorosłych chorych na nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka wykazującego mutację V600 genu *BRAF*

Analiza problemu decyzyjnego i analiza kliniczna
Wersja 1.1

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Rejtana 17/5
02 - 516 Warszawa
Tel. 22 542 41 54
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
Roche Polska Sp. z o.o.

Warszawa, 23 września 2016 r.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

W dniu 23 września 2016 roku analiza problemu decyzyjnego i analiza kliniczna zostały zmienione w związku z uwagami zawartymi w piśmie MZ-PLR-4600.1219.2016.3.BR. Pierwotnie analiza została zakończona 20 kwietnia 2016 roku.

Autorzy	Wykonywane zadania
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Koncepcja analizy; ⊗ Kontrola jakości; ⊗ Kontrola merytoryczna.
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Analiza sekwencji leczenia; ⊗ Epidemiologia; ⊗ Ocena krytyczna badań włączonych do analizy; ⊗ Opis ograniczeń i dyskusji; ⊗ Opis rekomendacji i wytycznych; ⊗ Opracowywanie wyników i wniosków; ⊗ Przedstawienie wyboru komparatorów; ⊗ Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań; ⊗ Tworzenie strategii wyszukiwania; ⊗ Uzupełniająca analiza bezpieczeństwa.
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Kontrola merytoryczna; ⊗ Opis problemu zdrowotnego.
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Kontrola merytoryczna (selekcja badań); ⊗ Kontrola obliczeń.
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Kontrola merytoryczna (uzupełniająca analiza bezpieczeństwa).
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Kontrola merytoryczna (wytyczne i rekomendacje).
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Kontrola merytoryczna; ⊗ Opracowywanie wyników i wniosków; ⊗ Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań; ⊗ Tworzenie strategii wyszukiwania.
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Ocena krytyczna badań włączonych do analizy; ⊗ Opis problemu zdrowotnego.

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Pruszkę i Michała Jachimowicza.

Konflikt interesów:









Raport wykonano na zlecenie firmy Roche Polska Sp. z o.o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	7
1. Cel analizy.....	17
2. Metodyka.....	17
3. Problem zdrowotny – nieresekcyjny lub przerzutowy czerniak	19
3.1. Populacja docelowa	19
3.2. Definicja i klasyfikacja	19
3.3. Epidemiologia	24
3.4. Etiologia, czynniki ryzyka i patomechanizm.....	27
3.5. Objawy.....	28
3.6. Rozpoznanie	29
3.7. Rokowanie i czynniki rokownicze	30
3.8. Leczenie	32
3.8.1. Wytyczne kliniczne i sposób finansowania opcji terapeutycznych w Polsce	32
3.8.2. Rekomendacje dotyczące finansowania.....	49
3.8.3. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce	71
4. Interwencja – kobimetynib.....	72
5. Przedstawienie i uzasadnienie wyboru komparatora do analizy klinicznej.....	74
5.1. Komparator – wemurafenib	76
6. Przegląd systematyczny	78
6.1. Źródła danych	78

6.2. Selekcja odnalezionych badań.....	79
6.3. I etap przeglądu – opracowania wtórne.....	79
6.3.1. Strategia wyszukiwania.....	79
6.3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	80
6.3.3. Badania włączone.....	81
6.4. II etap przeglądu – badania pierwotne.....	83
6.4.1. Strategia wyszukiwania.....	83
6.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	84
6.4.3. Badania włączone.....	86
6.5. Ocena jakości badań.....	89
6.6. Analiza statystyczna i interpretacja wyników.....	89
6.7. Włączone badanie pierwotne.....	93
6.7.1. Charakterystyka włączonego badania pierwotnego.....	93
6.7.2. Punkty końcowe.....	96
6.7.3. Ocena w skali GRADE.....	105
6.1. Skuteczność kobimetynibu w skojarzeniu z wemurafenibem w porównaniu z wemurafenibem stosowanym w monoterapii (KOB+WEM vs WEM).....	106
6.1.1. Jakość życia.....	107
6.1.2. Przeżycie całkowite.....	111
6.1.3. Przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu.....	118
6.1.4. Odpowiedź na leczenie.....	129

6.2. Bezpieczeństwo kobimetynibu w skojarzeniu z wemurafenibem w porównaniu z wemurafenibem stosowanym w monoterapii	134
6.2.1. Działania niepożądane	135
6.2.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	142
6.2.3. Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania.....	147
6.2.4. Zdarzenia niepożądane	151
6.3. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	197
6.3.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL Cotellic®	197
6.3.2. Ocena bezpieczeństwa na podstawie dokumentu FDA	204
6.3.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy <i>ADRReports</i>	209
7. Ograniczenia.....	210
8. Podsumowanie i wnioski końcowe	211
9. Dyskusja	215
10. Załączniki	219
10.1. Wyniki badania ankietowego.....	219
10.1.1.  	219
10.1.2.  	224
10.1.3.  	229
10.1.4.  	234

10.1.5.	[REDACTED]	239
10.1.6.	[REDACTED]	244
10.1.7.	[REDACTED]	249
10.1.	Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne	254
10.2.	Strategia wyszukiwania w bazach głównych	255
10.1.	Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych	256
10.2.	Charakterystyka badania <i>coBRIM</i>	257
10.1.	Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów	261
10.2.	Skale oceny jakości badań	261
10.3.	Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ</i>	265
11.	Spis tabel	267
12.	Spis rysunków	271
13.	Bibliografia	274

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ab	ang. <i>abstract</i> – streszczenie
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków
AHS	ang. <i>Alberta Health Service</i> – organizacja zapewniająca opiekę medyczną w kanadyjskiej prowincji Alberta
ALAT	ang. <i>alanine aminotransferase</i> – aminotransferaza alaninowa
anty-PD-1	ang. <i>anti programmed death receptor-1</i> – blokery receptora zaprogramowanej śmierci komórki
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
AspAT	ang. <i>asparagine aminotransferase</i> – aminotransferaza asparaginowa
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
BRAF	ang. <i>B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase</i> – kinaza serynowo-treoninowa protoonkogenu
BSC	ang. <i>best supportive care</i> – najlepsze leczenie wspomagające, terapia paliatywna
CCNS	ang. <i>Cancer Care Nova Scotia</i> – organizacja zapewniająca profilaktykę onkologiczną na terenie Nowej Szkocji w Kanadzie
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
c-KIT	ang. <i>tyrosine-protein kinase Kit</i> – protoonkogen kodujący białko c-KIT
CR	ang. <i>complete response</i> – odpowiedź całkowita
CRD	ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia
CRS	centralna retinopatia surowicza
CTCAE	ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> – powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych
CYP3A	ang. <i>cytochrome P450, family 3, subfamily A</i> – cytochrom należący do grupy P450
DDG DeCOG	ang. <i>German Dermatologic Society – Dermatologic Cooperative Oncology Group</i> – Niemieckie Towarzystwo Dermatologii – Grupa onkologów zajmująca się dermatologią onkologiczną
DNA	ang. <i>deoxyribonucleic acid</i> – kwas deoksyrybonukleinowy
ECOG	ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> – skala sprawności chorych wydana przez grupę badawczą zrzeszającą specjalistów w dziedzinie onkologii ze Wschodniego Wybrzeża Stanów Zjednoczonych
ECT	ang. <i>electrochemotherapy</i> – elektrochemioterapia
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
EORTC QLQ-C30	ang. <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life</i> – kwestionariusz Europejskiej Organizacji na rzecz Badań i Leczenia Nowotworów

Skrót	Rozwinięcie
ESMO	ang. <i>European Society for Medical Oncology</i> – Europejskie Stowarzyszenie Onkologii Klinicznej
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
GGN	górna granica normy
GRADE	ang. <i>The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> – system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> – francuska agencja oceny technologii medycznych
HR	ang. <i>hazard ratio</i> – hazard względny
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
IL-2	interleukina-2
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
KOB	kobimetynib
KOB+WEM	kobimetynib w skojarzeniu z wemurafenibem
kw	ang. <i>key word</i> – słowa kluczowe
LDH	ang. <i>lactate dehydrogenase</i> – dehydrogenaza mleczanowa
MD	ang. <i>mean difference</i> – różnica średnich
MedDRA	ang. <i>The Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> – system służący do klasyfikacji zdarzeń/działań niepożądanych wg kategorii zaburzeń (układów i narządów)
MEK	ang. <i>mitogen-activated extracellular signal regulated kinase</i> – kinazy naskórkowego czynnika wzrostu
MeSH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
NCCN	ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i> – amerykańska organizacja zrzeszająca onkologów
NHS ASWCS	ang. <i>National Health Service – Avon, Somerset and Wiltshire</i> – Narodowa Służba Zdrowia – komitet ds. chorób nowotworowych w hrabstwach Avon, Somerset i Wiltshire
NHS SELCN	ang. <i>National Health Service – South East London</i> – Narodowa Służba Zdrowia – komitet ds. chorób nowotworowych w południowo-wschodnim Londynie
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NNH	ang. <i>number needed-to-harm</i> – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
NNT	ang. <i>number needed-to-treat</i> – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego

Skrót	Rozwinięcie
NRAS	ang. <i>neuroblastoma rat sarcoma viral oncogene homolog</i> – gen, który po mutacji w komórkach rakowych stymuluje wzrost guza
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
ORR	ang. <i>objective response rate</i> – wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie
OS	ang. <i>overall survival</i> – czas przeżycia całkowitego
ot	ang. <i>original title</i> – tytuł oryginalny
p.o.	łac. <i>per os</i> – doustnie
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> – australijska agencja oceny technologii medycznych
pCODR	ang. <i>Pan-Canadian Oncology Drug Review</i> – kanadyjska grupa ekspertów oceniających technologie medyczne stosowane w onkologii
PD	ang. <i>progressive disease</i> – progresja choroby
Peto OR	ang. <i>Peto odds ratio</i> – iloraz szans obliczony metodą Peto
PFS	ang. <i>progression free survival</i> – czas przeżycia wolnego od progresji choroby
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PLC	placebo
PMCC	ang. <i>Princess Margaret Cancer Centre</i> – ośrodek leczenia nowotworów im. Księżniczki Małgorzaty
PR	ang. <i>partial response</i> – odpowiedź częściowa
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
pt	ang. <i>publication type</i> – typ publikacji
PUO	Polska Unia Onkologii
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
RECIST	ang. <i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i> – kryteria oceny odpowiedzi na leczenie przeciwnowotworowe
RR	ang. <i>relative risk</i> – ryzyko względne
SD	ang. <i>stable disease</i> – stabilizacja choroby
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> – Szkockie Konsorcjum ds Leków
ti	ang. <i>title</i> – tytuł
tn	ang. <i>trade name</i> – nazwa handlowa
TNM	ang. <i>tumor, nodus, metastases</i> – system służący do określania stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu na podstawie 3 parametrów: guz (pierwotny), węzeł (chłonny), przerzuty (odległe)
T-VEC	ang. <i>talimogene laherparepvec</i> – szczepionka uzyskana z wirusa opryszczki wargowej
URPLWMIpB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WEM	wemurafenib

Streszczenie

Zgodnie z *Rozporządzeniem 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* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*), w ramach analizy klinicznej dla leku Cotellic® (kobimetynib) stosowanego w skojarzeniu z wemurafenibem w leczeniu uprzednio nieleczonych dorosłych chorych na nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka wykazującego mutację V600 genu *BRAF* (ang. *B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase* – kinaza serynowo-treoninową protoonkogenu), wykonano porównawczą analizę skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktów leczniczych z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną.

METODYKA

W ramach analizy klinicznej przedstawiono problem zdrowotny oraz określono praktykę kliniczną leczenia chorych na nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka wykazującego mutację V600 genu *BRAF* na podstawie zagranicznych i polskich wytycznych, rekomendacji oraz opinii ekspertów klinicznych. Następnie dokonano wyboru komparatorów dla kobimetynibu stosowanego w skojarzeniu z wemurafenibem oraz wykonano przegląd systematyczny. Przegląd został przeprowadzony zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0.

WYBÓR KOMPARATORÓW I WYNIK PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO

Populację docelową w ramach niniejszego opracowania stanowią uprzednio nieleczeni dorośli chorzy na nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka wykazującego mutację V600 genu *BRAF*. [REDACTED]

[REDACTED] Jako opcje leczenia w populacji docelowej, alternatywne dla kobimetynibu stosowanego w skojarzeniu z wemurafenibem (KOB+WEM), uznano zatem inhibitory *BRAF*,

do których zalicza się wemurafenib i dabrafenib. Leki te są obecnie finansowane w Polsce w analizowanym wskazaniu w ramach programów lekowych (*Program lekowy leczenia czerniaka skóry (ICD-10 C43) (Załącznik B.48)* oraz *Program lekowy leczenia czerniaka skóry dabrafenibem (ICD-10 C43) (Załącznik B.72)*). Ponieważ na podstawie *Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2015 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2015 roku* stwierdzono, że dabrafenib został umieszczony na wykazie stosunkowo niedawno (lek jest refundowany od 1 lipca 2015 roku) uznano, że dabrafenib nie jest aktualnie stosowany tak powszechnie jak wemurafenib. [REDACTED]

[REDACTED] Zgodnie z treścią *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* w ramach analizy klinicznej należy wykonać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, dlatego też uznano, iż komparatorem dla terapii skojarzonej zawierającej kobimetynib i wemurafenib we wnioskowanym wskazaniu, najlepiej odzwierciedlającym aktualną praktykę kliniczną, jest wemurafenib stosowany w monoterapii.

W ramach I etapu przeglądu systematycznego nie odnaleziono opracowań wtórnych (przeглядów systematycznych, metaanaliz) spełniających kryteria włączenia do analizy, dlatego zdecydowano o przeprowadzeniu kolejnego etapu przeglądu, w celu wyszukiwania badań pierwotnych.

W ramach II etapu analizy odnaleziono badanie bezpośrednio porównujące analizowaną interwencję z wybranym komparatorem w populacji docelowej. Do analizy włączono jedno randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe badanie *coBRIM* (publikacja *Larkin 2014*), porównujące skuteczność i bezpieczeństwo kobimetynibu stosowanego w skojarzeniu z wemurafenibem oraz wemurafenibu stosowanego w monoterapii (WEM)¹. Dodatkowo do analizy włączono abstrakty konferencyjne zawierające dodatkowe dane do badania *coBRIM* (*de La Cruz-Merino 2015*, *Dreno 2015* i *Larkin 2015*). W analizie wykorzystano także dodatkowe dane do badania *coBRIM* przedstawione w *Charakterystyce Produktu Leczniczego Cotellic®* i dokumencie EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków) z 2015 roku. Ponadto od Zamawiającego otrzymano 2 dokumenty

¹w ramach niniejszej analizy dla uproszczenia grupę kontrolną w badaniu *coBRIM* nazywano WEM, należy jednak pamiętać, że chorzy otrzymywali dodatkowo placebo

zawierające dodatkowe dane do badania *coBRIM* [REDACTED]

Do dodatkowej oceny bezpieczeństwa kobimetynibu stosowanego w skojarzeniu z wemurafenibem włączono 3 publikacje, tj. *Charakterystykę Produktu Leczniczego Cotellic®*, dokument odnaleziony na stronie FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków) i dane z Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. W ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa nie włączono dokumentów zawierających dane dotyczące wyłącznie wemurafenibu, gdyż jest to lek o znanym profilu bezpieczeństwa.

Skuteczność kliniczna

W ramach oceny skuteczności wykazano istotną statystycznie różnicę między grupami KOB+WEM oraz WEM, na korzyść grupy badanej dla średniej zmiany wyniku kwestionariusza EORTC QLQ-C30 (ang. *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life* – kwestionariusz Europejskiej Organizacji na rzecz Badań i Leczenia Nowotworów) w przypadku funkcjonowania fizycznego, emocjonalnego i społecznego oraz zmęczenia, bólu, bezsenności i zaparć. W odniesieniu do funkcjonowania emocjonalnego, bólu, bezsenności i zaparć różnice między grupami są także istotne klinicznie. Ponadto w grupie KOB+WEM wykazano istotną klinicznie poprawę wyniku kwestionariusza EORTC QLQ-C30 względem wartości początkowej dla bezsenności. W przypadku funkcjonowania społecznego oraz bezsenności odnotowano istotną statystycznie różnicę między grupami na korzyść KOB+WEM dla częstości występowania istotnej klinicznie poprawy wyniku kwestionariusza EORTC QLQ-C30 względem wartości początkowych.

Zgony ogółem występowały istotnie statystycznie rzadziej u chorych w grupie KOB+WEM w porównaniu do grupy stosującej WEM w monoterapii. Dla tego punktu końcowego wartość parametru NNT (ang. *number needed-to-treat* – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego) wynosiła 15 lub 9 (zależnie od okresu

obserwacji). Dla analizy z datą odcięcia 9 maja 2014 roku i [REDACTED] w grupie KOB+WEM wykazano istotne statycznie oraz istotne klinicznie wydłużenie OS (ang. *overall survival* – czas przeżycia całkowitego) w porównaniu do grupy otrzymującej WEM. Zastosowanie KOB+WEM pozwoliło odnotować zmniejszenie ryzyka zgonu o 35% (12 mies.)

[REDACTED] Prawdopodobieństwo przeżycia ogółem było znamienne statystycznie wyższe w grupie KOB+WEM dla wszystkich ocenianych okresów obserwacji. Co ważne dla oceny w 12. [REDACTED] wartość NNT nie przekracza 10, co świadczy o dużej sile interwencji.

Dla analizy z datą odcięcia danych 9 maja 2014 roku i 16 stycznia 2015 roku (dane estymowane) istotna klinicznie i statystycznie na korzyść grupy KOB+WEM jest także różnica między grupami w zakresie PFS (ang. *progression free survival* – czas przeżycia wolnego od progresji choroby). Odnotowano zmniejszenie ryzyka progresji choroby lub zgonu odpowiednio o 49% i o 42%. Co ważne, dla analizy z datą odcięcia danych 16 stycznia 2015 roku w przypadku wyniku ogółem oraz podgrupy kobiet, chorych o rasie białej, chorych <65 r.ż., mieszkańców Australii, Nowej Zelandii lub Izraela, chorych, u których stan sprawności wynosił 0, chorych, u których stężenie LDH wynosiło <GGN, chorych stosujących terapię adjuwantową, chorych, u których występował nieresekcyjny lub przerzutowy czerniak oraz chorych, u których występowała mutacja V600K oraz u chorych, u których nie leczono przerzutów do mózgu, PFS w grupie KOB+WEM przekracza rok. Progresja choroby lub zgon w przypadku oceny ogółem (ocena badacza oraz ocena niezależnego ośrodka) oraz zdecydowanej większości analizowanych podgrup występowały istotnie statystycznie rzadziej u chorych w grupie KOB+WEM względem chorych w grupie WEM, a niskie wartości NNT tj. nieprzekraczające 10, oznaczają dużą siłę interwencji.

ORR (ang. *objective response rate* – wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie) w ocenie badacza zarówno dla okresu obserwacji wynoszącego 7,3 miesiąca, jak i dla okresu 14,2 miesiąca jest istotnie statystycznie wyższy u chorych stosujących KOB+WEM w porównaniu do chorych otrzymujących wemurafenib. Wartość NNT wynosząca 5 świadczy o dużej sile interwencji. Znamienne statystycznie przewagę grupy badanej wykazano także dla częstości występowania całkowitej odpowiedzi na leczenie (tylko dla okresu obserwacji wynoszącego 7,3 miesiąca), odpowiedzi częściowej oraz stabilizacji choroby. [REDACTED]

Bezpieczeństwo

W grupie KOB+WEM istotnie statystycznie rzadziej niż w grupie kontrolnej odnotowano występowanie takich działań niepożądanych jak: rak kolczystokomórkowy skóry, rogowiak kolczystokomórkowy i hiperkeratoza. Wśród ciężkich zdarzeń niepożądanych jedynie zdarzenia ogółem (dłuższy okres obserwacji) i odwodnienie (oba okresy obserwacji) występowały znamienne statystycznie częściej u chorych w grupie KOB+WEM. Dla pozostałych ciężkich zdarzeń nie odnotowano znamienych statystycznie różnic między grupami. Wśród zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania w badaniu *coBRIM* istotnie statystycznie rzadziej u chorych w grupie KOB+WEM występowały pierwotny nowotwór złośliwy skóry i pierwotny nowotwór złośliwy inny niż skórny (okres obserwacji 7,3 miesiąca).

Wśród działań niepożądanych występujących znamienne statystycznie częściej u chorych w grupie KOB+WEM należy wymienić odwodnienie (ogółem oraz w 3.-4. stopniu nasilenia), hipofosfatemię (ogółem oraz w 3.-4. stopniu nasilenia), hiponatremie (ogółem), chorioretinopatie (ogółem), niewyraźne widzenie (ogółem), odwarstwienie siatkówki (ogółem oraz w 3.-4. stopniu nasilenia), upośledzenie widzenia (ogółem), nadciśnienie (ogółem), biegunkę (ogółem oraz w 3.-4. stopniu nasilenia), nudności (ogółem), wymioty (ogółem), nadwrażliwość na światło (ogółem oraz w 3.-4. stopniu nasilenia), gorączkę (ogółem), zwiększone stężenie kinazy kreatynowej (ogółem oraz w 3.-4. stopniu nasilenia), zwiększone stężenie ALAT (w 3.-4. stopniu nasilenia), zwiększone stężenie AspAT (ogółem oraz w 3.-4. stopniu nasilenia), zwiększone stężenie fosfatazy zasadowej (ogółem) i zmniejszenie frakcji wyrzutowej (ogółem).

Istotnych statystycznie różnic między grupami nie odnotowano w przypadku większości analizowanych kategorii zdarzeń niepożądanych. Istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy KOB+WEM wykazano dla częstości występowania raka kolczystokomórkowego skóry i rogowiaka kolczystokomórkowego, hiperkeratozy a także dla łysienia. Podwyższone stężenie bilirubiny we krwi występowało istotnie statystycznie rzadziej w grupie KOB+WEM w porównaniu do grupy WEM. Istotną statystycznie różnicę na niekorzyść grupy KOB+WEM wykazano m.in. w przypadku częstości występowania centralnej retinopatii surowiczej (CRS) ogółem, chorioretinopatii ogółem, niewyraźnego widzenia ogółem, odwarstwienia siatkówki

ogółem oraz odwarstwienia nabłonka barwnikowego siatkówki ogółem. Należy jednak zauważyć, że inhibitory MEK (ang. *mitogen-activated extracellular signal regulated kinase* – kinazy naskórkowego czynnika wzrostu) są związane z występowaniem zaburzeń oka należących do kategorii CRS, a większość (około 89%) przypadków CRS odnotowanych w badaniu *coBRIM* w grupie KOB+WEM była klinicznie bezobjawowa lub powodowała umiarkowane obniżenie ostrości widzenia. Ponadto CRS oraz nadwrażliwość na światło w większości przypadków ustąpiły bez konieczności zastosowania leczenia, po zmniejszeniu dawki KOB lub po czasowym przerwaniu podawania kobimetynibu i wemurafenibu. Istotnie statystycznie częściej w grupie KOB+WEM w porównaniu do grupy kontrolnej występowały także biegunka ogółem, o 1. i 3. oraz o co najmniej 3. stopniu nasilenia, nudności ogółem oraz o 1. stopniu nasilenia oraz wymioty ogółem oraz o 1. stopniu nasilenia, zwiększone stężenie fosfatazy zasadowej ogółem, zwiększone stężenie AspAT (ang. *asparagine aminotransferase* – aminotransferaza asparaginowa) ogółem i o 3.-4. stopniu nasilenia, zwiększone stężenie ALAT (ang. *alanine aminotransferase* – aminotransferaza alaninowa) ogółem oraz 3. stopnia, oraz co najmniej 3. stopnia nasilenia, zwiększone stężenie kinazy kreatynowej (wszystkie analizowane stopnie nasilenia w obu okresach obserwacji) oraz zmniejszenie frakcji wyrzutowej o 2. stopniu nasilenia. Częstość występowania istotnego klinicznie zdarzenia tj. wydłużenia odcinka QT była niska i porównywalna w obu grupach. Zwiększenie stężenia kinazy kreatynowej jest rozpoznaniem zagrożeniem związanym ze stosowaniem inhibitorów MEK. W badaniu *coBRIM* większość przypadków zwiększenia stężenia kinazy kreatynowej miała jednak 1. lub 2. stopień nasilenia i były to zdarzenia, które szybko ustąpiły.

Dodatkowa analiza bezpieczeństwa

W analizowanych dokumentach wskazywano na potencjalnie związane ze stosowaniem terapii skojarzonej KOB+WEM ryzyko wystąpienia: biegunki, wysypki, nudności, gorączki, nadwrażliwości na światło, podwyższenia wartości ALAT i AspAT, podwyższenia aktywności kinazy kreatynowej, wymiotów, krwotoku, raka kolczystkomórkowego skóry, rogowiaka kolczystkomórkowego i hiperkeratozy, retinopatii surowiczej, a także zaburzeń czynności lewej komory. Należy jednak zaznaczyć, że u chorych biorących udział w badaniu klinicznym dla produktu leczniczego Cotellic® wymienione zdarzenia występowały zarówno w grupie KOB+WEM, jak i u chorych stosujących wemurafenib w monoterapii. Dodatkowo w większości przypadków występowały zaburzenia o 1. lub 2. stopniu nasilenia i zdarzenia te ustąpiły po krótkotrwałym przerwaniu leczenia lub zmniejszeniu dawki. W związku z powyższym należy

uznać, że profil bezpieczeństwa terapii skojarzonej jest porównywalny do profilu bezpieczeństwa wemurafenibu stosowanego w monoterapii.

WNIOSKI

Według dostępnych danych średni czas przeżycia chorych na czerniaka, u których występują przerzuty wynosi 6-10 miesięcy. W związku z powyższym, w analizowanej populacji chorych istnieje potrzeba wprowadzenia terapii znacząco wpływającej na wydłużenie czasu przeżycia całkowitego chorych oraz czasu przeżycia wolnego od progresji choroby. [REDACTED]

[REDACTED] W związku z powyższym obecna praktykę kliniczną w populacji docelowej stanowi przede wszystkim wemurafenib.

Na podstawie wyników badania *coBRIM* przeprowadzonego w populacji dorosłych uprzednio nieleczonych chorych na nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka wykazującego mutację V600 genu *BRAF*, stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie terapii skojarzonej KOB+WEM w praktyce klinicznej. Na podstawie porównania bezpośredniego KOB+WEM z wemurafenibem można wnioskować o wysokiej skuteczności terapii skojarzonej oraz o dużej sile interwencji (na podstawie niskich wartości parametrów NNT), a także o korzystnym profilu bezpieczeństwa, porównywalnym z bezpieczeństwem stosowania wemurafenibu w monoterapii. W publikacji *Rutkowski 2015*, stanowiącej swojego rodzaju aktualizację zaleceń *PUO 2013* wskazano, że obecnie nie ma ostatecznych danych dotyczących optymalnego algorytmu stosowania terapii celowanej oraz immunoterapii u chorych na czerniaki z obecnością mutacji genu *BRAF*, jednak aktywność immunoterapii jest zachowana po uprzednim zastosowaniu inhibitorów *BRAF*. Stosowanie terapii skojarzonej pozwala uzyskać wysoki odsetek odpowiedzi na leczenie oraz szybkie złagodzenie objawów choroby, natomiast przeciwciała anty-PD-1 powodują występowanie mniejszej częstości odpowiedzi na leczenie, ale odpowiedź ta jest długotrwała.

1. Cel analizy

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ) w sprawie minimalnych wymagań* [26] celem analizy klinicznej dla leku Cotellic® (kobimetynib) stosowanego w skojarzeniu z wemurafenibem w leczeniu uprzednio nieleczonych dorosłych chorych na nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka wykazującego mutację V600 genu *BRAF*, jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktów leczniczych z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna powinna obejmować porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

2. Metodyka

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* analiza kliniczna powinna zawierać:

- ⊕ opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji;
 - ⊕ opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania;
 - ⊕ przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie:
 - ⊕ charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;
 - ⊕ charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;
 - ⊕ parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;
 - ⊕ metodyki badań;
-

- ⊕ wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych odnośnie opiniowanej technologii medycznej w populacji uwzględnionej we wniosku refundacyjnym.

Przegląd systematyczny wykonany w ramach analizy klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0.

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* przegląd systematyczny zawiera:

- ⊕ porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku jej braku – z inną technologią opcjonalną;
- ⊕ wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego;
- ⊕ opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych;
- ⊕ opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu;
- ⊕ charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:
 - ⊕ opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości/równoważności/ niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej;
 - ⊕ kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania;
 - ⊕ opisu procedury przypisania osób badanych do technologii;
 - ⊕ charakterystyki grupy osób badanych;

- ⊗ charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane;
- ⊗ wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu;
- ⊗ informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem;
- ⊗ wskazania źródeł finansowania badania;
- ⊕ zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej;
- ⊕ informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków).

3. Problem zdrowotny – nieresekcyjny lub przerzutowy czerniak

3.1. Populacja docelowa

Populację docelową dla kobimetynibu (KOB), określoną na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Cotellic®* [96], stanowią dorośli chorzy na nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka wykazującego mutację V600 genu *BRAF* (ang. *B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase* – kinaza serynowo-treoninową protoonkogenu). Ponadto, analiza dotyczy chorych uprzednio nieleczonych (I linia leczenia).

3.2. Definicja i klasyfikacja

Czerniak (ang. *melanoma*) to nowotwór złośliwy wywodzący się z melanocytów – komórek barwnikowych wytwarzających melanicę, zlokalizowanych w obrębie skóry, błon śluzowych lub błony naczyniowej gałki ocznej, przy czym najczęstszą pierwotną lokalizacją czerniaka jest

skóra (ponad 90% przypadków) [14, 30]. Charakteryzuje się szybkim wzrostem, wczesnymi i licznymi przerzutami drogą chłonną i krwionośną oraz niewielką wrażliwością na leczenie [30].

Podział czerniaka ze względu na lokalizację (zajęte przez niego narządy lub ich części) przedstawiono w oparciu o klasyfikację ICD-10³ w poniższej tabeli.

Tabela 1.
Klasyfikacja czerniaków według ICD-10

Klasyfikacja ICD-10	Rodzaj nowotworu i zajęte przez niego narządy
C43 Czerniak złośliwy skóry (nie obejmuje: czerniak złośliwy skóry narządów płciowych)	
C43.0	Czerniak złośliwy wargi (nie obejmuje: brzeg czerwieni wargowej); Czerniak złośliwy błony śluzowej*
C43.1	Czerniak złośliwy powieki, łącznie z kątem oka
C43.2	Czerniak złośliwy ucha i przewodu słuchowego zewnętrznego
C43.3	Czerniak złośliwy innych i nieokreślonych części twarzy
C43.4	Czerniak złośliwy owłosionej skóry głowy i skóry szyi
C43.5	Czerniak złośliwy tułowia (obejmuje: odbyt – brzeg, skóra, skóra okolicy odbytu, skóra piersi; nie obejmuje: odbyt – bliżej nieokreślone)
C43.6	Czerniak złośliwy kończyny górnej, łącznie z barkiem
C43.7	Czerniak złośliwy kończyny dolnej, łącznie z biodrem
C43.8	Czerniak złośliwy skóry przekraczający granice jednego umiejscowienia
C43.9	Czerniak złośliwy skóry, umiejscowienie nieokreślone – czerniak złośliwy bliżej nieokreślony
C69 Nowotwory złośliwe oka	
C69.3	Czerniak błony naczyniowej oka*

*w klasyfikacji nie wskazano, do jakiego kodu należy przydzielić czerniaka złośliwego błony śluzowej – polskie Ministerstwo Zdrowia klasyfikuje go w *Programie lekowym leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych ipilimumabem* [21] do kodu C43

**w klasyfikacji nie wskazano, do jakiego kodu należy przydzielić czerniaka błony naczyniowej oka – AOTMiT kwalifikuje go do kodu C69.3 [42]

Źródło: opracowanie na podstawie *Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych* [19]

W związku z tym, że zdecydowaną większość przypadków czerniaków stanowią czerniaki skóry oraz ze względu na fakt, że większość danych w literaturze medycznej dotyczy jedynie czerniaków skóry, opis analizowanego problemu zdrowotnego zostanie w głównej mierze oparty na danych dotyczących właśnie tego rodzaju czerniaka.

³ang. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems* – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych

Klasyfikacja patomorfologiczna czerniaka skóry

Stosowane są dwie klasyfikacje: Clarka – oceniająca głębokość naciekania poszczególnych warstw skóry oraz Breslowa – oceniająca głębokość naciekania skóry w milimetrach.

Klasyfikacja Clarka:

- ⊗ stopień I – czerniak ograniczony do naskórka;
- ⊗ stopień II – czerniak nacieka warstwę brodawkowatą skóry;
- ⊗ stopień III – czerniak dochodzi do warstwy siateczkowej skóry, ale bez jej naciekania;
- ⊗ stopień IV – czerniak nacieka warstwę siateczkową;
- ⊗ stopień V – czerniak nacieka tkankę podskórną [13].

W ocenie rokowania ważniejsza jest klasyfikacja Breslowa, która jest bardziej wiarygodna od klasyfikacji Clarka. Ta ostatnia jest pomocna przy ocenie czerniaka do 1 mm grubości (różnicowanie pomiędzy II° i III° według Clarka) [13].

Klasyfikacja kliniczna czerniaka skóry

Na podstawie obrazu klinicznego wyróżnia się następujące postaci czerniaka skóry:

- ⊗ postać powierzchowna (30-40% przypadków);
- ⊗ postać guzowata (50-60% przypadków);
- ⊗ czerniak z plamy soczewicowatej (5-10% przypadków);
- ⊗ czerniak powierzchni dłoniowej lub podeszwowej (5% przypadków);
- ⊗ czerniak pod paznokciowy (5% przypadków) [29].

Klasyfikacja TNM⁴ czerniaka skóry

⁴ang. *tumor, nodus, metastases* – system służący do określania stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu na podstawie 3 parametrów: guz (pierwotny), węzeł (chłonny), przerzuty (odległe)

Do oceny zaawansowania czerniaka stosuje się klasyfikację TNM, oceniającą stopień zaawansowania miejscowego guza (cecha T), zajęcie regionalnych węzłów chłonnych (cecha N) oraz obecność lub brak przerzutów odległych (cecha M) [32].

Tabela 2.
Klasyfikacja klinicznego zaawansowania czerniaka skóry według TNM

Sposób oznaczania	Interpretacja
Guz pierwotny – cecha T*	
TX	Nie można ocenić guza pierwotnego
T0	Nie stwierdza się obecności guza pierwotnego
Tis	Czerniak przedinwazyjny (<i>in situ</i>)
T1	Czerniak o grubości ≤ 1 mm: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ T1a – bez owrzodzenia i liczba mitoz $< 1/\text{mm}^2$; ⊗ T1b** – z owrzodzeniem lub liczbą mitoz $\geq 1/\text{mm}^2$.
T2	Czerniak o grubości 1,01-2,0 mm: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ T2a – bez owrzodzenia; ⊗ T2b – z owrzodzeniem.
T3	Czerniak o grubości 2,01-4,0 mm: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ T3a – bez owrzodzenia; ⊗ T3b – z owrzodzeniem.
T4	Czerniak o grubości $> 4,0$ mm: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ T4a – bez owrzodzenia; ⊗ T4b – z owrzodzeniem.
Regionalne węzły chłonne – cecha N	
NX	Nie można ocenić regionalnych węzłów chłonnych
N0	Nie stwierdza się przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych
N1	Stwierdza się przerzut w 1 regionalnym węźle chłonnym: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ N1a – mikroprzerzut***; ⊗ N1b – makroprzerzut***.
N2	Stwierdza się przerzuty w 2–3 regionalnych węzłach chłonnych: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ N2a – mikroprzerzut***; ⊗ N2b – makroprzerzut***; ⊗ N2c – przerzut(y) <i>in transit</i>/guzek (guzki) satelitarne(e) bez przerzutów w węzłach chłonnych.
N3	Stwierdza się przerzuty w ≥ 4 regionalnych węzłach chłonnych lub pakiet węzłów chłonnych lub przerzut(y) <i>in transit</i> /guzek (guzki) satelitarne(e) z przerzutami w węźle (węzłach) chłonnym(ch)
Przerzuty odległe – cecha M	
M0	Nie stwierdza się cech obecności przerzutów odległych
M1	Stwierdza się obecność przerzutów odległych: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ M1a – przerzuty odległe w skórze, tkance podskórnej lub odległych węzłach chłonnych przy prawidłowym stężeniu dehydrogenazy mleczanowej w surowicy;

Sposób oznaczenia	Interpretacja
	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ M1b – przerzuty w płucach przy prawidłowym stężeniu dehydrogenazy mleczanowej w surowicy; ⊗ M1c – przerzuty w pozostałych narządach trzewnych przy prawidłowym stężeniu dehydrogenazy mleczanowej w surowicy lub przerzuty odległe o dowolnej lokalizacji przy zwiększonym stężeniu dehydrogenazy mleczanowej w surowicy.
Stopnie zaawansowania	
Stopień 0	Tis, N0, M0
Stopień IA	T1a, N0, M0
Stopień IB	T1b-T2a, N0, M0
Stopień IIA	T2b-T3a, N0, M0
Stopień IIB	T3b-T4a, N0, M0
Stopień IIC	T4b, N0, M0
Stopień IIIA	T1-T4a, N1a, M0 lub T1-T4a, N2a, M0
Stopień IIIB	T1-T4b, N1a, M0 lub T1-T4b, N2a, M0 lub T1-T4a, N1b, M0 lub T1-T4a, N2b-N2c, M0
Stopień IIIC	T1-T4b, N1b, M0 lub T1-T4b, N2b-N2c, M0 lub dowolne T, N3, M0
Stopień IV	dowolne T, dowolne N, M1

*liczba mitoz – liczba figur podziału na 1 mm², określana mikroskopowo; w przypadku gdy u chorego stwierdza się mnogie pierwotne czerniaki, ocena cechy T dotyczy guza charakteryzującego się najmniej korzystnymi rokowniczo cechami

**w rzadkich sytuacjach, gdy nie można dokładnie określić wskaźnika mitotycznego, można posłużyć się oceną głębokości naciekania nowotworu zgodnie z klasyfikacją Clarka (przedstawioną powyżej); stopień IV lub V według Clarka pozwala na zakwalifikowanie guza jako T1b

***mikroprzerzut rozpoznaje się na podstawie oceny materiału pochodzącego z biopsji węzła wartowniczego i całkowitego usunięcia układu chłonnego, tj. limfadenektomii – jeśli było wykonane; makroprzerzut definiowany jest jako wykrywany klinicznie przerzut w węzłach chłonnych potwierdzony badaniem histopatologicznym po wykonaniu leczniczej limfadenektomii lub w przypadku, gdy wykryty przerzut w węzłach chłonnych makroskopowo cechuje się naciekiem nowotworu wychodzącym poza torebkę węzła chłonnego

Źródło: opracowanie na podstawie *Klasyfikacji TNM* [32]

Jako czerniak zaawansowany (nieresekcyjny lub przerzutowy) klasyfikowane są czerniaki stopnia III lub IV według klasyfikacji TNM [63].

3.3. Epidemiologia

Czerniaki stanowią 4-7% wszystkich nowotworów skóry [14, 29]. Czerniak skóry najczęściej występuje u osób rasy kaukaskiej, szczególnie narażonych na promieniowanie słoneczne. Rocznie na świecie notuje się ponad 100 000 zachorowań na ten nowotwór, przy czym najwyższą zachorowalnością odznaczają się: Australia, Nowa Zelandia, Stany Zjednoczone, a także bogate kraje europejskie takie jak Szwajcaria, Norwegia, Szwecja [16].

W Polsce czerniaki występują względnie rzadko, jednocześnie są to nowotwory o największej dynamice wzrostu liczby zachorowań – około 10% rocznie [29, 40]. Liczba zachorowań na czerniaka skóry wzrasta po 20. roku życia, przy czym najwięcej zachorowań u obu płci notuje się między 50. a 64. rokiem życia – mediana wieku zachorowania dla obu płci wynosi około 50 lat [16, 40].

Zgodnie z danymi epidemiologicznymi dostępnymi na stronie Krajowego Rejestru Nowotworów w 2013 roku w Polsce odnotowano 1 414 przypadków zachorowań na czerniaka skóry (kod C43 według klasyfikacji ICD-10) wśród mężczyzn oraz 1 613 przypadków zachorowań wśród kobiet (łącznie 3 027 chorych). Wystandaryzowany wskaźnik zachorowalności na czerniaka skóry wyniósł w 2013 roku u mężczyzn 4,9/100 000, zaś u kobiet 4,8/100 000 [24].

Liczba zgonów na czerniaka skóry wyniosła w 2013 roku w Polsce 739 w przypadku mężczyzn oraz 661 wśród kobiet. Wystandaryzowany wskaźnik śmiertelności wyniósł w 2013 roku 2,5/100 000 u mężczyzn oraz 1,5/100 000 kobiet [24].

Stopień zaawansowany (miejscowo zaawansowany lub obecność przerzutów) rozpoznaje się u ok. 20% nowo rozpoznanych chorych [28, 40]. Dodatkowo 10% z pozostałych 80% będzie miało progresję do stadium zaawansowanego lub przerzutowego [40]. Według doniesień naukowych mutacja genu *BRAF* występuje u około 50% chorych na czerniaka, przy czym u 90% z tych chorych występuje mutacja V600 genu *BRAF* [9, 14].

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

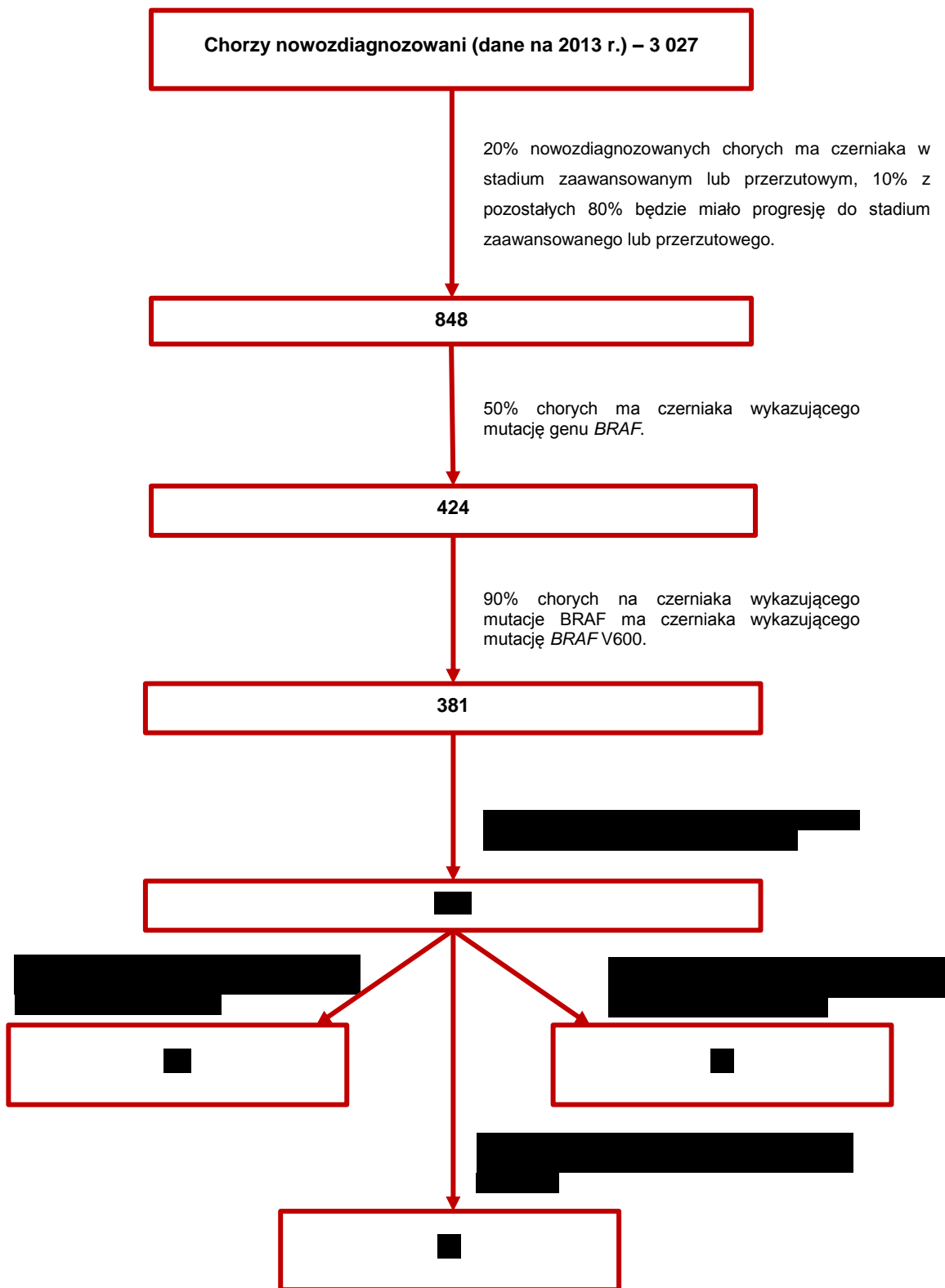
Nie odnaleziono dokładnych danych dotyczących rozpowszechnienia zaawansowanego czerniaka skóry wykazującego mutację V600 genu *BRAF* w Polsce przedstawionych w postaci wskaźnika chorobowości. Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* należy przedstawić takie dane, zatem wykorzystano możliwość ich oszacowania na podstawie wielkości wskaźnika zachorowalności oraz danych dotyczących czasu przeżycia chorych.

Zakładając, że w Polsce rocznie czerniak miejscowo zaawansowany lub z przerzutami wykazujący mutację V600 genu *BRAF* rozpoznawany jest u 381 chorych a uśredniony czas przeżycia chorych z przerzutami wynosi 6-10 miesięcy (0,5-0,83 roku)⁵ [14] to wskaźnik chorobowości będzie zawierał się w przedziale od 191 do 316⁶ osób.

Szczegółowe szacunki dotyczące populacji docelowej znajdują się w analizie wpływu na system ochrony zdrowia stanowiącej integralną część wniosku refundacyjnego.

⁵(6-10 miesięcy) /12 miesięcy = około 0,5-0,83 roku
⁶381*(0,5-0,83)

Rysunek 1.
Szacunkowe obliczenia wielkości populacji docelowej



3.4. Etiologia, czynniki ryzyka i patomechanizm

Czynniki prowadzące do przekształcania się melanocytów w komórki czerniaka nie są w pełni poznane. Uważa się jednak, że rozwój tego nowotworu jest wynikiem współistnienia czynników zewnętrznych, w tym zwłaszcza ekspozycji skóry na promieniowanie ultrafioletowe oraz wewnętrznych – głównie genetycznych. Promieniowanie ultrafioletowe działa mutagenie na DNA (ang. *deoxyribonucleic acid* – kwas deoksyrybonukleinowy), pobudza komórki skóry do wydzielania czynników wzrostu, osłabia ich mechanizmy obronne, a także sprzyja powstawaniu utlenionej melaniny, która uszkodza DNA oraz hamuje apoptozę [18, 29].

Wśród czynników zwiększonego ryzyka zachorowania na czerniaka skóry wymienia się:

- ⊗ intensywne działanie promieniowania ultrafioletowego naturalnego (promienie słoneczne) i sztucznego (np. solaria);
- ⊗ stałe drażnienie mechaniczne lub chemiczne skóry;
- ⊗ skłonność do oparzeń słonecznych;
- ⊗ ciężkie oparzenia słoneczne w dzieciństwie lub młodości (2-3-krotne zwiększenie ryzyka po co najmniej 5 oparzeniach);
- ⊗ niską zawartość barwnika w skórze, jasna skóra, jasne bądź rude włosy, niebieskie oczy, obecność piegów (2-3-krotne zwiększenie ryzyka);
- ⊗ uprzednie zachorowania na czerniaka (8-krotne zwiększenie ryzyka) lub inny nowotwór złośliwy skóry (3-krotne zwiększenie ryzyka);
- ⊗ obecność licznych znamion melanocytowych (przy obecności >100 znamion 11-krotnie zwiększenie ryzyka) lub znamion zmieniających wygląd, atypowych (11-krotne zwiększenie ryzyka);
- ⊗ predyspozycje genetyczne, np. rodzinny zespół znamion atypowych (FAMS, ang. *familial atypical mole syndrome*) (niemal 100% ryzyko zachorowania);
- ⊗ immunosupresja, np. po przeszczepieniu narządu [29, 40].

Patogeneza czerniaka skóry w części uwarunkowana jest mutacjami DNA prowadzącymi do aktywacji onkogenów lub inaktywacji genów supresorowych nowotworu, a także do utraty lub amplifikacji części albo całości chromosomów. Mutacje te prowadzą do genetycznej różnorodności czerniaków, przy czym zidentyfikowano pewne nawracające mutacje molekularne. Są to przede wszystkim mutacje w onkogenach *NRAS* (ang. *neuroblastoma rat sarcoma viral oncogene homolog* – gen, który po mutacji w komórkach rakowych stymuluje wzrost guza), *BRAF*, *c-KIT* (ang. *tyrosine-protein kinase Kit* – protoonkogen kodujący białko receptorową kinazę tyrozynową typu III), *GNAQ*, *GNA11* oraz mutacje w genach supresorowych np. *PTEN* i *P53*. Przypuszcza się, że niektóre z mutacji są skorelowane z podtypem histologicznym lub umiejscowieniem ogniska pierwotnego czerniaka. Przykładowo mutacje w szlaku kinaz aktywowanych mitogenami występują w około 75% przypadków czerniaka skóry. Mutacja genu *BRAF* występuje u około 50% chorych na czerniaka, przy czym u 90% z tych chorych występuje mutacja V600 genu *BRAF* [9, 14]. Mutacje *NRAS* obserwowane u 15-30% chorych. Występowanie tych dwóch mutacji wzajemnie się wyklucza [14].

Jak dotąd w przypadku czerniaka opisano występowanie ponad 75 somatycznych mutacji w genie kodującym *BRAF*, przy czym najczęstsze są mutacja V600E(74-90%) oraz mutacja V600K (16-29%). Do mutacji V600E dochodzi w egzonie piętnastym. Jest to mutacja zmiany sensu prowadząca do zastąpienia waliny przez kwas glutaminowy w pozycji 600. To mutacja nabycia funkcji, prowadząca do niemal 11-krotnego zwiększenia aktywności kinazy w porównaniu z i komórkami bez mutacji, a w konsekwencji do pobudzenia sygnałów kaskady kinaz aktywowanych mitogenami i namnażania komórki niezależnie od bodźców z zewnątrz. Do innych mutacji w genie *BRAF* należą mutacje V600R, V600'E2', czy V600D [2, 14].

3.5. Objawy

Podejrzenie czerniaka skóry mogą nasuwać zmiany skóry, które rozwinęły się *de novo* lub na podłożu istniejącego już znamienia barwnikowego – zgrubienia, zmiany powierzchni, zabarwienia i brzegów, wystąpienie swędzenia i/ lub krwawienia. W zaawansowanym stopniu choroby zmiany mogą być uwypuklone nad poziom skóry lub owrzodziałe z wysiękiem surowiczo-krwistym [29, 40].

Czerniaki z mutacją *BRAF* mają charakterystyczny obraz kliniczno-patologiczny. Do szczególnych cech tych czerniaków należą:

-
- ⊗ młodszy wiek chorego w chwili zachorowania;
 - ⊗ ognisko chorobowe częściej zlokalizowane na skórze tułowia;
 - ⊗ mniej cech uszkodzenia słonecznego w skórze w okolicy ogniska pierwotnego (choroba związana raczej z częstymi poparzeniami słonecznymi w dzieciństwie, nie zaś ze stałym narażeniem na szkodliwe działanie promieni słonecznych);
 - ⊗ większa liczba znamion barwnikowych skóry;
 - ⊗ charakterystyczny obraz histopatologiczny – czerniaki guzkowe albo szerzące się powierzchownie [14].

3.6. Rozpoznanie

Podstawą rozpoznania czerniaka jest wywiad chorobowy uwzględniający pytania o stan skóry – informacje o zmianach istniejących znamion lub powstaniu nowych znamion oraz informacje o czynnikach zwiększających ryzyko zachorowania (np. przebyte oparzenia słoneczne, korzystanie z solarium, występowanie czerniaków w rodzinie). Istotne jest również badanie podmiotowe obejmujące skórę całego ciała w dobrym oświetleniu z uwzględnieniem miejsc trudno dostępnych (głowa, stopy, przestrzenie międzypalcowe, okolice narządów płciowych i odbytu) [29, 40].

Zalecanym badaniem, wykorzystywanym we wstępnej diagnostyce, jest dermoskopia (mikroskopia epiluminescencyjna) lub wideodermoskopia. Dermoskopia poprawia czułość diagnostyczną o około 30%. Najprostsza technika dermoskopowa to trzypunktowa skala dermoskopowa, w której podejrzenie czerniaka stwierdza się w przypadku spełnienia dwóch z trzech następujących kryteriów: 1 – asymetryczny rozkład struktur w obrębie zmiany, 2 – atypowa siatka barwnikowa, 3 – niebiesko-biały welon. W porównaniu z badaniem przeprowadzonym okiem nieuzbrojonym czułość tej metody diagnostycznej dochodzi do 96,3%, a jej swoistość do 94,2%. Do innych metod analizy dermoskopowej należą: metoda dermoskopowa ABCD (ang. *asymmetry, borders, color, diameter* – asymetria, brzegi, kolor, średnica), analiza wzoru, skala siedmiopunktowa, metoda Menziesa czy też algorytm CASH (ang. *color, architecture, symmetry, homogeneity* – kolor, architektura, symetria, homogeniczność) [40].

Podstawą potwierdzenia rozpoznania czerniaka skóry, ustalenia zaawansowania choroby oraz rokowania jest histopatologiczne badanie całej zmiany barwnikowej wyciętej chirurgicznie oraz biopsja węzłów wartowniczych, będąca niezbędną metodą oceny obecności mikroprzerzutów w węzłach chłonnych [29, 40].

Ponadto, w celu oceny zaawansowania czerniaka wykonuje się badania dodatkowe, do których należą:

- ⊗ podstawowe badania krwi (morfologia, próby wątrobowe, aktywność dehydrogenazy mleczanowej);
- ⊗ badanie rentgenograficzne klatki piersiowej w projekcji tylno-przedniej i bocznej;
- ⊗ badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej i ewentualnie regionalnych węzłów chłonnych;
- ⊗ badanie tomografii komputerowej lub pozytonowej tomografii emisyjnej należy rozważyć u chorych z rozpoznaniem czerniaka skóry w stopniu III (zwłaszcza przy obecności klinicznych przerzutów do węzłów chłonnych) oraz izolowanych przerzutów do narządów odległych [40].

Za pomocą zwalidowanego testu u chorych można oznaczyć mutację w genie *BRAF* [40].

3.7. Rokowanie i czynniki rokownicze

Wskaźniki 5-letnich przeżyć we wczesnych postaciach czerniaka wynoszą 60-90%, natomiast w stopniu regionalnego zaawansowania i uogólnienia odpowiednio 20-70% i 5-10% [14, 40]. Wskazuje się również, iż 5-letnie przeżycie chorych na czerniaka w III lub IV stopniu zaawansowania wynosi odpowiednio 41% lub poniżej 10% [29].

Średni czas przeżycia chorych w stadium rozsiewu do narządów odległych wynosi 6-10 miesięcy [14].

Obecność mutacji w genie kodującym *BRAF* nie wiąże się ze skróceniem okresu, jaki mija od czasu zdiagnozowania ogniska pierwotnego do pojawienia się zmian przerzutowych lub nieresekcyjnej postaci choroby [14].

Najistotniejszym czynnikiem rokowniczym u chorych na czerniaki skóry w III stopniu zaawansowania jest obecność przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych, a w przypadku obecności tych przerzutów – liczba zmienionych węzłów chłonnych. Ważnym czynnikiem jest również rodzaj przerzutu – korzystniej rokują mikroprzerzuty (ogniska nowotworowe wykryte w trakcie badania mikroskopowego w niepowiększonym i klinicznie niewyczuwalnym węzle chłonny) w porównaniu do makroprzerzutów (ogniska nowotworu rozpoznane w badaniu mikroskopowym w powiększonym i wyczuwalnym klinicznie węzle chłonny). Dodatkowym negatywnym czynnikiem rokowniczym w grupie chorych z przerzutami w węzłach chłonnych jest naciekanie nowotworu poza torebkę węzła chłonnego [40].

Natomiast najważniejszymi czynnikami rokowniczymi u chorych z pozaregionalnymi przerzutami (IV stopień zaawansowania klinicznego) są: lokalizacja przerzutów oraz aktywność dehydrogenazy mleczanowej. Aktywność dehydrogenazy mleczanowej u chorych w stadium uogólnienia choroby przekłada się na wyniki przeżycia – u chorych z prawidłowym stężeniem dehydrogenazy w surowicy prawdopodobieństwo rocznego i dwuletniego przeżycia wynosi odpowiednio 65% oraz 40%, natomiast u chorych z podwyższonym poziomem stężeniem dehydrogenazy mleczanowej odpowiednio 32% i 18% [28, 40].

Szczegółowy opis czynników rokowniczych u chorych na czerniaka przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3.
Czynniki rokownicze w czerniaku w III lub IV stopniu zaawansowania

Czynniki rokownicze	
Czynniki osobnicze	
Wiek chorego	• lepsze rokowanie u młodszych chorych.
Płeć	• cięższy przebieg i gorsza odpowiedź na leczenie u mężczyzn.
Czerniak w rodzinie	• nie pogarsza rokowania.
Immunosupresja	• prawdopodobnie związana z gorszym przebiegiem choroby.
Czynniki związane z guzem	
Postać czerniaka – dynamika wzrostu guza	• postaci czerniaka, tj. powierzchniowa, z plamy soczewicowej i z powierzchni dłoniowej lub podeszwowej wykazują początkowo (do kilku lat) wzrost radialny (poziomy), nie przekraczając granicy skórno-naskórkowej, a dopiero w późniejszym okresie naciekają do skóry właściwej (wzrost wertykalny). W czasie wzrostu poziomego

Czynniki rokownicze	
	<p>najczęściej nie dochodzi do rozsiewu choroby i możliwe jest wyleczenie chorego;</p> <ul style="list-style-type: none"> postać guzowata czerniaka wykazuje niemal od początku wzrost pionowy, przez co szybko dochodzi do naciekania głębszych warstw skóry i rozsiewu komórek nowotworowych drogą naczyń limfatycznych i krwionośnych do węzłów chłonnych oraz narządów wewnętrznych.
Czynniki związane z obecnością przerzutów	
Przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych (III stopień zaawansowania klinicznego)	<ul style="list-style-type: none"> jeden z najważniejszych niezależnych czynników rokowniczych; odsetek przeżyć wśród chorych z zajęciem węzłów chłonnych wynosi 25-50% (bez przerzutów ponad 90%); najistotniejsza jest liczba przerzutowo zmienionych węzłów chłonnych oraz rodzaj przerzutu (mikroprzerzut < 2 mm średnicy vs. makroprzerzut = w powiększonym i wyczuwalnym klinicznie węźle chłonnym).
Przerzuty do narządów odległych (IV stopień zaawansowania klinicznego)	<ul style="list-style-type: none"> najlepiej rokują przerzuty do tkanki podskórnej i pozaregionalnych węzłów chłonnych oraz izolowane przerzuty do płuc; wzrost stężenia dehydrogenazy mleczanowej w surowicy jest niekorzystnym czynnikiem rokowniczym.

Zródło: opracowanie własne [18]

3.8. Leczenie

Informacje odnośnie zalecanego sposobu postępowania w leczeniu dorosłych chorych na nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka z mutacją w genie *BRAF* przedstawiono w rozdziale 3.8.1, w którym opisano opcje terapeutyczne zalecane przez zagraniczne oraz polskie organizacje. Natomiast w rozdziale 3.8.2 przedstawiono rekomendacje dotyczące finansowania opcji terapeutycznych stosowanych w analizowanym wskazaniu.

W rozdziale 3.8.3 opisano natomiast praktykę kliniczną w Polsce określoną na podstawie wyników ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów klinicznych.

3.8.1. Wytyczne kliniczne i sposób finansowania opcji terapeutycznych w Polsce

W niniejszym rozdziale przedstawiono opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka z mutacją w genie *BRAF*. W ramach analizy przedstawiono jedynie najnowsze wytyczne (od 2013 roku), zawierające zalecenia dotyczące

schematów leczenia podawanych w populacji docelowej (w przypadku braku zaleceń dla chorych z mutacją w genie *BRAF* wskazywano zalecenia dla wszystkich chorych na czerniaka).

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 7 dokumentów, opublikowanych przez zagraniczne organizacje oraz 1 dokument wydany przez polską organizację. Dodatkowo przedstawiono także zalecenia ekspertów na rok 2016, dotyczące diagnostyki i leczenia czerniaka, opracowane pod kierunkiem profesora Piotra Rutkowskiego, stanowiące swego rodzaju aktualizację wytycznych Polskiej Unii Onkologii z 2013 roku. Wszystkie dokumenty opisują aktualne standardy postępowania w leczeniu populacji docelowej.

Wytyczne zagraniczne

Organizacja ⁷	Rok wydania	Cel
NCCN	2016 [36]	Leczenie czerniaka
AHS	2015 [33]	Leczenie systemowe nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka skóry w III lub IV stopniu zaawansowania
ESMO	2015 [34]	Diagnostyka i leczenie czerniaka
NICE	2015 [36]	Leczenie czerniaka
PMCC	2015 [38]	Leczenie czerniaka
CCNS	2013 [35]	Leczenie czerniaka
DDG DeCOG	2013 [39]	Diagnostyka i leczenie czerniaka

Wytyczne polskie

Organizacja ⁸	Rok wydania	Cel
Rutkowski	2015 [41]	Diagnostyka i leczenie czerniaka skóry
PTOK	2013 [40] (aktualne na dzień 06.10.2014 r.)	Diagnostyka i leczenie czerniaka skóry

Zgodnie z rekomendacjami przedstawionymi w wytycznych *AHS 2015*, *ESMO 2015* oraz *PTOK 2013* oraz zaleceniami ekspertów (*Rutkowski 2015*) u chorych na nieresekcyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego czerniaka skóry, przed podjęciem leczenia zaleca się **wykonanie badania w kierunku potwierdzenia obecności mutacji genu *BRAF***.

Według zaleceń przedstawionych we wszystkich odnalezionych wytycznych u chorych, u których występuje mutacja w genie *BRAF* należy zastosować **terapię celowaną** tj. wemurafenib w monoterapii (WEM) lub w skojarzeniu z kobimetynibem bądź dabrafenib w monoterapii lub w skojarzeniu z trametynibem. Jeśli leki te nie były podane w ramach

⁷ang. *National Comprehensive Cancer Network* – amerykańska organizacja zrzeszająca onkologów; ang. *Alberta Health Service* – organizacja zapewniająca opiekę medyczną w kanadyjskiej prowincji Alberta; ang. *European Society for Medical Oncology* – Europejskie Stowarzyszenie Onkologii Klinicznej; ang. *National Institute for Health and Care Excellence* – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii; ang. *Princess Margaret Cancer Centre* – ośrodek leczenia nowotworów im. Księżniczki Małgorzaty ang. *Cancer Care Nova Scotia* – organizacja zapewniająca profilaktykę onkologiczną na terenie Nowej Szkocji w Kanadzie; ang. *German Dermatologic Society* – *Dermatologic Cooperative Oncology Group* – Niemieckie Towarzystwo Dermatologii – Grupa onkologów zajmująca się dermatologią onkologiczną

⁸Polska Unia Onkologii

leczenia początkowego, mogą zostać zastosowane w przypadku progresji choroby. W wytycznych *PTOK 2013* i zaleceniach *Rutkowski 2015* wskazano, że inhibitory *BRAF* u chorych na zaawansowanego czerniaka z mutacją genu *BRAF* powodują szybką odpowiedź oraz kontrolę nowotworu u większości chorych i powinny być rozważane w ramach leczenia z wyboru u chorych z objawami choroby i/lub dużą masą nowotworu.

Według zaleceń przedstawionych w odnalezionych wytycznych w populacji docelowej można także zastosować **immunoterapię** np. przeciwciała anti-PD-1 (ang. *anti programmed death receptor-1* – blokery receptora zaprogramowanej śmierci komórki w monoterapii) – pembrolizumab, niwolumab oraz terapię skojarzoną zawierającą niwolumab i ludzkie przeciwciało monoklonalne (ipilimumab) lub ipilimumab w monoterapii. Podobnie jak w przypadku terapii celowanej immunoterapia może być zastosowana także w przypadku progresji choroby, o ile dany lek nie był już uprzednio zastosowany.

W odnalezionych wytycznych (min. *PTOK 2013*) oraz zaleceniach ekspertów (*Rutkowski 2015*) wskazano, że nie ma ostatecznych danych dotyczących optymalnego algorytmu stosowania terapii celowanej oraz immunoterapii u chorych na czerniaki z obecnością mutacji genu *BRAF*, jednak aktywność inhibitorów *BRAF* jest zachowana również po zastosowaniu immunoterapii oraz odwrotnie, aktywność immunoterapii jest zachowana po uprzednim zastosowaniu inhibitorów *BRAF*. Stosowanie terapii skojarzonej pozwala uzyskać wysoki odsetek odpowiedzi na leczenie oraz szybkie złagodzenie objawów choroby, natomiast przeciwciała anti-PD-1 powodują występowanie mniejszej częstości odpowiedzi na leczenie, ale odpowiedź ta jest długotrwała.

Leki cytotoksyczne m.in. dakarbazyna, temozolomid, paklitaksel, cisplatyna, karboplatyna, winblastyna i pochodne nitrozomocznika (w ramach monoterapii lub terapii wielolekowej), a także **taksany, fotemustynę, interferon lub interleukina 2 (IL-2)** są zalecane w przypadku progresji choroby lub osiągnięcia maksymalnej korzyści klinicznej z zastosowania terapii celowanej u chorych znajdujących się w 0-2 stanie sprawności oraz jeśli nie jest możliwe włączenie chorego do udziału w badaniu klinicznym lub gdy zastosowanie terapii celowanej bądź immunoterapii nie jest możliwe. W wytycznych *ESMO 2015* oraz *DDG DeCOG 2013* i *PTOK 2013* wskazano, że chemioterapia wielolekowa nie wykazuje wydłużenia czasu przeżycia całkowitego w porównaniu do monoterapii. Zgodnie z zaleceniami ekspertów (*Rutkowski 2015*) chemioterapia powinna być stosowana jedynie jako leczenie ratujące po niepowodzeniu terapii celowanej lub immunoterapii.

U chorych, u których występuje nieresekcyjny lub przerzutowy czerniak, uprzednio nieleczonych oraz w przypadku progresji choroby lub osiągnięcia maksymalnej korzyści klinicznej z zastosowania terapii celowanej u chorych znajdujących się w 0-2 stanie sprawności można rozważyć **udział chorych w badaniu klinicznym**.

Odnalezione wytyczne wskazują także możliwość zastosowania w populacji docelowej **radioterapii** jako terapii paliatywnej u chorych, u których występuje nieresekcyjna choroba węzłów, guzki satelitarne lub tranzytowe oraz w leczeniu chorych u których występują objawowe lub potencjalnie objawowe przerzuty do tkanek miękkich i/lub kości a także u chorych, u których występują przerzuty do mózgu.

Wśród pozostałych zidentyfikowanych na podstawie analizy odnalezionych wytycznych opcji terapeutycznych należy wymienić:

- ⊗ **elektrochemioterapię** – u chorych, u których występują nieresekcyjne guzki tranzytowe lub przerzuty;
- ⊗ **T-VEC** (ang. *talimogene laherparepvec* – szczepionka uzyskana z wirusa opryszczki wargowej) – u chorych, u których występują nieresekcyjne guzki tranzytowe;
- ⊗ **chemioterapię perfuzyjną** – m.in. izolowaną perfuzję kończyny z zastosowaniem melfalanu i/lub czynnika martwicy nowotworu alfa u chorych, u których występują nieresekcyjne przerzuty tranzytowe;
- ⊗ **zabieg chirurgiczny** – u chorych, u których występują nieliczne przerzuty w tym przerzuty do mózgu;
- ⊗ **laser CO₂** – u chorych, u których występują nieresekcyjne przerzuty tranzytowe.

Ponadto zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w wytycznych *NCCN 2016* oraz *DDG DeCOG 2013* u chorych, u których występuje nieresekcyjny lub przerzutowy czerniak, w przypadku kolejnej progresji choroby lub osiągnięcia maksymalnej korzyści klinicznej z zastosowania terapii celowanej gdy występuje 3-4 stan sprawności należy zastosować **najlepsze leczenie wspomagające**.

Szczegółowy opis wytycznych polskich i zagranicznych znajduje się w poniższej tabeli.

Tabela 4.
Podsumowanie zagranicznych i polskich wytycznych klinicznych dotyczących leczenia dorosłych chorych na nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka skóry

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia
AHS 2015	Badanie obecności mutacji <i>BRAF</i>	U dorosłych chorych, u których występuje nieresekcyjny lub przerzutowy czerniak w obrębie skóry (III - IV stopień) wybór metody leczenia powinien być indywidualny i oparty na wskazanych przez lekarza prowadzącego czynnikach. Przed przystąpieniem do leczenia chorzy powinni zostać poddani w akredytowanym laboratorium badaniu z zastosowaniem biomarkera genu <i>BRAF</i> , w celu określenia czy mogą być oni kandydatami do leczenia inhibitorem <i>BRAF</i> .
ESMO 2015		U chorych na czerniaka nieresekcyjnego w III stopniu oraz u chorych na czerniaka przerzutowego w IV stopniu obowiązkowo należy przeprowadzić badanie w kierunku obecności mutacji. Jeśli występuje dziki typ mutacji <i>BRAF</i> należy przeprowadzić badanie w kierunku mutacji <i>NRAS</i> (V, A). Określenie obecności mutacji umożliwia dobór właściwej terapii celowanej lub udział w badaniu klinicznym.
Rutkowski 2015		U chorych, u których występują przerzuty lub u których ryzyko nawrotu choroby jest wysokie, zalecane jest przeprowadzenie oceny obecności mutacji genu <i>BRAF</i>.
PTOK 2013		U chorych w stadium uogólnienia choroby zaleca się wykonanie badania stanu genu <i>BRAF</i>.
NCCN 2016	Terapia celowana	<p>U chorych, u których występuje nieresekcyjny lub przerzutowy czerniak, wcześniej nieleczonych, jeśli występuje mutacja w genie <i>BRAF</i> można zastosować:</p> <ul style="list-style-type: none"> • terapię skojarzoną (opcja preferowana): <ol style="list-style-type: none"> a) dabrafenib + trametynib (kategoria 1); b) wemurafenib + kobimetynib (kategoria 1); • monoterapię: <ol style="list-style-type: none"> a) wemurafenib (kategoria 1); b) dabrafenib (kategoria 1). <p>W przypadku progresji choroby lub osiągnięcia maksymalnej korzyści klinicznej z zastosowania terapii celowanej u chorych, u których występuje mutacja w genie <i>BRAF</i> znajdujących się w 0-2 stanie sprawności można zastosować:</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia
		<ul style="list-style-type: none"> * terapię skojarzoną (opcja preferowana): <ul style="list-style-type: none"> a) dabrafenib + trametynib (kategoria 2A); b) wemurafenib + kobimetynib (kategoria 2A); * monoterapię: <ul style="list-style-type: none"> a) wemurafenib (kategoria 2A); b) dabrafenib (kategoria 2A). <p>Powyższe leki mogą zostać zastosowane tylko jeśli nie były stosowane w ramach leczenia początkowego.</p> <p>W przypadku progresji choroby lub osiągnięcia maksymalnej korzyści klinicznej z zastosowania terapii celowanej u chorych znajdujących się w 0-2 stanie sprawności można zastosować imatynib w przypadku chorych z aktywną mutacją c-KIT (kategoria 2A).</p>
AHS 2015		<p>U dorosłych chorych, u których występuje nieresekcyjny lub przerzutowy czerniak w obrębie skóry (III - IV stopień) gdy występuje mutacja genu <i>BRAF</i> oraz duża objętość guza, choroba objawowa lub w przypadku chorych którzy nie są odpowiednimi kandydatami do zastosowani immunoterapii (ipilimumab) można zastosować:</p> <ul style="list-style-type: none"> * wemurafenib (doustnie w dawce 960 mg, 2 razy/dobę) + kobimetynib (doustnie w dawce 60 mg, raz/dobę przez 21 dni po których następuje 7 dni przerwy); * dabrafenib (doustnie w dawce 150 mg 2 razy/dobę) + trametynib (doustnie w dawce 2 mg, raz/dobę). <p>U chorych wykazujących mutację genu <i>BRAF</i>, u których wykazano brak tolerancji wcześniejszego leczenia lub progresję choroby można rozważyć terapię celowaną – jeśli chory i początkowo nie otrzymał lub nie wykazał oporności na inhibitor BRAF/MEK (ang. <i>mitogen-activated extracellular signal regulated kinase</i> – kinazy naskórkowego czynnika wzrostu).</p> <p>U chorych, u których początkowo zastosowano immunoterapię z wykorzystaniem ipilimumabu należy rozważyć zastosowanie terapii celowanej.</p>
ESMO 2015		<p>Terapia celowana obok immunoterapii jest podstawą terapii czerniaka uogólnionego. U chorych uprzednio nieleczonych można zastosować terapie skojarzoną BRAF/MEK inhibitor (chorzy z mutacją w genie <i>BRAF</i>) (II, B).</p>
NICE 2015		<p>W przypadku choroby przerzutowej (IV stopień) z mutacją <i>BRAF</i> V600można zastosować dabrafenib lub wemurafenib (rekomendacja warunkowa). U chorych, u których występują nieresekcyjne przerzuty tranzytowe (stopień III) należy zastosować terapię systemową, taką jak w przypadku chorych w IV stopniu zaawansowania.</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia
PMCC 2015		<p>Opcje terapeutyczne u chorych z przerzutami obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> • inhibitory BRAF np. wemurafenib u chorych, u których występuje mutacja V600E lub V600K; • imatynib u chorych, u których występuje mutacja <i>c-KIT</i>.
Rutkowski 2015		<p>Obecnie w Polsce chorzy na zaawansowanego czerniaka wykazującego mutację genu <i>BRAF</i> mogą, w ramach programów lekowych otrzymać wemurafenib oraz dabrafenib. Wyniki ostatnich badań wskazują na skuteczność zastosowania inhibitorów BRAF w skojarzeniu z inhibitorami MEK tj. wemurafenibu + kobimetynibu oraz dabrafenibu + trametynibu. Terapie skojarzone pozwalają osiągnąć lepsze efekty leczenia bez zwiększenia efektu toksycznego. Wymienione leki mogą być zastosowane m.in. u chorych, u których występują stabilne i/lub bezobjawowe przerzuty do mózgu. Terapie skojarzone pozwalają uzyskać szybką odpowiedź na leczenie i kontrolę choroby i należy je rozważyć, jako leczenie z wyboru w przypadku chorych, u których występują objawy kliniczne nowotworu i/lub duża masa guza. Szczególne korzyści z leczenia można odnotować u chorych z podwyższonym stężeniem dehydrogenazy mleczanowej.</p> <p>Nie ma ostatecznych danych dotyczących algorytmu stosowania terapii celowanej i immunoterapii u chorych na czerniaki z obecnością mutacji genu <i>BRAF</i>, jednak aktywność inhibitorów BRAF jest zachowana również po zastosowaniu immunoterapii oraz odwrotnie, aktywność immunoterapii jest zachowana po uprzednim zastosowaniu inhibitorów BRAF.</p>
CCNS 2013		<p>Opcję leczenia chorych z przerzutami stanowią nowe terapie systemowe np. wemurafenib u chorych, u których występuje mutacja genu <i>BRAF</i> (jako leczenie początkowe).</p>
DDG DeCOG 2013		<p>U chorych, u których występuje mutacja w genie <i>BRAF</i> można zastosować inhibitor BRAF(A, 1B).</p> <p>U chorych, u których występuje mutacja <i>c-KIT</i> można zastosować inhibitor kinazy <i>c-KIT</i>.</p> <p>U chorych z przerzutami odległymi (stopień IV) oraz chorych z chorobą nieresekcyjną (stopień III), u których występuje mutacja <i>BRAF/c-KIT</i> lub <i>NRAS</i> i duże obciążenie nowotworem lub szybka progresja należy zastosować specyficzny inhibitor.</p>
PTOK 2013		<p>Wemurafenib został zarejestrowany do leczenia chorych na zaawansowane czerniaki z mutacją <i>BRAF</i> (oznaczanie tej mutacji jest możliwe w polskich ośrodkach za pomocą zwalidowanego testu). Wemurafenib przedłuża czas przeżycia całkowitego, jednak u większości chorych dochodzi do pojawiania się oporności na leczenie.</p> <p>W 2012 roku potwierdzono skuteczność terapeutyczną innego inhibitora BRAF— dabrafenibu (charakteryzującego się skutecznością porównywalną ze skutecznością wemurafenibu, ale innym profilem toksyczności — m.in. istotnie mniejszym ryzykiem występowania raków płaskonabłonkowych).</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia
		<p>W badaniu III fazy potwierdzono również skuteczność inhibitora MEK — trametynibu — w leczeniu chorych na przerzutowe czerniaki z obecnością mutacji <i>BRAF</i>. Skuteczność inhibitorów MEK obserwowano również u chorych z mutacjami <i>NRAS</i>.</p> <p>Wymienione leki mają korzystne działanie również u chorych ze stabilnymi lub/i bezobjawowymi przerzutami w mózgu.</p> <p>Inhibitory BRAF u chorych na zaawansowane czerniaki z mutacją <i>BRAF</i> powodują szybką odpowiedź oraz kontrolę nowotworu u większości chorych i powinny być rozważane w ramach leczenia z wyboru chorych z objawami choroby i/lub dużą masą nowotworu.</p> <p>Nie ma ostatecznych danych dotyczących algorytmu stosowania ipilimumabu i wemurafenibu u chorych na czerniaki z obecnością mutacji <i>BRAF</i>, chociaż aktywność inhibitorów BRAF jest zachowana również po leczeniu ipilimumabem.</p> <p>W rzadkich przypadkach chorych na czerniaki z mutacją <i>KIT</i> obserwowano aktywność inhibitorów kinazy KIT.</p>
NCCN 2016	Immunoterapia	<p>U chorych u których występuje nieresekcyjny lub przerzutowy czerniak, wcześniej nieleczonych można zastosować:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeciwciała anty-PD-1 w monoterapii – pembrolizumab (kategoria 2A), niwolumab (kategoria 1); • terapię skojarzoną niwolumab + ipilimumab (kategoria 2A). <p>W przypadku progresji choroby lub osiągnięcia maksymalnej korzyści klinicznej z zastosowania terapii celowanej u chorych znajdujących się w 0-2 stanie sprawności można zastosować:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeciwciała anty-PD-1 w monoterapii: <ul style="list-style-type: none"> • pembrolizumab (kategoria 2A); • niwolumab (kategoria 2A); • terapię skojarzoną niwolumab + ipilimumab (kategoria 2A); • ipilimumab (kategoria 1) – może być zastosowany ponownie pod warunkiem, że u chorego nie odnotowano istotnej toksyczności układowej w czasie poprzedniej terapii ipilimumabem oraz u których odnotowano nawrót choroby po początkowej odpowiedzi klinicznej na leczenie lub mieli progresję choroby po stabilnej chorobie przez 3 miesiące. <p>Powyższe leki mogą zostać zastosowane tylko jeśli nie były stosowane w ramach leczenia początkowego.</p>
AHS 2015		<p>Dorośli chorzy, u których występuje nieresekcyjny lub przerzutowy czerniak w obrębie skóry (III - IV stopień) oraz mutacja genu <i>BRAF</i> mogą stosować przeciwciała anty-PD-1 (mała objętość guza, choroba bezobjawowa):</p> <ul style="list-style-type: none"> • pembrolizumab (2 mg/kg dożylnie co 3 tygodnie) – na dzień wydania wytycznych lek nie jest finansowany ramach AHS; • ipilimumab (3 mg/kg dożylnie, 4 dawki co 3 tygodnie). <p>U chorych, u których wykazano brak tolerancji wcześniejszego leczenia lub progresję choroby można rozważyć ipilimumab (jeśli początkowo stosowano terapię celowaną lub anty-PD-1).</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia
		<p>U chorych, u których początkowo zastosowano immunoterapię z wykorzystaniem ipilimumabu należy rozważyć zastosowanie przeciwciała anti-PD-1 lub ponowne zastosowanie ipilimumabu (jeśli odpowiedź na leczenie utrzymywała się co najmniej 6 mies.).</p>
ESMO 2015		<p>Immunoterapia obok terapii celowanej jest podstawą terapii czerniaka uogólnionego. U chorych uprzednio nieleczonych można zastosować przeciwciała anti-PD1 (pembrolizumab, niwolumab), ipilimumab oraz przeciwciała anti CTLA4 (dotyczy wszystkich chorych) (II, B).</p> <p>U chorych, u których występuje dziki typ mutacji <i>BRAF</i> można zastosować ipilimumab lub przeciwciało anti-PD1 (preferowane). Przeciwciała anti-PD1 można zastosować także po niepowodzeniu terapii ipilimumabem.</p>
NICE 2015		<p>U chorych z przerzutami odległymi (stopień IV) oraz chorych z chorobą nieresekcyjną (stopień III), uprzednio nieleczonych lub stosujących wcześniej leczenie można zastosować immunoterapię (ipilimumab).</p>
PMCC 2015		<p>U chorych z przerzutami bez mutacji można zastosować ipilimumab.</p>
Rutkowski 2015		<p>Ipilimumab jest lekiem zarejestrowanym u uprzednio leczonych chorych na przerzutowego czerniaka. Obecnie w terapii czerniaków skóry można zastosować blokery punktów kontrolnych układu immunologicznego tj. niwolumab lub pembrolizumab, stosowane w monoterapii lub w skojarzeniu z przeciwciałami anti-CTLA-4. W badaniach klinicznych wykazano większą skuteczność tych leków w odniesieniu do wydłużenia czasu przeżycia całkowitego lub czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w porównaniu do ipilimumabu. W świetle najnowszych danych ipilimumab nie powinien dłużej stanowić podstawowej terapii immunologicznej, istnieją, bowiem inne skuteczniejsze immunoterapeutyki tj. niwolumab i pembrolizumab. Przeciwciała anti-PD1 wiążą się z niższą częstością odpowiedzi, ale odpowiedź ta jest długotrwała.</p>
CCNS 2013		<p>Opcję leczenia chorych z przerzutami, uprzednio leczonych i z odpowiednim stanem sprawności oraz bez innych chorób autoimmunologicznych stanowi ipilimumab.</p>
DDG DeCOG 2013		<p>U chorych, u których występują nieresekcyjne przerzuty można zastosować immunoterapię ipilimumabem (A, 1B).</p> <p>U chorych z przerzutami odległymi (stopień IV) oraz chorych z czerniakiem nieresekcyjnym (stopień III), u których występuje mutacja <i>BRAF</i> / <i>c-KIT</i> lub <i>NRAS</i> i małe obciążenie nowotworem lub powolna progresja należy zastosować ipilimumab w monoterapii.</p> <p>U chorych z przerzutami (stopień IV) oraz chorych nieresekcyjnych (stopień III), u których występuje mutacja <i>BRAF</i> / <i>c-KIT</i> lub <i>NRAS</i> obciążenie nowotworem jest małe lub progresja choroby jest wolna można zastosować ipilimumab w monoterapii.</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia
PTOK 2013		<p>Ipilimumab został zarejestrowany w Europie do leczenia chorych na uogólnione czerniaki po niepowodzeniu wcześniejszej terapii. Korzyść z leczenia choroby odnosi się dopiero po 3–4 miesiącach, co ogranicza jego zastosowanie do chorych na zaawansowanego czerniaka o minimalnych objawach, dobrym stanie sprawności i powolnym przebiegu choroby oraz bez współwystępowania chorób autoimmunologicznych.</p> <p>U chorych na czerniaki bez mutacji <i>BRAF</i> podstawową opcją w drugiej linii leczenia jest ipilimumab.</p> <p>Toczą się również badania nad innymi lekami o nieswoistym działaniu immunostymulującym (np. przeciwciała anty-PD1).</p>
NCCN 2016	Leki cytotoksyczne	<p>U chorych, u których występuje nieresekcyjny lub przerzutowy czerniak w przypadku progresji choroby lub osiągnięcia maksymalnej korzyści klinicznej z zastosowania terapii celowanej u chorych znajdujących się w 0-2 stanie sprawności można zastosować:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ biochemioterapię (kategoria 2B) - darkarbazyna lub temozolomid i cisplatyna lub karboplatyna z lub bez winblastyny lub nitrozomocznika oraz IL-2 i interferon alfa-2b; ⊗ leki cytotoksyczne (kategoria 2A): <ul style="list-style-type: none"> ⊗ dakarbazyna; ⊗ temozolomid; ⊗ paklitaksel; ⊗ paklitaksel w kompleksie z albuminą; ⊗ terapia skojarzona paklitaksel +karboplatyna. <p>W przypadku progresji choroby lub osiągnięcia maksymalnej korzyści klinicznej z zastosowania terapii celowanej u chorych znajdujących się w 0-2 stanie sprawności można także zastosować IL-2 w wysokich dawkach (z wyjątkiem chorych z nieodpowiednim stanem narządów, złym stanem sprawności, z nieleczonymi lub aktywnymi przerzutami do mózgu, a chorych, u których występują niewielkie przerzuty do mózgu bez istotnego obrzęku okołoguzowego można rozważyć podanie IL-2 (kategoria 2B)).</p>
ESMO 2015		<p>Jeśli nie jest możliwe włączenie chorego do udziału w badaniu klinicznym lub zatwierdzone nowe leki nie są dostępne, można zastosować u chorego leki cytotoksyczne np. dakarbazynę, temozolomid (II, C). Można też zastosować taksany, fotemustynę, pochodne platyny, cytokiny (interferony, IL-2) lub kombinacje leków. W agresywnej postaci przerzutowej można zastosować chemioterapię wielolekową zawierającą paklitaksel i karboplatynę lub cisplatynę, windezynę i dakarbazynę. Chemioterapia wielolekowa nie wykazuje jednak wydłużenia czasu przeżycia całkowitego w porównaniu do monoterapii.</p>
NICE 2015		<p>U chorych z przerzutami odległymi (IV stopień) można zastosować chemioterapię cytotoksyczną (dakarbazynę) tylko jeśli zastosowanie terapii celowanej lub immunoterapii nie jest odpowiednie (u chorych leczonych wcześniej dakarbazyną nie należy rutynowo stosować ponownie dakarbazyny z wyjątkiem stosowania w ramach badań klinicznych).</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia
PMCC 2015		<p>U chorych z przerzutami można zastosować chemioterapię paliatywną – głównie stosowana jest dakarbazyna.</p> <p>U chorych z czerniakiem nieresekcyjnym można wykonać bezpośrednie dozmianowe wstrzyknięcie IL-2.</p>
Rutkowski 2015		<p>Obecnie chemioterapia powinna być stosowana u chorych na zaawansowaną postać czerniaka jedynie jako terapia ratująca, po niepowodzeniu terapii celowanej lub immunoterapii. W leczeniu chorych, u których występują przerzuty może zostać zastosowana dakarbazyna, jednak jej skuteczność jest ograniczona. Paklitaksel może być zastosowany w ramach monoterapii lub w skojarzeniu z karboplatiną u chorych uprzednio leczonych, ale nie powoduje on długotrwałej kontroli choroby. Biochemioterapia (chemioterapia w skojarzeniu z interleukiną-2 lub interferonem alfa-2b nie wykazuje wydłużenia czasu przeżycia całkowitego w porównaniu do chemioterapii).</p>
CCNS 2013		<p>U chorych na czerniaka nieresekcyjnego, u których występują przerzuty można zastosować następujące opcje terapeutyczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • chemioterapię: dakarbazyna (leczenie początkowe u chorych, u których nie występuje mutacja w genie <i>BRAF</i>); • cisplatylna lub paklitaksel jako kolejny rodzaj chemioterapii u chorych u których stan sprawności wynosi 0-2; • IL-2 – wydłużenie czasu całkowitej remisji u około 5% chorych (na dzień wydania wytycznych opcja nie jest dopuszczona); • temozolomid (na dzień wydania wytycznych opcja nie jest dopuszczona).
DDG DeCOG 2013		<p>Monochemioterapia dakarbazyną może być stosowana u chorych, u których występują nieresekcyjne przerzuty (0, 1B).</p> <p>Skuteczność temozolomidu i fotemustyny jest porównywalna ze skutecznością dakarbazyny (1B).</p> <p>Chemioterapia wielolekowa powoduje większą częstość odpowiedzi na leczenie, ale nie wydłuża istotnie mediany czasu przeżycia całkowitego (1A). Chemioterapia wielolekowa może być zastosowana u chorych z progresją nowotworu w czasie wcześniejszej terapii systemowej lub początkową szybką progresją nowotworu.</p> <p>Biochemioterapia składa się z chemioterapii wielolekowej z skojarzeniem z interferonem alfa i IL-2, nie powinna być stosowana z uwagi na wysoką toksyczość przy jednoczesnych niepewnych korzyściach zwłaszcza odnoście czasu przeżycia chorych (A, 1A).</p> <p>Chemioterapię wielolekową można rozważyć u chorych z przerzutami odległymi (stoper IV) oraz chorych na czerniaka nieresekcyjnego (stoper III) u których występuje mutacja <i>BRAF</i>/ <i>c-KIT</i> lub <i>NRAS</i> i małe obciążenie nowotworem lub powolna progresja w przypadku ponownej progresji.</p> <p>U chorych, u których nie występuje mutacja <i>BRAF</i>/ <i>c-KIT</i> lub <i>NRAS</i>, ale odnotowano duże obciążenie nowotworem lub szybką progresję zaleca się monochemioterapię bądź chemioterapię wielolekową. W przypadku progresji należy zastosować chemioterapię wielolekową.</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia
PTOK 2013		<p>Dakarbazyne jest jedynym zarejestrowanym w uogólnionym czerniaku lekiem cytotoksycznym, przy czym jej skuteczność jest ograniczona. Dakarbazyne jest stosowana przez 5 kolejnych dni w dobowej dawce 200 mg/m² (możliwość 1-dniowego stosowania leku w większej dawce (850–1000 mg/m² co 3 tygodnie) nie została formalnie zatwierdzona, chociaż jest bardziej użyteczna w praktyce).</p> <p>Podobne wyniki jak dla dakarbazyny w badaniu III fazy uzyskano po zastosowaniu temozolomidu.</p> <p>Paklitaxel w monoterapii lub stosowany łącznie z karboplatiną nie przedłuża zasadniczo czasu trwania odpowiedzi w ramach drugiej linii leczenia i lek ten nie został dotychczas (na dzień wydania wytycznych) zarejestrowany w leczeniu zaawansowanego czerniaka.</p> <p>W badaniach klinicznych nie wykazano większej skuteczności wielolekowych schematów z udziałem dakarbazyny w skojarzeniu z cisplatiną, alkaloidami barwinka (np. winblastyna) i pochodnymi nitrozomocznika (np. karmustyna) oraz tamoksyfenem.</p> <p>Stosowanie biochemioterapii (chemioterapia łącznie z interleukiną-2 i interferon alfa-2b) nie poprawia przeżyć chorych w stosunku do chemioterapii. Zgodnie z wynikami nielicznych badań interleukina-2 w monoterapii lub stosowana łącznie z interferon a-2b nieznacznie zwiększa wskaźnik odpowiedzi bez wpływu na czas przeżycia całkowitego, jednak niepożądane działania leczenia są wyraźnie bardziej nasilone.</p>
NCCN 2016	Radioterapia	<p>U chorych, u których występuje nieresekcyjny lub przerzutowy czerniak radioterapia może zostać zastosowana:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ jako terapia paliatywna u chorych, u których występuje nieresekcyjna choroba węzłów, guzki satelitarne lub tranzytowe (kategoria 2B); ⊗ u chorych, u których występują objawowe lub potencjalnie objawowe przerzuty do tkanek miękkich i/lub kości (kategoria 2A); ⊗ u chorych, u których występują przerzuty do mózgu – radiochirurgia (kategoria 2A) lub radioterapia całego mózgu jako leczenie towarzyszące (kategoria 2B) lub leczenie początkowe (kategoria 2A).
ESMO 2015		<p>U chorych, u których występują objawowe przerzuty do mózgu lub zlokalizowane i bolesne przerzuty do kości należy zastosować radioterapię paliatywną. Zamiast naświetlania całej tkanki mózgu preferowane jest naświetlanie stereotaktyczne. U chorych, u których występują nieresekcyjne przerzuty tranzytowe można zastosować radioterapię (V, D).</p>
NICE 2015		<p>U chorych, u których występują przerzuty do mózgu odpowiednim może być zastosowanie radioterapii stereotaktycznej. U chorych, u których występują nieliczne przerzuty należy rozważyć wdrożenie terapii ablacyjnej (radioterapia stereotaktyczna, radioembolizacja) w celu zapobiegania powstaniu i kontrolowania objawów. U chorych w stopniu zaawansowania IIIC radioterapia jako leczenie adjuwantowe może być zastosowana jedynie jeśli szacuje się, że zmniejszenie ryzyka nawrotu przewyższa ryzyko wystąpienia istotnych zdarzeń niepożądanych. U chorych, u których występują nieresekcyjne przerzuty tranzytowe (stopień III) należy zastosować radioterapię.</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia
PMCC 2015		U chorych z przerzutami można zastosować radioterapię paliatywną. Zwłaszcza jest ona korzystna u chorych, u których występują objawowe przerzuty do kości, płuc, mózgu czy wątroby.
Rutkowski 2015		Radioterapia może być zastosowana u chorych, u których występują zmiany nieresekcyjne, w przypadku obecności przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym. Radioterapia jest także stosowana jako leczenie paliatywne u chorych, u których występują przerzuty do tkanek miękkich (ból, owrzodzenia) lub przerzuty do kości.
CCNS 2013		W przypadku czerniaka nieresekcyjnego z przerzutami u chorych można zastosować radioterapię. U chorych, u których występują objawowe przerzuty do kości można zastosować radioterapię. Radioterapię można też zastosować u chorych, u których występują przerzuty do mózgu, zaawansowana choroba w obrębie pach lub pachwin lub rozległe zmiany skórne niekwalifikujące się do zabiegu chirurgicznego.
DDG DeCOG 2013		W przypadku przerzutów odległych, przerzutów nieresekcyjnych w obrębie skóry, tkanki podskórnej i węzłów chłonnych można zastosować radioterapię w celu poprawy jakości życia, zapobiegania bólu i poprawy lokalnej kontroli guza (o, 4). Radioterapię należy zastosować również w przypadku przerzutów do kości (B, 4) oraz mózgu (jeśli przewidywany czas przeżycia jest dłuższy niż 3 mies. (B, 1b).
PTOK 2013		W przypadku wycięcia wznowy miejscowej i limfadenektomii z powodu przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych u chorych można zastosować radioterapię uzupełniającą jeśli występuje: obecność naciekania pozatorebkowego węzła, zajęcie ≥ 4 węzłów chłonnych (stopień IIIC), średnica przerzutu > 3 cm, stwierdzenie przerzutów w węzłach chłonnych szyi (od 2 zmienionych przerzutowo węzłów chłonnych lub przy wielkości przerzutu minimum 2 cm), nawrót po resekcji. W postępowaniu paliatywnym radioterapia znajduje zastosowanie u chorych z przerzutami w tkankach miękkich (owrzodzenia i ból) i kościach (ból).
ESMO 2015	Elektrochemioterapia	U chorych, u których występują nieresekcyjne guzki tranzytowe należy rozważyć elektrochemioterapię.
NICE 2015		U chorych, u których występują nieresekcyjne przerzuty tranzytowe (stopień III) należy zastosować elektrochemioterapię.
ESMO 2015	Immunoterapia onkolityczna(T-VEC)	U chorych, u których występują nieresekcyjne guzki tranzytowe należy rozważyć immunoterapię onkolityczną z wykorzystaniem szczepionki T-VEC (najlepiej w warunkach badania klinicznego).

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia
ESMO 2015	Chemioterapia perfuzyjna	U chorych, u których występują nieresekcyjne przerzuty tranzytowe można zastosować izolowaną perfuzję kończyny z zastosowaniem melfalanu i/lub czynnika martwicy nowotworu alfa (III, C).
NICE 2015		U chorych, u których występują nieresekcyjne przerzuty tranzytowe (stopień III) należy zastosować izolowaną perfuzję kończyny lub izolowany wlew kończynowy.
PMCC 2015		U chorych na czerniaka z miejscową nieresekcyjną wznową wykonywana jest kończynową chemioterapię perfuzyjną w hipertermii z zastosowaniem melfalanu.
CCNS 2013		Izolowaną kończynową chemioterapię perfuzyjną w hipertermii można zastosować u chorych, u których występują nieresekcyjne przerzuty tranzytowe oraz u chorych niekwalifikujących się do zabiegu chirurgicznego.
PTOK 2013		U chorych, u których występują przerzuty <i>in-transit</i> w obrębie kończyny metodą o udowodnionej skuteczności jest izolowana perfuzja pozaustrojowa kończyny w hipertermii z melfalanem , która może być stosowana wyłącznie w ośrodkach o odpowiednim przygotowaniu i doświadczeniu.
ESMO 2015	Zabieg chirurgiczny	U chorych z przerzutami do narządów wewnętrznych o dobrym stanie sprawności oraz odosobnionymi guzkami można zastosować zabieg chirurgiczny (resekcję R0). U chorych z pojedynczymi przerzutami do mózgu można wykonać zabieg chirurgicznym po którym następuje naświetlanie całego mózgu.
NICE 2015		U chorych, u których występują nieliczne przerzuty lub przerzuty do mózgu odpowiednim może być przeprowadzenie zabiegu chirurgicznego.
PMCC 2015		U chorych z przerzutami można zastosować: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ zabieg chirurgiczny – zwykle nie przynosi korzyści z wyjątkiem chorych, u których występują możliwe do zoperowania pojedyncze przerzuty w jelicie cienkim, wątrobie, płucach lub mózgu; ⊗ radiochirurgię, po którym następuje naświetlanie całego mózgu – u chorych z pojedynczymi przerzutami do mózgu jeśli zmiany są nieresekcyjne.
CCNS 2013		U chorych z przerzutami, u których występują zmiany resekcyjne można wykonać resekcję, po której następuje obserwacja chorego.

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia
PTOK 2013		<p>U chorych na czerniaki skóry wykonuje się limfadenektomię w przypadku potwierdzenia obecności przerzutu w wartowniczych węzłach niepodjęrzanych klinicznie sływów chłonnnych lub w przypadku stwierdzenia przerzutów na podstawie badania materiału pobranego drogą biopsji cienkoigłowej z powiększonych i klinicznie podejrzanych węzłów chłonnnych.</p> <p>Podstawową metodą leczenia miejscowego wznowy miejscowej i przerzutów <i>in-transit</i> jest leczenie chirurgiczne. W przypadku przerzutów <i>in-transit</i> postępowanie chirurgiczne obejmuje wycięcie policzalnych zmian (< 10) z marginesem mikroskopowym wolnym od nacieku czerniaka.</p>
NICE 2015	Laser CO₂/ leczenie miejscowe	U chorych, u których występują nieresekcyjne przerzuty tranzytowe (stopień III) można zastosować laser CO ₂ lub leczenie miejscowe np. imikwimod.
NCCN 2016	Udział w badaniu klinicznym	Chorzy, u których występuje nieresekcyjny lub przerzutowy czerniak, uprzednio nieleczeni oraz w przypadku progresji choroby lub osiągnięcia maksymalnej korzyści klinicznej z zastosowania terapii celowanej u chorych znajdujących się w 0-2 stanie sprawności można rozważyć udział w badaniu klinicznym (kategoria 2A).
AHS 2015		U dorosłych chorych, u których występuje nieresekcyjny lub przerzutowy czerniak w obrębie skóry (III - IV stopień) oraz występuje mutacja genu <i>BRAF</i> rekomendowany jest udział w badaniu klinicznym. U chorych, u których wykazano brak tolerancji wcześniejszego leczenia lub progresję choroby również można rozważyć udział w badaniu klinicznym.
Rutkowski 2015		U chorych na czerniaka w stopniu uogólnienia należy rozważyć udział w prospektywnym badaniu klinicznym.
CCNS 2013		Udział w badaniu klinicznym należy rozważyć w przypadku chorych z chorobą nieresekcyjną z przerzutami (stopień IV) oraz chorych nieresekcyjnych (stopień III) zwłaszcza w przypadku pierwszej lub kolejnych progresji choroby.
DDG DeCOG 2013		W przypadku choroby przerzutowej (stopień IV) oraz nieresekcyjnej (stopień III) z obecną mutacją <i>BRAF</i> / <i>c-KIT</i> lub <i>NRAS</i> i małe obciążenie nowotworem lub powolna progresja należy rozważyć udział w badaniu klinicznym.
PTOK 2013		Podstawowym zaleceniem u chorych na uogólnionego czerniaka jest rozważanie włączenia chorego do prospektywnych badań klinicznych.

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia
NCCN 2016	BSC	U chorych, u których występuje nieresekcyjny lub przerzutowy czerniak w przypadku progresji choroby lub osiągnięcia maksymalnej korzyści klinicznej z zastosowania terapii celowanej gdy występuje 3-4 stan sprawności należy zastosować najlepsze leczenie wspomagające (BSC, ang. <i>best supportive care</i>).
DDG DeCOG 2013		W przypadku choroby przerzutowej (stopień IV) oraz nieresekcyjnej (stopień III) przy kolejnej progresji należy rozważyć BSC.

NCCN 2016

Poziom rekomendacji:

Kategoria 1 – rekomendacja oparta na dowodach o wysokiej jakości, interwencja zalecana na podstawie jednomyślnego stanowiska NCCN

2A – rekomendacja oparta na dowodach o niższej jakości, interwencja zalecana na podstawie jednomyślnego stanowiska NCCN

2B – rekomendacja oparta na dowodach o niższej jakości, interwencja zalecana na podstawie stanowiska NCCN

ESMO 2015

Poziom rekomendacji:

A – rekomendacja oparta na dowodach o wysokiej jakości dla oceny skuteczności – istotna korzyść kliniczna (silnie rekomendowane)

B – rekomendacja oparta na dowodach o wysokiej lub umiarkowanej jakości – ograniczona korzyść kliniczna (ogólnie rekomendowane)

C – brak wystarczających dowodów dla skuteczności lub korzyść z leczenia nie przewyższa ryzyka wystąpienia działań niepożądanych (opcjonalne)

Siła dowodów:

II – dowody z małych badań randomizowanych lub dużych badań randomizowanych z podejrzeniem błędu systematycznego (niższa jakość metodyki badania)

III – dowody z metaanalizy tych badań lub badań heterogenicznych

III – dowody z prospektywnych badań kohortowych

V – dowody z badań bez grup kontrolnych, opisów przypadków lub na podstawie opinii ekspertów

DDG DeCOG 2013

Poziom rekomendacji:

A – silna rekomendacja

B – rekomendacja (bez wskazania na jej siłę)

0 – rekomendacja w toku

Siła dowodów:

1a – dowody oparte na wynikach homogenicznych przeglądów systematycznych randomizowanych badań klinicznych

1b – dowody oparte na randomizowanych badaniach klinicznych z wąskim przedziałem ufności

3.8.2. Rekomendacje dotyczące finansowania

3.8.2.1. Rekomendacje zagranicznych organizacji

Poszukiwano rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji oraz technologii opcjonalnych stosowanych w leczeniu chorych na nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka skóry, wydanych przez zagraniczne organizacje. Łącznie odnaleziono 39 rekomendacji.

Lek	Organizacja ⁹	Rok wydania
Kobimetynib	HAS	2016 [53]
	SMC	2015 [89]
Dabrafenib	HAS	2014 [57]
	NHS SELCN	2014 [59]
	NICE	2014 [62]
	PBAC	2013 [82]
	pCODR	2013 [75]
	pCODR	2015 [76]
Dabrafenib + trametynib	PBAC	2014 [86]
	pCODR	2015a [74]
IL-2	HAS	2014a [52]
	NICE	2014a [63]
Ipilimumab	pCODR	2014 [79]
	SMC	2014 [90]
	NHS ASWCS	2013 [58]
	SMC	2013 [91]
	NICE	2012 [64]
	PBAC	2012 [83]

⁹ang. *Scottish Medicines Consortium* – Szkockie Konsorcjum ds. Leków; fr. *Haute Autorité de Santé* – francuska agencja oceny technologii medycznych; ang. *National Health Service - South East London*- Narodowa Służba Zdrowia - komitet ds. chorób nowotworowych w południowo-wschodnim Londynie; ang. *National Institute for Health and Care Excellence* –agencja oceny technologii medycznychw Wielkiej Brytanii; ang. *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* –australijska agencja oceny technologii medycznych; ang. *Pan-Canadian Oncology Drug Review*– kanadyjska grupa ekspertów oceniających technologie medyczne stosowane w onkologii; ang. *National Health Service – Avon, Somerset and Wiltshire*- Narodowa Służba Zdrowia - komitet ds. chorób nowotworowych w hrabstwach Avon, Somerset i Wiltshire w Anglii

	pCODR	2012 [78]
	NHS SELCN	2011 [60]
Pembrolizumab	HAS	2016a [54]
	NICE	2015 [69]
	NICE	2015a [68]
	PBAC	2015 [85]
	pCODR	2015b [80]
	SMC	2015a [94]
	SMC	2015b [93]
Wemurafenib	NHS SELCN	2013 [61]
	PBAC	2013a [88]
	SMC	2013a [95]
	HAS	2012 [56]
	NICE	2012a [73]
	PBAC	2012a [87]
Niwolumab	pCODR	2012a [81]
	SMC	2016 [92]
	HAS	2016b [52]
	NICE	2016 [67]
	pCODR	2016 [77]
	PBAC	2015a [84]

Odnaleziono 1 rekomendację wydaną przez HAS w 2016 roku dla ocenianej interwencji. W dokumencie tym przedstawiono pozytywną opinię na temat finansowania kobimetynibu w populacji dorosłych chorych na nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka wykazującego mutację V600 genu *BRAF*.

Odszukano dodatkowo wydany przez NICE w sierpniu 2015 roku projekt rekomendacji dla kobimetynibu stosowanego w skojarzeniu z wemurafenibem w leczeniu chorych na zaawansowanego (nieresekcyjnego lub przerzutowego) czerniaka wykazującego mutację V600 genu *BRAF* – publikacja rekomendacji przewidywana na październik 2016 roku [71].

Dodatkowo odnaleziono także informację na temat prac nad rekomendacją dla niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem również w populacji chorych na zaawansowanego czerniaka (uprzednio nieleczonego), której publikację zaplanowano na wrzesień 2016 roku [66]. Ponadto we wrześniu 2015 roku wydano projekt rekomendacji dla szczepionki T-VEC w leczeniu

przerzutowego czerniaka, a publikacja rekomendacji przewidywana jest na lipiec 2016 roku [72]. W kwietniu 2013 roku NICE opublikował także projekt rekomendacji dla paklitakselu w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą stosowanego u uprzednio nieleczonych chorych na przerzutowego czerniaka [70]. Na stronie internetowej NICE odnaleziono również informację na temat prac nad rekomendacją dla terapii skojarzonej zawierającej dabrafenib i trametynib dla chorych na zaawansowanego (resekcyjnego lub przerzutowego) czerniaka *BRAF V600E* – publikacja rekomendacji planowana jest na sierpień 2016 roku [65].

Dla dabrafenibu wydano 6 pozytywnych rekomendacji, zalecając jego finansowanie ze środków publicznych w leczeniu dorosłych chorych na nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka wykazującego mutację V600 genu *BRAF*. Odnaleziono 2 pozytywne rekomendacje dla terapii skojarzonej zawierającej dabrafenib i trametynib – *pCORD 2015* oraz *PBAC 2014*. W rekomendacji wydanej przez pCODR w 2015 roku zalecono finansowanie terapii stanowiącej przedmiot wniosku u uprzednio nieleczonych chorych na nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka wykazującego mutację V600 genu *BRAF*.

Jedną rekomendację odszukano także dla IL-2. Rekomendacja ta została wydana przez pCODR w 2015 roku i zalecono w niej finansowanie IL-2 u chorych, u których występują tranzytowe przerzuty czerniaka (tj. przerzuty szybko rozwijające się po zabiegu chirurgicznym lub wiele przerzutów tranzytowych nieresekcyjnych) i którzy wykazali niepowodzenie lub nie są kandydatami do zabiegu chirurgicznego lub innych metod leczenia.

Dla ipilimumabu odnaleziono łącznie 10 pozytywnych rekomendacji. Rekomendacje pozytywne dla ipilimumabu zostały wydane w następujących wskazaniach:

- ⊗ dorośli uprzednio nieleczeni chorzy na nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka niewykazujący mutacji *BRAF* oraz chorzy na nieagresywnego lub wolno progresującego czerniaka, po niepowodzeniu uprzedniej terapii, w dobrym ogólnym stanie zdrowia oraz z przewidywanym czasem przeżycia wynoszącym powyżej 3 miesiące (*HAS 2014a*);
- ⊗ dorośli uprzednio nieleczeni chorzy na nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka – bez względu na obecność mutacji w genie *BRAF* (*NICE 2014a*, *pCODR 2014* i *SMC 2014*);
- ⊗ dorośli chorzy na zaawansowanego (nieresekcyjnego lub przerzutowego) czerniaka, którzy stosowali uprzednio leczenie (*NHS ASWCS 2013*, *SMC 2013*, *NICE 2012*, *PBAC 2012*, *pCODR 2012* i *NHS SELCN 2011*).

Dla pembrolizumabu odnaleziono łącznie 7 rekomendacji – 6 pozytywnych oraz 1 negatywną. Pozytywne rekomendacje zalecają finansowanie pembrolizumabu u dorosłych chorych na zaawansowanego czerniaka w następujących wskazaniach:

- ⊗ chorzy uprzednio nieleczeni (HAS 2016a);
- ⊗ chorzy uprzednio nieleczeni, u których nie występuje mutacja V600 genu *BRAF* (PBAC 2015);
- ⊗ chorzy, u których występuje mutacja V600 genu *BRAF* i u których nastąpiła progresja choroby po terapii inhibitorem BRAF ± inhibitorem MEK, a którzy nie byli uprzednio leczeni ipilimumabem (PBAC 2015);
- ⊗ chorzy uprzednio nieleczeni ipilimumabem (*NICE 2015a*, *pCORD 2015b*, *SMC 2015a*);
- ⊗ chorzy, u których nastąpiła progresja po terapii ipilimumabem (*NICE 2015*);
- ⊗ chorzy, u których występuje mutacja V600 genu *BRAF* i u których nastąpiła progresja choroby po terapii ipilimumabem oraz inhibitorem BRAF ± inhibitorem MEK (*NICE 2015a*, *pCORD 2015b*).

Negatywna rekomendacja dla pembrolizumabu została wydana przez SMC w 2015 roku i nie zaleca ona finansowania tego leku u dorosłych chorych na zaawansowanego czerniaka uprzednio leczonych ipilimumabem. Powodem wydania negatywnej rekomendacji było nie przedstawienie przez podmiot odpowiedzialny wystraczającej analizy ekonomicznej, która uzyskalaby akceptację Konsorcjum.

Wemurafenib otrzymał łącznie 5 pozytywnych rekomendacji oraz dwie, w których decyzję o rekomendacji odroczone. Rekomendacje pozytywne zostały wydane dla chorych na nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka wykazującego mutację V600 genu *BRAF*, przy czym rekomendacje wydane przez SMC w 2013 roku oraz pCODR w 2012 roku dotyczą chorych uprzednio nieleczonych. Wydanie rekomendacji przez PBAC w 2013 roku oraz w 2012 roku zostało odroczone odpowiednio w celu oceny sposobu zbierania danych i umożliwienia negocjacji ceny oraz do czasu uzupełnienia danych przez wnioskodawcę.

Zidentyfikowano również 5 rekomendacji wydanych dla niwolumabu. Dwie spośród rekomendacji są pozytywne (rekomendacje wydane przez HAS i NICE w 2016 roku). Rekomendacja wydana przez pCODR składa się z dwóch części. Zalecono bowiem warunkowe finansowanie niwolumabu u chorych wcześniej nieleczonych, u których stwierdzono obecność mutacji genu *BRAF* typu dzikiego oraz w drugiej części wydano rekomendację negatywną dla finansowania tego leku u chorych wykazujących mutację V600

genu *BRAF* oraz u chorych wcześniej poddanych terapii ipilimumabem. Negatywne rekomendacje wydały w 2016 roku 2 instytucje (SMC, PBAC). W tych przypadkach negatywna opinia w kwestii finansowania leku wynikała z nieprzedstawienia odpowiedniej dokumentacji, na podstawie której mogłaby zostać przeprowadzona właściwa ocena niwolumabu.

Szczegółowy opis odnalezionych zagranicznych rekomendacji finansowych znajduje się w poniższej tabeli.

Tabela 5.
Charakterystyka rekomendacji finansowych dla technologii opcjonalnych wydanych przez zagraniczne organizacje

Organizacja, rok wydania rekomendacji	Populacja	Rodzaj rekomendacji i uzasadnienie
Kobimetynib		
HAS 2016	Dorośli chorzy na nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka wykazującego mutację V600 genu <i>BRAF</i> .	Rekomendacja: pozytywna
Dabrafenib		
SMC 2015	Dorośli chorzy na nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka wykazującego mutację V600 genu <i>BRAF</i> (wyłącznie chorzy uprzednio nieleczeni).	Rekomendacja: pozytywna
HAS 2014	Dorośli chorzy na nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka wykazującego mutację V600 genu <i>BRAF</i> .	Rekomendacja: pozytywna
NHS SELCN 2014	<p>Chorzy na nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka wykazującego mutację V600 genu <i>BRAF</i> i nietolerujący wemurafenibu.</p> <p>Lek może być stosowany wyłącznie u chorych spełniających następujące kryteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ obecność zaawansowanego czerniaka; ⊗ obecność mutacji V600E genu <i>BRAF</i>; ⊗ stan sprawności 0 lub 1; ⊗ nietolerancja wemurafenibu o ciężkim stopniu nasilenia wymagająca przerwania leczenia w czasie 2 miesięcy od rozpoczęcia stosowania wemurafenibu; ⊗ brak progresji choroby w czasie stosowania pełnej dawki wemurafenibu; ⊗ brak uprzednich terapii systemowych stosowanych w leczeniu czerniaka innych niż wemurafenib. 	Rekomendacja: pozytywna
NICE 2014	Dorośli chorzy na nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka wykazującego mutację V600 genu <i>BRAF</i> .	<p>Rekomendacja: pozytywna warunkowa</p> <p>Uzasadnienie: warunkiem wydania pozytywnej rekomendacji jest obniżenie ceny leku przez producenta.</p>

Organizacja, rok wydania rekomendacji	Populacja	Rodzaj rekomendacji i uzasadnienie
PBAC 2013	Dorośli chorzy na nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka wykazującego mutację V600 genu <i>BRAF</i> .	Rekomendacja: pozytywna Uzasadnienie: po odroczeniu decyzji w marcu 2013, PBAC otrzymał w lipcu 2013 zmienioną propozycję ceny, która wskazała na wystarczającą opłacalność ocenianej technologii.
pCODR 2013	Chorzy na nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka wykazującego mutację V600 genu <i>BRAF</i> . Dabrafenib powinien być finansowany w ramach monoterapii u chorych uprzednio nieleczonych, u których stan sprawności w skali ECOG ¹⁰ wynosi 0 lub 1. Jeśli u chorego występują przerzuty do mózgu powinny one bezobjawowe lub w fazie stabilizacji.	Rekomendacja: pozytywna warunkowa Uzasadnienie: warunkiem wydania pozytywnej rekomendacji jest poprawa efektywności kosztowej dabrafenibu do akceptowalnego poziomu (obecnie lek nie jest efektywny kosztowo w porównaniu do dakarbazyny)
Dabrafenib + trametynib		
pCODR 2015	Chorzy na nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka wykazującego mutację V600 genu <i>BRAF</i> . Dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem powinien być finansowany u chorych uprzednio nieleczonych, u których stan sprawności w skali ECOG wynosi 0 lub 1. Jeśli u chorego występują przerzuty do mózgu powinny one bezobjawowe lub w fazie stabilizacji.	Rekomendacja: pozytywna warunkowa Uzasadnienie: warunkiem wydania pozytywnej rekomendacji jest poprawa efektywności kosztowej do akceptowalnego poziomu (obecnie skojarzenie leków nie jest efektywne kosztowo w porównaniu do dabrafenibu stosowanego w monoterapii lub wemurafenibu).
PBAC 2014	Dorośli chorzy na nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka wykazującego mutację V600 genu <i>BRAF</i> , leczeni w ramach terapii początkowej.	Rekomendacja: pozytywna
IL-2		
pCODR 2015a	Chorzy, u których występują tranzytowe przerzuty czerniaka (tj. przerzuty szybko rozwijające się po zabiegu chirurgicznym lub wiele przerzutów tranzytowych nieresekcyjnych) i którzy wykazali	Rekomendacja: pozytywna

¹⁰ang. *Eastern Cooperative Oncology Group* – skala sprawności chorych wydana przez grupę badawczą zrzeszającą specjalistów w dziedzinie onkologii ze Wschodniego Wybrzeża Stanów Zjednoczonych

Organizacja, rok wydania rekomendacji	Populacja	Rodzaj rekomendacji i uzasadnienie
	niepowodzenie lub nie są kandydatami do zabiegu chirurgicznego lub innych metod leczenia.	
Ipilimumab		
HAS 2014a	Dorośli uprzednio nieleczeni chorzy na nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka niewykazujący mutacji <i>BRAF</i> . Chorzy na nieagresywnego lub wolno progresującego czerniaka, po niepowodzeniu uprzedniej terapii, w dobrym ogólnym stanie zdrowia oraz z przewidywanym czasem przeżycia wynoszącym powyżej 3 miesiące.	Rekomendacja: pozytywna
NICE 2014a	Dorośli uprzednio nieleczeni chorzy na nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka.	Rekomendacja: pozytywna warunkowa Uzasadnienie: warunkiem wydania pozytywnej rekomendacji jest obniżenie ceny leku przez producenta.
pCODR 2014	Dorośli chorzy na zaawansowanego czerniaka (nieresekcyjnego w III stopniu zaawansowania oraz w IV stopniu zaawansowania) uprzednio nieleczeni, bez względu na obecność lub brak mutacji <i>BRAF</i> . Stan sprawności w skali ECOG powinien wynosić u chorych 0 lub 1 i nie powinni oni otrzymywać terapii immunosupresyjnej w chwili rozpoczęcia leczenia ipilimumabem. W przypadku obecności przerzutów do mózgu powinny być one bezobjawowe lub w fazie stabilizacji.	Rekomendacja: pozytywna warunkowa Uzasadnienie: warunkiem wydania pozytywnej rekomendacji jest poprawa efektywności kosztowej ipilimumabu do akceptowalnego poziomu (obecnie lek nie jest efektywny kosztowo w porównaniu do dakarbazyny).
SMC 2014	Dorośli uprzednio nieleczeni chorzy na zaawansowanego (nieresekcyjnego lub przerzutowego) czerniaka.	Rekomendacja: pozytywna
NHS ASWCS 2013	Dorośli chorzy na zaawansowanego (nieresekcyjnego lub przerzutowego) czerniaka, którzy stosowali uprzednio leczenie.	Rekomendacja: pozytywna warunkowa Uzasadnienie: warunkiem wydania pozytywnej rekomendacji jest obniżenie ceny leku przez producenta.
SMC 2013	Dorośli chorzy na zaawansowanego (nieresekcyjnego lub przerzutowego) czerniaka, którzy stosowali uprzednio leczenie	Rekomendacja: pozytywna
NICE 2012	Dorośli chorzy na zaawansowanego (nieresekcyjnego lub przerzutowego) czerniaka, którzy stosowali uprzednio leczenie	Rekomendacja: pozytywna warunkowa

Organizacja, rok wydania rekomendacji	Populacja	Rodzaj rekomendacji i uzasadnienie
		Uzasadnienie: warunkiem wydania pozytywnej rekomendacji jest obniżenie ceny leku przez producenta.
PBAC 2012	Dorośli chorzy na nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka (III lub IV stopień zaawansowania), którzy nie odpowiedzieli lub nie wykazali tolerancji wcześniejszej terapii systemowej. Lek może być stosowany w ramach monoterapii.	Rekomendacja: pozytywna Uzasadnienie: powodem wydania pozytywnej rekomendacji jest wysoka potrzeba kliniczna oraz brak skutecznej terapii we wnioskowanej populacji chorych.
pCODR 2012	Chorzy na zaawansowanego czerniaka (nieresekcyjnego w III stopniu zaawansowania oraz w IV stopniu zaawansowania) po niepowodzeniu wcześniejszej terapii systemowej. Ipilimumab może zostać podany u chorych, którzy stosowali uprzednio co najmniej jedną terapię systemową a ich stan sprawności w skali ECOG wynosi 0 lub 1.	Rekomendacja: pozytywna warunkowa Uzasadnienie: warunkiem wydania pozytywnej rekomendacji jest poprawa efektywności kosztowej ipilimumabu do akceptowalnego poziomu (obecnie lek nie jest efektywny kosztowo w porównaniu do dakarbazyny lub innych terapii stosowanych w leczeniu przerzutowego czerniaka).
NHS SELCN 2011	Dorośli chorzy na zaawansowanego (nieresekcyjnego lub przerzutowego) czerniaka stosujący uprzednio leczenie. Lek może być stosowany wyłącznie u chorych spełniających następujące kryteria: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ histologicznie potwierdzony czerniak (III lub IV stopień zaawansowania); ⊗ z uwagi na obecność przerzutowej choroby stosowanie uprzednio terapii systemowej składającej się z co najmniej 1 następującej opcji terapeutycznej: dakarbazyna, temozolomid, karboplatyna, IL-2, interferon lub udział w badaniu klinicznym dla systemowej terapii przeciwnowotworowej; ⊗ stan sprawności w skali ECOG ≤ 1; ⊗ plan leczenia zgodnie z zaleceniami zespołu wielodyscyplinarnego. Ipilimumab nie powinien być stosowany u chorych, u których występuje choroba autoimmunologiczna oraz u chorych stosujących terapię immunosupresyjną.	Rekomendacja: pozytywna
Pembrolizumb		

Organizacja, rok wydania rekomendacji	Populacja	Rodzaj rekomendacji i uzasadnienie
HAS 2016a	Dorośli chorzy na zaawansowanego czerniaka (stadium nieresekcyjne lub z przerzutami) wcześniej nieleczeni.	Rekomendacja: pozytywna Uzasadnienie: rekomendowane jest umieszczenie pembrolizumabu na liście leków refundowanych (poziom refundacji 100%)
NICE 2015	Dorośli chorzy na zaawansowanego (przerzutowego lub nieresekcyjnego) czerniaka po progresji choroby po terapii ipilimumabem oraz inhibitorem BRAF lub MEK w przypadku chorych, u których występuje mutacja V600 genu <i>BRAF</i> .	Rekomendacja: pozytywna warunkowa Uzasadnienie: warunkiem wydania pozytywnej rekomendacji jest obniżenie ceny leku przez producenta.
NICE 2015a	Dorośli chorzy na zaawansowanego (nieresekcyjnego lub przerzutowego) czerniaka, uprzednio nieleczeni ipilimumabem.	Rekomendacja: pozytywna warunkowa Uzasadnienie: warunkiem wydania pozytywnej rekomendacji jest obniżenie ceny leku przez producenta.
PBAC 2015	Chorzy na nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka niewykazujący mutacji V600 genu <i>BRAF</i> , uprzednio nieleczeni oraz chorzy, u których występuje mutacja V600 genu <i>BRAF</i> i u których nastąpiła progresja choroby po terapii inhibitorem BRAF ± inhibitorem MEK, uprzednio nieleczeni ipilimumabem.	Rekomendacja: pozytywna
pCODR 2015b	Chorzy na nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka. Pembrolizumab powinien być finansowany u chorych na zaawansowanego czerniaka (nieresekcyjnego w III stopniu zaawansowania oraz w IV stopniu zaawansowania) nieleczonych uprzednio ipilimumabem oraz u chorych, u których wykazano niepowodzenie terapii ipilimumabem oraz inhibitorem BRAF, jeśli u chorego występuje mutacja genu <i>BRAF</i> . Stan sprawności chorych powinien wynosić 0 lub 1 a jeśli u chorego występują przerzuty do mózgu powinny one być ustabilizowane.	Rekomendacja: pozytywna warunkowa Uzasadnienie: warunkiem wydania pozytywnej rekomendacji jest poprawa efektywności kosztowej pembrolizumabu do akceptowalnego poziomu (obecnie lek nie jest efektywny kosztowo).
SMC 2015a	Dorośli chorzy na zaawansowanego (nieresekcyjnego lub przerzutowego) czerniaka, uprzednio nieleczeni ipilimumabem.	Rekomendacja: pozytywna
SMC 2015b	Dorośli chorzy na zaawansowanego (nieresekcyjnego lub przerzutowego) czerniaka, uprzednio leczeni ipilimumabem.	Rekomendacja: negatywna Uzasadnienie: powodem wydania negatywnej rekomendacji jest nie przedstawienie przez podmiot odpowiedzialny wystarczającej analizy ekonomicznej, a przedstawione uzasadnienie kosztu

Organizacja, rok wydania rekomendacji	Populacja	Rodzaj rekomendacji i uzasadnienie
		leczenia w perspektywie korzyści zdrowotnej nie było wystarczające by uzyskać akceptację SMC.
Wemurafenib		
NHS SELCN 2013	Chorzy na nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka wykazującego mutację V600 genu <i>BRAF</i> . Lek może być stosowany u chorych wykazujących możliwość tolerancji oraz stosowania się do zaleceń dla doustnej formy podania leku. Wemurafenib nie jest zalecany u chorych z niemożliwymi do skorygowania zaburzeniami poziomu elektrolitów (w tym magnezu) lub chorych z zespołem wydłużenia odcinka QT (QTc > 500ms) a także chorych stosujących leki wydłużające odcinek QT.	Rekomendacja: pozytywna
PBAC 2013a	Dorośli chorzy na nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka wykazującego mutację V600 genu <i>BRAF</i> , u których stan sprawności w skali ECOG wynosi 0, 1 lub 2.	Rekomendacja: decyzja odroczone Uzasadnienie: PBAC odroczyło rozpatrzenie wniosku w celu oceny sposobu zbierania danych i umożliwienia negocjacji ceny.
SMC 2013a	Dorośli chorzy na nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka wykazującego mutację V600 genu <i>BRAF</i> (wyłącznie chorzy uprzednio nieleczeni).	Rekomendacja: pozytywna
HAS 2012	Dorośli chorzy na nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka wykazującego mutację V600 genu <i>BRAF</i> .	Rekomendacja: pozytywna warunkowa Uzasadnienie: warunkiem wydania pozytywnej rekomendacji jest obniżenie ceny leku przez producenta.
NICE 2012a	Dorośli chorzy na nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka wykazującego mutację V600 genu <i>BRAF</i> .	Rekomendacja: pozytywna warunkowa Uzasadnienie: warunkiem wydania pozytywnej rekomendacji jest obniżenie ceny leku przez producenta.
PBAC 2012a	Dorośli, uprzednio nieleczeni chorzy na nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka wykazującego mutację V600 genu <i>BRAF</i> . Chorzy wykazujący mutację V600 genu <i>BRAF</i> , u których stan sprawności w skali ECOG wynosi 0 lub 1 i u których nie występuje progresja choroby.	Rekomendacja: decyzja odroczone Uzasadnienie: PBAC odroczyło rozpatrzenie wniosku do czasu uzyskania dalszych informacji od wnioskodawcy.

Organizacja, rok wydania rekomendacji	Populacja	Rodzaj rekomendacji i uzasadnienie
pCODR 2012a	Chorzy na nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka wykazującego mutację V600 genu <i>BRAF</i> . Wemurafenib może być finansowany u uprzednio nieleczonych chorych na zaawansowanego czerniaka (nieresekcyjnego w III stopniu zaawansowania oraz w IV stopniu zaawansowania) oraz u chorych, u których występują przerzuty. Stan sprawności chorych powinien wynosić 0 lub 1 oraz jeśli u chorego występują przerzuty do mózgu powinny być one uprzednio leczone i być w fazie stabilizacji.	Rekomendacja: pozytywna warunkowa Uzasadnienie: warunkiem wydania pozytywnej rekomendacji jest poprawa efektywności kosztowej wemurafenibu do akceptowalnego poziomu (obecnie lek nie jest efektywny kosztowo w porównaniu do dakarbazyny).
Niwolumab		
SMC 2016	Chorzy na nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka.	Rekomendacja: negatywna Uzasadnienie: podmiot odpowiedzialny nie przedstawił odpowiedniej analizy ekonomicznej
HAS 2016b	Chorzy na nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka.	Rekomendacja: pozytywna Uzasadnienie: rekomendowane jest umieszczenie niwolumabu na liście leków refundowanych (poziom refundacji 100%)
NICE 2016	Chorzy na nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka.	Rekomendacja: pozytywna Uzasadnienie: rekomenduje się finansowanie niwolumabu zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym.
pCODR 2016	Chorzy na nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka (z i bez mutacji w genie <i>BRAF</i>)	Rekomendacja: pozytywna warunkowa / negatywna Uzasadnienie: warunkiem finansowania leku jest poprawa jego efektywności kosztowej do akceptowalnego poziomu. Finansowanie niwolumabu powinno dotyczyć chorych wcześniej nieleczonych, u których występuje mutacja genu <i>BRAF</i> (typ dziki), w dobrym ogólnym stanie zdrowia oraz u których w przypadku obecności przerzutów do mózgu stwierdza się ich stabilność. Nie rekomenduje się finansowania niwolumabu u chorych wykazujących mutację V600 genu <i>BRAF</i> . Nie rekomenduje się finansowania nowolumabu u chorych leczonych wcześniej ipilimumabem.

Organizacja, rok wydania rekomendacji	Populacja	Rodzaj rekomendacji i uzasadnienie
PBAC 2015a	Chorzy na nieresekcyjnego lub przerzutowego (czerniaka (III lub IV stopień zaawansowania) czerniaka.	<p>Rekomendacja: negatywna</p> <p>Uzasadnienie: Brak akceptacji dla ipilimumabu przedstawionego jako komparator dla niwolumabu we wniosku złożonym przez podmiot odpowiedzialny.</p>

3.8.2.2. Rekomendacje AOTMiT

W ramach analizy poszukiwano rekomendacji¹¹ wydanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczących finansowania opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu dorosłych chorych na nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka. Łącznie odnaleziono 10 rekomendacji Prezesa AOTMiT (oraz 9 stanowisk Rady Przejrzystości na podstawie których wydano następnie rekomendacje), przy czym nie odnaleziono żadnego dokumentu dotyczącego ocenianej technologii.

Lek	Typ dokumentu, organ AOTMiT	Rok wydania
Chemioterapia perfuzyjna	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2013 [48]
Dabrafenib	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2014 [45]
Elektrochemioterapia	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2013 [47]
Fotemustyna	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2013 [46]
Ipilimumab	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2012 [51]
Niwolumab	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2012a [50]
Niwolumab	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2016 [42]
Pembrolizumab	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2016a [43]
Treosulfan	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2014 [42]
Wemurafenib	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2012 [49]

Prezes AOTMiT w 2013 roku, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości wydał pozytywną rekomendację dotyczącą zakwalifikowania „chemioterapii perfuzyjnej kończynowej w hipertermii”, jako świadczenia gwarantowanego do realizacji w zakresie leczenia szpitalnego jako opcję terapeutyczną w przypadku lokalnie zaawansowanych, nieresekcyjnych czerniaków skóry kończyn oraz nieoperacyjnych mięsaków kończyn.

Prezes AOTMiT w 2014 roku, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości wydał pozytywną rekomendację dotyczącą objęcia refundacją produktu leczniczego Tafinlar® (dabrafenib) 50 mg i 75 mg, tabletki, w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka złośliwego dabrafenibem (ICD-10 C43)” w leczeniu chorych na nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka skóry, wykazującego mutację *BRAF* V600.

¹¹w tym również opinie oraz stanowiska (w przypadku braku rekomendacji)

Rekomendację pozytywną Prezes AOTMiT wydał także dla elektrochemioterapii w 2013 roku, zalecając zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „elektrochemioterapia (ECT, ang. *electrochemotherapy*)”, jako świadczenia gwarantowanego do realizacji w zakresie leczenia szpitalne we wskazaniach, w których zadowalająco udokumentowano jego skuteczność takich, jak: przerzuty lub wznowa czerniaka skóry oraz przerzuty do skóry lub nieresekcyjna wznowa raka piersi.

Pozytywną rekomendację Prezes AOTMiT wydał również dla ipilimumabu, nie zalecając usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia opieki zdrowotnej „podanie ipilimumabu w leczeniu zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub z przerzutami) u dorosłych, którzy byli wcześniej leczeni”. W uzasadnieniu wskazano na wyższą efektywność kliniczną terapii ipilimumabem w porównaniu do obecnie stosowanych schematów leczenia. Dla ipilimumabu Prezes AOTMiT wydał w 2012 roku drugą pozytywną rekomendację w której zalecono objęcie refundacją produktu leczniczego Yervoy® (ipilimumab) w ramach wnioskowanego programu lekowego „leczenie zaawansowanego czerniaka”.

W 2016 roku, Prezes AOTMiT wydał rekomendację, w której nie rekomendował finansowania niwolumabu (Opdivo®) w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV u dorosłych”, natomiast pozytywnie odniósł się do refundacji tego leku w ramach jednego programu lekowego, który obejmował będzie wszystkie obecnie finansowane terapie zaawansowanego czerniaka, w ramach nowej grupy limitowej dla inhibitorów PD-1 z poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie.

Również w 2016 roku, Prezes AOTMiT wydał rekomendację dla produktu leczniczego: Keytruda® (pembrolizumab), w której nie rekomenduje się objęcia go refundacją w ramach proponowanego programu lekowego „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych pembrolizumabem (ICD-10 C43)”, natomiast rekomenduje objęcie go finansowaniem w ramach jednego programu lekowego, który obejmował będzie wszystkie obecnie finansowane terapie zaawansowanego czerniaka, w ramach nowej grupy limitowej dla inhibitorów PD-1 z poziomem odpłatności dla chorego: bezpłatnie.

Podobnie w 2012 roku, zgodnie z opinią Rady, Prezes AOTMiT wydał pozytywną rekomendację w odniesieniu do objęcia refundacją produktu leczniczego Zelboraf® (wemurafenib) 240 mg, tabletki powlekane, w leczeniu chorych na nieresekcyjnego lub

przerzutowego czerniaka skóry, wykazującego mutację *BRAF* V600, w ramach proponowanego programu lekowego „Wemurafenib”. W uzasadnieniu wskazano, że w oparciu o dostępne dowody naukowe podanie wemurafenibu u chorych wcześniej nieleczonych w porównaniu do terapii dakarbazyną, powoduje istotne statystycznie wydłużenie przeżycia całkowitego, wydłużenie mediany czasu przeżycia wolnego od progresji choroby, zwiększenie prawdopodobieństwa przeżycia oraz istotnie statystycznie wyższą szansę uzyskania odpowiedzi na leczenie. Ponadto w rekomendacji wskazano także, że pomimo aktualnego braku dowodów naukowych, wemurafenib będzie przypuszczalnie skuteczny również u chorych uprzednio leczonych.

Rekomendację negatywną Prezes AOTMiT wydał w 2013 roku dla fotemustyny, zalecając usunięcie świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie fotemustyny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C.43 z rozszerzeniami, rozumianego, jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej. Powodem wydania negatywnej rekomendacji był wykazany na podstawie dostępnych dowodów niewielki wpływ fotemustyny na kontrolę ogólną choroby oraz brak większego wydłużenia przeżycia całkowitego niż w przypadku dakarbazyny.

W 2014 roku Prezes Agencji wydał rekomendację negatywną dla treosulfanu w we wskazaniu: leczenie czerniaka złośliwego skóry (kod ICD-10: C43 z rozszerzeniami). Powodem wydania rekomendacji negatywnej był brak jednoznacznych dowodów przemawiających za zasadnością stosowania treosulfanu w terapii złośliwego czerniaka skóry.

Podsumowanie polskich rekomendacji dotyczących finansowania leków stosowanych w leczeniu chorych na nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka skóry, wykazującego mutację *BRAF* V600 przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 6.
Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych przez AOTMiT

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
Chemioterapia perfuzyjna kończynowa w hipertermii	Rekomendacja Prezesa 2013	Pozytywna	Chorzy na nieresekcyjnego czerniaka skóry kończyn.	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Chemioterapia perfuzyjna kończynowa w hipertermii”, jako świadczenia gwarantowanego do realizacji w zakresie leczenia szpitalne.</p> <p>Uzasadnienie: Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Chemioterapia perfuzyjna kończynowa w hipertermii” jako świadczenia gwarantowanego w leczeniu pierwotnym lub w przypadkach wznowy miejscowej po leczeniu chirurgicznym czerniaka i mięsaka tkanek miękkich bez przerzutów odległych u chorych, u których nie można wykonać innego zabiegu niż amputacja kończyny.</p> <p>Wytyczne kliniczne ESMO z 2012, a także NCCN z 2013 zalecają perfuzyjną chemioterapię kończynową w hipertermii, jako opcję terapeutyczną w przypadku lokalnie zaawansowanych, nieresekcyjnych czerniaków skóry kończyn oraz nieoperacyjnych mięsaków kończyn. Najczęściej wskazywanym cytostatykiem w przypadku czerniaków jest melfalan bez lub z dodatkiem czynnika martwicy nowotworów-α, u chorych z mięsakami rekomenduje się przede wszystkim melfalan w połączeniu z czynnikiem martwicy nowotworów -α.</p>
Dabrafenib	Rekomendacja Prezesa 2014	Pozytywna	Chorzy na nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka skóry, wykazującego mutację <i>BRAF</i> V600	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Tafinlar® (dabrafenib) w ramach odrębnej grupy limitowej, w programie lekowym „Leczenie czerniaka złośliwego dabrafenibem (ICD-10 C43)”.</p> <p>Uzasadnienie: Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa, że dostępne dowody naukowe nie pozwalają na wskazanie przewagi dabrafenibu nad wemurafenibem pod względem efektywności klinicznej w leczeniu chorych z nieoperacyjnym czerniakiem lub czerniakiem z przerzutami z mutacją genu <i>BRAF</i> V600. Na podstawie wyników uzyskanych z można wnioskować o podobnej skuteczności dabrafenibu i wemurafenibu.</p> <p>Finansowanie wnioskowanej technologii popiera również stanowisko polskiego eksperta klinicznego oraz odnalezione rekomendacje i wytyczne kliniczne, które zalecają stosowanie dabrafenibu u chorych z czerniakiem ze stwierdzoną mutacją <i>BRAF</i>.</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				Odnalezione dwie rekomendacje refundacyjne zalecają finansowanie dabrafenibu we wnioskowanym wskazaniu.
Elektrochemioterapia	Rekomendacja Prezesa 2013	Pozytywna	Chorzy, u których występują przerzuty lub wznowa czerniaka skóry	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „elektrochemioterapia (ECT)”, jako świadczenia gwarantowanego do realizacji w zakresie leczenia szpitalne we wskazaniach, w których zadowalająco udokumentowano jego skuteczność takich, jak: przerzuty lub wznowa czerniaka skóry oraz przerzuty do skóry lub nieresekcyjna wznowa raka piersi.</p> <p>Uzasadnienie: Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Elektrochemioterapia (ECT)”, jako świadczenia gwarantowanego w zakresie leczenia szpitalne, pod warunkiem finansowania go we wskazaniach, w których chory uzyska najwyższą korzyść z zastosowanej terapii, takich, jak: przerzuty lub wznowa czerniaka skóry oraz przerzuty do skóry lub nieresekcyjna wznowa raka piersi. Elektrochemioterapia jest metodą o zadowalająco udokumentowanej skuteczności w paliatywnym leczeniu chorych z przerzutami lub wznową czerniaka skóry oraz przerzutami do skóry lub nieresekcyjną wznową raka piersi.</p>
Fotemustyna	Rekomendacja Prezesa 2013	Negatywna	Rozpoznania zakwalifikowane do kodu ICD-10 C.43 z rozszerzeniami (czerniak złośliwy skóry)	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji rekomenduje usunięcie świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie fotemustyny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C.43 z rozszerzeniami, rozumianego, jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej.</p> <p>Uzasadnienie: Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne usunięcie świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej: fotemustyna w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10 C.43 z rozszerzeniami.</p> <p>Dostępne dowody naukowe wskazują, że fotemustyna we wskazaniach będących przedmiotem zlecenia Ministra Zdrowia (leczenie czerniaka) wykazuje niewielki wpływ na kontrolę ogólną choroby i nie wydłuża przeżycia całkowitego chorych bardziej niż dakarbazyna. Dostępne obecnie nowe możliwości terapeutyczne dają większe szanse skutecznego leczenia.</p> <p>Polskie rekomendacje kliniczne oraz zalecenia Konsultanta Krajowego w dziedzinie chirurgii onkologicznej wśród leków stosowanych w chemioterapii w rozsianym, nieoperacyjnym czerniaku wymieniają jedynie ipilimumab oraz dakarbazynę. Wytyczne</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				kliniczne agencji HTA ¹² oraz międzynarodowych organizacji działających w ochronie zdrowia we wnioskowanym stanie chorobowym najczęściej rekomendują stosowanie ipilimumabu lub wemurafenibu (u chorych z mutacją <i>BRAF</i>), a w przypadku braku możliwości zastosowania tych leków, jako podstawową opcję leczenia wskazują dakarbazynę.
Ipilimumab	Rekomendacja Prezesa 2012	Pozytywna	Dorośli, uprzednio leczeni chorzy na zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub z przerzutami)	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia opieki zdrowotnej „podanie ipilimumabu w leczeniu zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub z przerzutami) u dorosłych, którzy byli wcześniej leczeni”.</p> <p>Uzasadnienie: Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia opieki zdrowotnej „podanie ipilimumabu w leczeniu zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub z przerzutami) u dorosłych, którzy byli wcześniej leczeni”. Wyniki analiz klinicznej i efektywności kosztowej, przeprowadzonych dla chorych na nieoperacyjnego czerniaka w III oraz IV stopniu zaawansowania wskazują, że leczenie ipilimumabem jest terapią droższą, jednakże są dowody o jej wyższej efektywności klinicznej w porównaniu z obecnie stosowanymi schematami leczenia. Stosowanie ipilimumabu związane jest z występowaniem zapalnych działań niepożądanych spowodowanych zwiększoną lub nadmierną aktywnością układu immunologicznego, jednak korzyści wynikające ze stosowania terapii zdają się przewyższać ryzyka występowania działań niepożądanych. Wczesna diagnoza i odpowiednie leczenie minimalizują powikłania zagrażające życiu. Docelowo Prezes Agencji widzi zasadność rozważenia utworzenia programu lekowego dedykowanego populacji chorych w stadium zaawansowanym czerniaka.</p>
	Rekomendacja Prezesa 2012a	Pozytywna	Dorośli, uprzednio leczeni chorzy na zaawansowanego czerniaka	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Yervoy® (ipilimumab) w ramach wnioskowanego programu lekowego „leczenie zaawansowanego czerniaka”.</p> <p>Równocześnie Prezes Agencji przychyliła się do sugestii ekspertów klinicznych i Rady Przejrzystości i podkreśla potrzebę zmniejszenia kosztów terapii ipilimumabem do poziomu</p>

¹²ang. *health technology assessment* – ocena technologii medycznych

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
			(nieoperacyjnego lub z przerzutami)	<p>progu opłacalności kosztowej zgodnym z proponowanym w zapisach art. 12 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696), poprzez obniżenie ceny leku do wartości wyliczonych przez Agencję lub zastosowanie mechanizmów podziału ryzyka umożliwiających osiągnięcie wymaganego progu opłacalności.</p> <p>Uzasadnienie: Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za wskazane objęcie refundacją produktu leczniczego Yervoy® (ipilimumab) w ramach wnioskowanego programu lekowego „leczenie zaawansowanego czerniaka” z uwagi na jego niezaprzeczalną wartość medyczną: znamienne wydłużenie czasu przeżycia całkowitego, znamienne zwiększenie wskaźnika odpowiedzi ogółem, znamienne zwiększenie wskaźnika kontroli choroby. Ponieważ równocześnie po zastosowaniu ipilimumabu odnotowuje się częstsze występowanie niepożądanych działań, które wynikają głównie z nadmiernej aktywności immunologicznej. Prezes Agencji wskazuje, że wystąpienie podczas wnioskowanej terapii wymienionych w projekcie programu działań niepożądanych jest podstawą do trwałego przerwania leczenia ipilimumabem.</p>
Niwolumab	Rekomendacja Prezesa 2016	Pozytywna	Czerniak skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV u dorosłych / Czerniak zaawansowany	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Opdivo® (niwolumab) w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV u dorosłych”.</p> <p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Opdivo® (niwolumab) w ramach jednego programu lekowego, który obejmował będzie wszystkie obecnie finansowane terapie zaawansowanego czerniaka, w ramach nowej grupy limitowej dla inhibitorów PD-1 z poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie.</p> <p>Uzasadnienie: Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, mając na uwadze korzyści kliniczne jakie mogą zostać osiągnięte stosując niwolumab we wnioskowanym wskazaniu rekomenduje jego finansowanie.</p> <p>Biorąc pod uwagę wyniki analizy ekonomicznej, wpływu na budżet oraz niepewnością oszacowań w analizie klinicznej (wynikającą m.in. z porównania pośredniego), uważa jednocześnie za zasadne, aby cena wnioskowanego leku została obniżona do poziomu zapewniającego efektywność kosztową dla każdego z porównań. Dodatkowo, w związku z licznymi ograniczeniami analizy klinicznej, w celu zabezpieczenia budżetu płatnika publicznego, należałoby zapewnić instrument dzielenia ryzyka oparty o uzyskane efekty zdrowotne.</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
Pembrolizumab	Rekomendacja Prezesa 2016	Pozytywna	Czerniak skóry lub błon śluzowych / Czerniak zaawansowany	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Keytruda® (pembrolizumab) w ramach proponowanego programu lekowego „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych pembrolizumabem (ICD-10 C43)”.</p> <p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda® (pembrolizumab) w ramach jednego programu lekowego, który obejmował będzie wszystkie obecnie finansowane terapie zaawansowanego czerniaka, w ramach nowej grupy limitowej dla inhibitorów PD-1 z poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie.</p> <p>Uzasadnienie: Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, mając na uwadze korzyści kliniczne jakie mogą zostać osiągnięte stosując pembrolizumab we wnioskowanym wskazaniu rekomenduje jego finansowanie.</p> <p>Biorąc pod uwagę wyniki analizy ekonomicznej, wpływu na budżet oraz niepewnością oszacowań w analizie klinicznej (wynikającą m.in. z porównania pośredniego), uważa jednocześnie za zasadne, aby cena wnioskowanego leku została obniżona do poziomu zapewniającego efektywność kosztową dla każdego z porównań. Dodatkowo, w związku z licznymi ograniczeniami analizy klinicznej, w celu zabezpieczenia budżetu płatnika publicznego, należałoby zapewnić instrument dzielenia ryzyka oparty o uzyskane efekty zdrowotne.</p>
Treosulfan	Rekomendacja Prezesa 2014	Negatywna	Rozpoznanie zakwalifikowane do kodu ICD-10 C.43 z rozszerzeniami (czerniak złośliwy skóry)	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji nie rekomenduje zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej Treosulfan® we wskazaniu: leczenie czerniaka złośliwego skóry (kod ICD-10: C43 z rozszerzeniami), jako świadczenia gwarantowanego.</p> <p>Uzasadnienie: Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za nie zasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Treosulfan® we wskazaniu: leczenie czerniaka złośliwego skóry (kod ICD-10: C43 z rozszerzeniami). Nie odnaleziono żadnych badań III fazy. Odnalezione badania są niskiej jakości i wskazują na niejednoznaczne wyniki, które nie przemawiają za zasadnością stosowania treosulfanu w terapii złośliwego czerniaka skóry. Zdaniem eksperta klinicznego – onkologa, nie ma wskazań do finansowania leczenia treosulfanem chorych na zaawansowane czerniaki skóry w ramach świadczeń gwarantowanych. Odnalezione rekomendacje kliniczne nie wskazują na zasadność stosowania treosulfanu w złośliwym czerniaku skóry. Nie odnaleziono żadnych rekomendacji finansowych dotyczących rozpatrywanego wskazania. Należy mieć na uwadze, że obecnie ze środków publicznych finansowane są programy lekowe w ramach których refundowane są leki zawierające</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>wemurafenib (<i>Leczenie czerniaka złośliwego skóry (ICD10 C43)</i>) oraz ipilimumab (<i>Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych ipilimumabem</i>).</p> <p>W leczeniu chorych z uogólnionym czerniakiem skóry stosowane są interwencje zawierające substancje czynne: cisplatyna, dakarbazyna, karboplatyna, paklitaksel, tamoksyfen, winkrystyna, winblastyna, które finansowane są w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii. Stosowana jest również karmustyna, dostępna w ramach importu docelowego.</p>
Wemurafenib	Rekomendacja Prezesa 2012	Pozytywna	<p>Chorzy na nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka skóry, wykazującego mutację <i>BRAF</i> V600</p>	<p>Rekomendacja:Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne finansowanie wemurafenibu w ramach programu lekowego "WEMURAFENIB" w uzgodnionej treści, w odrębnej grupie limitowej.</p> <p>Uzasadnienie:Dostępne dowody naukowe wskazują, że podanie wemurafenibu w I linii leczenia (u chorych wcześniej nieleczonych) w porównaniu do terapii dakarbazyną, powoduje istotne statystycznie wydłużenie przeżycia całkowitego, wydłużenie mediany czasu przeżycia wolnego od progresji choroby, zwiększenie prawdopodobieństwa przeżycia oraz istotnie statystycznie wyższą szansę uzyskania odpowiedzi na leczenie. Dane dotyczące zastosowania wemurafenibu w II linii leczenia są bardzo ograniczone. Pochodzą z jednoramiennych badań I i II fazy, o małej liczbie chorych. Brak jest natomiast dowodów naukowych wysokiej wiarygodności dla których źródłem byłyby badania kliniczne III fazy.Według opinii Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej, pomimo aktualnego braku dowodów naukowych, wemurafenib będzie przypuszczalnie skuteczny również w II linii leczenia czerniaka. Prezes podziela opinię Konsultanta Krajowego, że przy uwzględnieniu obecnego stanu wiedzy, mocniejszych dowodów odnoszących się do terapii czerniaka w II linii dostarczają publikacje dotyczące ipilimumabu. Zdaniem Prezesa, efektywność kosztowa obu leków (ipilimumabu i wemurafenibu) powinna być na zbliżonym poziomie.Równocześnie Prezes Agencji podkreśla potrzebę zmniejszenia kosztów terapii wemurafenibem i zbliżenia ich do poziomu progu opłacalności kosztowej zgodnego z proponowanym w zapisach art. 12 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696), poprzez obniżenie ceny leku lub zastosowanie mechanizmów podziału ryzyka.</p>

3.8.3. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce

W celu zweryfikowania praktyki klinicznej w Polsce przeprowadzono badanie ankietowe wśród ekspertów klinicznych¹³ w leczeniu chorych na nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka wykazującego mutację V600 genu *BRAF*. Wyniki badania zostały zaprezentowane w załączniku (10.1).

[Redacted content]

[Redacted content]

4. Interwencja – kobimetynib

Opis interwencji wykonano na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Cotellic®* [96].

Produkt leczniczy Cotellic® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej. Zatwierdzenie lub częściowa zmiana tekstu charakterystyki produktu leczniczego Cotellic® nastąpiła 12 lutego 2016 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Roche Registration Limited. Produkt leczniczy Cotellic® dostępny jest w postaci tabletek powlekanych. Każda tabletkę powlekana zawiera 20 mg kobimetynibu w postaci hemifumaranu kobimetynibu.

We wskazaniu obejmującym leczenie dorosłych chorych na nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka wykazującego mutację V600 genu *BRAF* produkt leczniczy Cotellic® będzie stosowany w skojarzeniu z wemurafenibem. Szczegółowe informacje na temat dawkowania oraz sposobu podawania wemurafenibu znajdują się w rozdziale 5.1 oraz w *Charakterystyce Produktu Leczniczego Zelbora®* [3].

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianej interwencji.

Tabela 7.
Charakterystyka produktu leczniczego Cotellic® (ChPL Cotellic®)

Kod ATC¹⁴	Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, kod ATC: L01XE38
Działanie leku	Kobimetynib jest odwracalnym, selektywnym, allosterycznym, podawanym doustnie inhibitorem, który blokuje szlak kinazy aktywowanej mitogenami MAP (ang. <i>mitogen-activated protein</i>) poprzez działanie skierowane na kinazy naskórkowego czynnika wzrostu MEK1 i MEK2 (ang. <i>mitogen-activated extracellular signal regulated kinase</i>), co skutkuje zahamowaniem fosforylacji kinaz ERK1 i ERK2 (ang. <i>extracellular signal-related kinase</i>). W ten sposób kobimetynib blokuje proliferację komórki aktywowaną przez szlak kinazy MAP poprzez hamowanie węzła sygnalizacyjnego MEK1 i MEK2. W modelach przedklinicznych wykazano, że poprzez jednoczesne działanie skierowane przeciwko zmutowanym białkom BRAFV600 i białkom MEK w komórkach czerniaka, kobimetynib w połączeniu z wemurafenibem hamuje reaktywację szlaku kinazy MAP poprzez MEK1 i MEK2 i tym samym powoduje silniejsze hamowanie sygnalizacji wewnątrzkomórkowej i mniejsze namnażanie komórek guza.
Zarejestrowane wskazanie	Produkt leczniczy Cotellic® jest zarejestrowany we wskazaniu obejmującym stosowanie w skojarzeniu z wemurafenibem w leczeniu dorosłych chorych na nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka wykazującego mutację V600 genu <i>BRAF</i> .
Dawkowanie i sposób przyjmowania	Leczenie produktem Cotellic® w skojarzeniu z wemurafenibem powinno być wdrażane i nadzorowane przez wykwalifikowanego lekarza doświadczonego w stosowaniu leków przeciwnowotworowych. Przed rozpoczęciem leczenia,

¹⁴klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna

	<p>należy potwierdzić za pomocą zwalidowanego testu obecność mutacji <i>BRAF</i> V600 w komórkach czerniaka.</p> <p>Zalecana dawka produktu Cotellic® to 60 mg (3 tabletki po 20 mg) raz na dobę. Lek jest przyjmowany w cyklach 28-dniowych. Każda dawka składa się z trzech tabletek po 20 mg (60 mg) i powinna być przyjmowana raz na dobę przez 21 kolejnych dni (dni 1 do 21 - okres leczenia), po których następuje siedmiodniowa przerwa (dni 22 do 28 - przerwa w leczeniu). Każdy kolejny cykl leczenia produktem Cotellic® powinien rozpocząć się po zakończeniu siedmiodniowej przerwy w leczeniu.</p> <p>Produkt Cotellic® należy podawać doustnie. Tabletki powinny być połykane w całości i popijane wodą. Można je przyjmować z posiłkiem lub między posiłkami. Leczenie produktem Cotellic® powinno być prowadzone do momentu, w którym chory przestanie odnosić korzyść z leczenia lub do momentu wystąpienia nieakceptowalnych objawów toksyczności.</p> <p><u>Wskazania dotyczące modyfikacji dawkowania produktu Cotellic®:</u></p> <p>Decyzja o zmniejszeniu dawki jednego lub obydwu leków powinna opierać się na ocenie bezpieczeństwa lub tolerancji u indywidualnego chorego, przeprowadzonej przez lekarza przepisującego lek. Dawki pominiętej z powodu objawów toksyczności nie należy uzupełniać. Po zmniejszeniu dawki nie należy jej w późniejszym czasie zwiększać.</p> <p>Modyfikacja dawki produktu Cotellic® jest niezależna od modyfikacji dawki wemurafenibu.</p> <p>Zalecana dawka wemurafenibu wynosi 960 mg (4 tabletki po 240 mg) dwa razy na dobę (równowartość dobowej dawki wynoszącej 1 920 mg). Szczegółowe informacje na temat dawkowania oraz sposobu podawania wemurafenibu znajdują się w rozdziale 5.1 oraz w <i>ChPL Zelbora®</i> [3].</p>
<p>Finansowanie ze środków publicznych w Polsce</p>	<p>W analizowanym wskazaniu kobimetynib w skojarzeniu z wemurafenibem nie jest finansowany ze środków publicznych.</p>

5. Przedstawienie i uzasadnienie wyboru komparatora do analizy klinicznej

AOTMiT [1] zaleca, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję.

Zgodnie z treścią *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* [26] oraz z wymogami ustawowymi określonymi w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwszy *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696) [31] w ramach analizy klinicznej należy wykonać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, kiedy nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

Aktualną praktykę kliniczną dotyczącą leczenia dorosłych chorych na nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka wykazującego mutację V600 genu *BRAF* określono na podstawie analizy zagranicznych i polskich wytycznych oraz rekomendacji, a także na podstawie programów lekowych dotyczących leczenia czerniaka skóry w Polsce oraz wyników badania ankietowego przeprowadzonego wśród polskich ekspertów klinicznych (Załącznik 10.1).

W odnalezionych wytycznych u chorych, u których potwierdzono obecność mutacji V600 genu *BRAF* zaleca się zastosowanie **terapii celowanej** tj.:

- ⊗ kobimetynib w skojarzeniu z wemurafenibem (KOB+WEM);
- ⊗ dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem;
- ⊗ wemurafenib w monoterapii;
- ⊗ dabrafenib w monoterapii.

Pozostałe wskazane w wytycznych opcje terapeutyczne stosowane u chorych na nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka obejmują leki cytotoksyczne (tj. dakarbazyna, temozolomid, paklitaksel), radioterapię, elektrochemioterapię, T-VEC, chemioterapię

perfuzyjną z zastosowaniem melfalanu i/lub czynnika martwicy nowotworu alfa, zabiegi chirurgiczne, laser CO₂, udział w badaniu klinicznym i BSC.

Na podstawie *Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 lutego 2016 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2016 roku* (dalej nazywanym *Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych*) [21] określono finansowane ze środków publicznych w Polsce opcje terapeutyczne stosowane w leczeniu chorych na nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka wykazującego mutację V600 genu *BRAF*.

Zidentyfikowano dwie opcje terapeutyczne finansowane w Polsce u chorych wykazujących mutację V600 genu *BRAF*. **Wemurafenib** jest refundowany w I linii leczenia czerniaka złośliwego w ramach *Programu lekowego leczenia czerniaka skóry (ICD-10 C43) (Załącznik B.48)*, zaś **dabrafenib** jest finansowany w ramach *Programu lekowego leczenia czerniaka skóry dabrafenibem (ICD-10 C43) (Załącznik B.72)*.

Ponadto w leczeniu czerniaka złośliwego skóry (ICD-10 C43) refundowane w Polsce są także leki cytotoksyczne m.in. siarczan bleomycyny, karboplatyna, cisplatyna, dakarbazyna, paklitaksel, winblastyna czy winkrystyna. Finansowane jest także przeciwciało monoklonalne ipilimumab (*Program lekowy leczenia czerniaka skóry lub błon śluzowych ipilimumabem (Załącznik B.59)*) oraz lek immunostymulujący – interferon alfa-2b i lek stosowany w terapii hormonalnej – tamoksifen.

Leki stosowane w ramach chemioterapii lub biochemioterapii nie są zalecane w wytycznych jako leki pierwszego wyboru u chorych na nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka wykazującego mutację V600 genu *BRAF* (ich podanie jest rekomendowane wyłącznie w przypadku progresji choroby lub braku możliwości zastosowania terapii celowanej lub immunoterapii). Ipilimumab jest natomiast finansowany jedynie u chorych na czerniaka skóry w stopniu zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV, u których wykazano brak skuteczności jednej terapii systemowej czerniaka lub brak tolerancji niepozwalający na jego kontynuację.

Dlatego też uznano, że w praktyce klinicznej u uprzednio nieleczonych dorosłych chorych na nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka wykazującego mutację V600 genu *BRAF*, zastosowanie znajdują głównie **wemurafenib** lub **dabrafenib**.

[REDACTED]

[REDACTED]

Dabrafenib został umieszczony na wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych stosunkowo niedawno, tj. w *Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2015 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2015 roku* [20]. W związku z powyższym uznano, że lek ten nie jest aktualnie stosowany tak powszechnie jak wemurafenib. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, zgodnie z treścią *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań*, uznano, iż komparatorem, najlepiej odzwierciedlającym aktualną praktykę kliniczną oraz będącym refundowaną technologią opcjonalną, dla leku Cotellic® (kobimetynib) stosowanego w skojarzeniu z wemurafenibem w populacji docelowej, jest **wemurafenib stosowany w monoterapii**.

5.1. Komparator – wemurafenib

Opis komparatora wykonano na podstawie *ChPL Zelboraf®* [3].

Produkt leczniczy Zelboraf® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 17 lutego 2012 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Roche Registration Limited. Produkt leczniczy Zelboraf® dostępny jest w postaci tabletek powlekanych. Każda tabletkę zawiera 240 mg wemurafenibu w postaci koprecypitatu wemurafenibu i octano-bursztynianu hypromelozy.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianego komparatora.

Tabela 8.
Charakterystyka produktu leczniczego Zelboraf®

Kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitor kinazy białkowej, kod ATC: L01XE15
Działanie leku	Wemurafenib jest drobnocząsteczkowym, stosowanym doustnie inhibitorem kinazy serynowotreoninowej BRAF. Mutacje genu <i>BRAF</i> powodują konstytutywną aktywację białek BRAF. Może to prowadzić do proliferacji komórki, przy nieobecności czynników wzrostu niezbędnych w prawidłowych warunkach. Dane przedkliniczne uzyskane na drodze analizy biochemicznej wykazały, że wemurafenib może silnie hamować kinazy BRAF z aktywującymi mutacjami w kodonie 600. Efekt hamowania potwierdzono w testach fosforylacji ERK oraz komórkowej anty-prolifracji na dostępnych liniach komórkowych czerniaka wykazujących mutację <i>BRAF</i> V600.
Zarejestrowane wskazanie	Produkt leczniczy Zelboraf® jest zarejestrowany we wskazaniu: monoterapia dorosłych chorych na nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka, wykazującego mutację <i>BRAF</i> V600.
Dawkowanie i sposób przyjmowania	<p>Leczenie wemurafenibem powinno zostać zainicjowane i nadzorowane przez wykwalifikowanego lekarza specjalistę posiadającego doświadczenie w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych. Przed rozpoczęciem leczenia wemurafenibem należy potwierdzić za pomocą zwalidowanego testu obecność mutacji <i>BRAF</i> V600 w komórkach nowotworowych.</p> <p>Zalecana dawka produktu leczniczego Zelboraf® wynosi 960 mg (4 tabletki po 240 mg) dwa razy na dobę (równowartość dobowej dawki wynoszącej 1 920 mg). Wemurafenib można przyjmować z pokarmem lub bez, jednak należy unikać stałego przyjmowania obu dziennych dawek na pusty żołądek.</p> <p>Postępowanie w przypadku działań niepożądanych lub wydłużenia odstępu QT może wymagać zmniejszenia dawki produktu, chwilowego przerwania leczenia i/lub jego zakończenia. Nie zaleca się zmiany dawkowania na dawkę mniejszą niż 480 mg dwa razy na dobę.</p> <p>Jeśli u chorego wystąpi rak kolczystokomórkowy skóry, zaleca się kontynuowanie leczenia bez modyfikacji dawki wemurafenibu.</p> <p>Leczenie wemurafenibem powinno być prowadzone do momentu progresji nowotworu lub wystąpienia nieakceptowalnych objawów toksyczności.</p>
Finansowanie ze środków publicznych w Polsce	Obecnie wemurafenib jest finansowany w Polsce w ramach <i>Programu Lekowego leczenia czerniaka skóry (ICD-10 C43) (Załącznik B.48.)</i> , regulowanego <i>Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych</i> [21]

6. Przegląd systematyczny

6.1. Źródła danych

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych, przeszukiwano następujące bazy informacji medycznej:

- ⊕ Medline (przez Pubmed);
- ⊕ Embase (przez Ovid);
- ⊕ The Cochrane Library.

Dodatkowo w celu odnalezienia innych raportów oceny technologii medycznej oraz przeglądów systematycznych (opracowania wtórne) przeszukiwano bazę *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia).

Ponadto szukano doniesień naukowych w rejestrze badań klinicznych: *National Institutes of Health*.

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa (oraz ewentualnego uzupełnienia oceny skuteczności) kobimetynibu stosowanego w skojarzeniu z wemurafenibem przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków¹⁵ (ADRReports, ang. *European database of suspected adverse drug reaction reports*), FDA oraz URPLW MiPB. Poszukiwano informacji dotyczących zastosowania terapii skojarzonej KOB+WEM. Nie poszukiwano informacji dotyczących wyłącznie zastosowania WEM, gdyż wemurafenib jest lekiem obecnie finansowanym, o znanym profilu bezpieczeństwa.

¹⁵ informacje na tej stronie internetowej dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być konieczne związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek

Ponadto, przeszukano odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach włączonych po selekcji abstraktów.

6.2. Selekcja odnalezionych badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i The Cochrane Library oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków [REDACTED]. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka [REDACTED] na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 6.3.2 i 6.4.2.

6.3. I etap przeglądu – opracowania wtórne

6.3.1. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (czerniak) oraz interwencji badanej (KOB+WEM). W bazach Medline i Embase wykorzystano również zapytania odnoszące się do metodyki badań (badania pierwotne i wtórne – na tym etapie rozpatrywano jedynie badania wtórne). W bazie The Cochrane Library nie wprowadzono takiego ograniczenia, gdyż baza ta zawiera publikacje już pokategoryzowane pod względem metodyki. Na tym etapie analizy podczas przeszukiwania bazy The Cochrane Library przeszukiwano dane z zakładki dotyczących opracowań wtórnych (zakładki inne niż CENTRAL¹⁶).

Aby ograniczyć liczbę trafień, a tym samym zwiększyć swoistość strategii wyszukiwania, w bazie Embase zastosowano następujące deskrytory: ti – tytuł (ang. *title*), ot – tytuł oryginalny (ang. *original title*), ab – abstrakt (ang. *abstract*), kw – słowa kluczowe (ang. *key word*), w odniesieniu do zapytań dotyczących interwencji zastosowano także deskrytor tn – nazwa handlowa (ang. *trade name*), a w odniesieniu do zapytań dotyczących metodyki zastosowano dodatkowo deskrytor pt – typ publikacji (ang. *publication type*). W bazach Medline i The Cochrane Library wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu.

¹⁶ang. *The Cochrane Central Register of Controlled Trials* – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library

W celu odnalezienia oraz zastosowania w strategii słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce) i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

W bazie CRD wyszukiwanie prowadzono z użyciem nazw substancji czynnej oraz nazwy handlowej interwencji badanej¹⁷, w celu zapewnienia jego czułości.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie opracowań wtórnych tj. przeglądów systematycznych z metaanalizami lub bez metaanaliz dla ocenianej interwencji w analizowanej populacji chorych.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 10.1. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania bazy CRD przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 10.1.

6.3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączane były opracowania wtórne (przeglądy systematyczne¹⁸ z metaanalizami lub bez nich) spełniające kryterium populacji i interwencji (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* [26]), które zostało ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Tabela 9.
Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych – Etap I

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Bazy główne		
Populacja	Dorośli uprzednio nieleczeni chorzy na nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka wykazującego mutację V600 genu <i>BRAF</i> . Komentarz: abstrakty włączano nawet, gdy nie przedstawiono informacji czy chorzy stosowali uprzednio	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. czerniak resekcyjny.

¹⁷wyszukiwanie prowadzono dla kobimetynibu, a nie terapii skojarzonej. Miało to na celu zwiększenie prawdopodobieństwa odnalezienia wszystkich opublikowanych przeglądów dla badanej interwencji

¹⁸przeglądy spełniające kryteria Cook [5]. Konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 kryteriów: sprecyzowane pytanie badawcze, przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania, predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych, krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy, poprawna ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	leczenie. Kryterium populacji analizowano na poziomie pełnego tekstu.	
Interwencja	<p><u>Kobimetynib w skojarzeniu z wemurafenibem</u></p> <p>Zalecana dawka kobimetynibu to 60 mg (3 tabletki po 20 mg) raz na dobę. Kobimetynib jest przyjmowany w cyklach 28-dniowych. Każda dawka składa się z trzech tabletek po 20 mg (60 mg) i powinna być przyjmowana raz na dobę przez 21 kolejnych dni (dni 1 do 21 – okres leczenia), po których następuje siedmiodniowa przerwa (dni 22 do 28 – przerwa w leczeniu). Każdy kolejny cykl leczenia powinien rozpocząć się po zakończeniu siedmiodniowej przerwy w leczeniu.</p> <p>Zalecana dawka wemurafenibu wynosi 960 mg (4 tabletki po 240 mg) dwa razy na dobę (równowartość dobowej dawki wynoszącej 1 920 mg).</p>	Inna niż wymieniona.
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez nich).	Opracowania pogładowe, przeglądy niesystematyczne.
	Publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.	Publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski.

6.3.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library¹⁹) odnaleziono 463 publikacje w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano bazę CRD, w której odnaleziono 1 publikację.

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego nie odnaleziono przeglądów systematycznych spełniających kryteria populacji i interwencji podane w rozdziale 6.3.2 (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*). Dlatego też zdecydowano o przeprowadzeniu kolejnego etapu przeszukiwania badań pierwotnych.

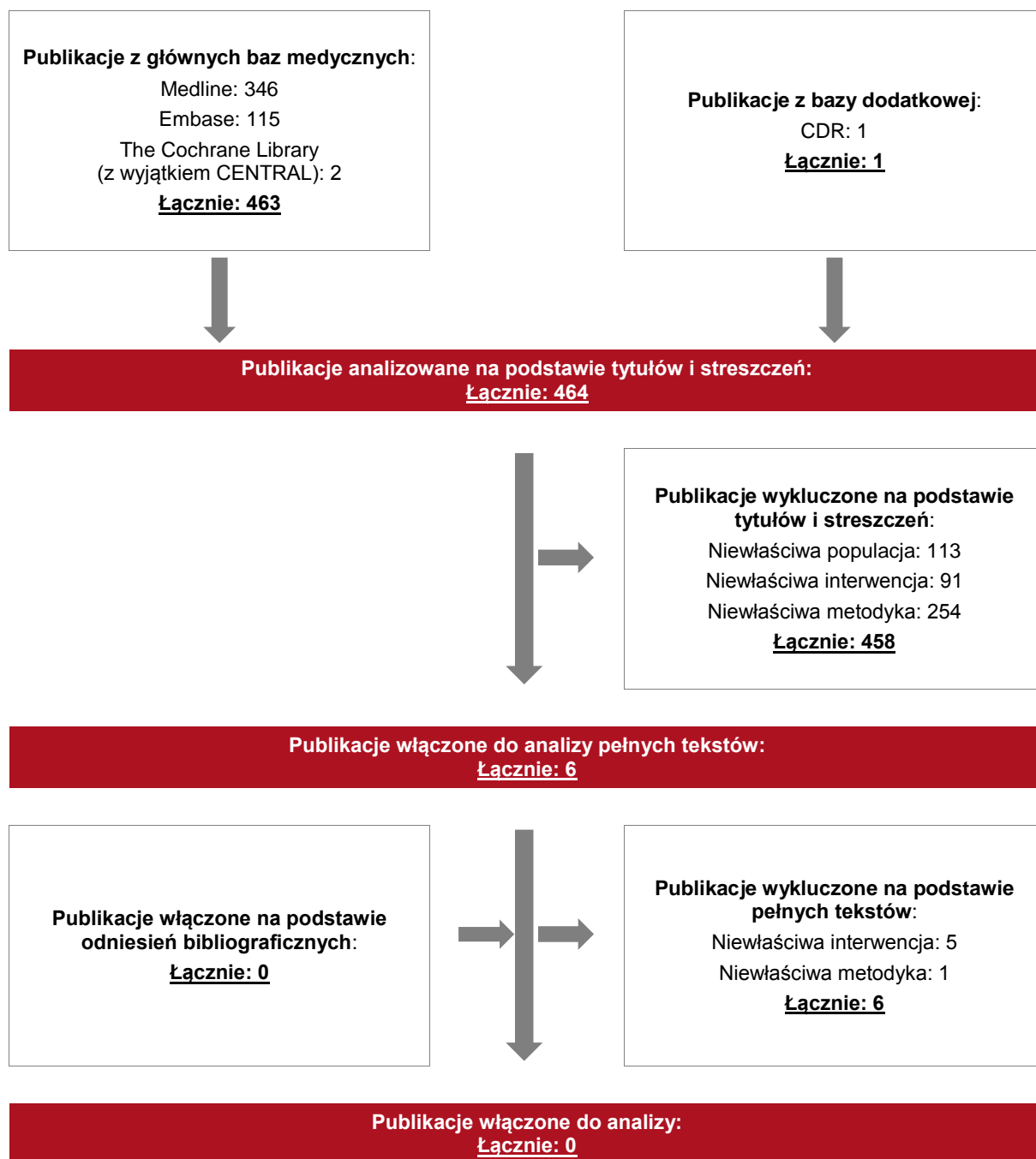
Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA²⁰ (Rysunek 2). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych

¹⁹uwzględniono publikacje z zakładek: *Cochrane Reviews*, *Other Reviews* i *Technology Assessments*

²⁰ang. *Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses* – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz

tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 10.1.

Rysunek 2.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap I



6.4. II etap przeglądu – badania pierwotne

6.4.1. Strategia wyszukiwania

W II etapie wyszukiwania zastosowano w bazach głównych tę samą strategię wyszukiwania jak w etapie I (dokonano analizy tych samych abstraktów, przy czym zastosowano odrębne kryteria włączenia i wykluczenia, które zostały przedstawione w rozdziale 6.4.2). Na tym etapie przeszukiwania rozpatrywano jedynie badania pierwotne. Na tym etapie analizy podczas przeszukiwania bazy The Cochrane Library przeszukiwano dane z zakładki CENTRAL dotyczącej badań pierwotnych.

Szczegółowy opis strategii przedstawiono w rozdziale 6.3.1.

Na stronach EMA, FDA, ADRReports oraz URPLW MiPB zastosowano czułą strategię, wykorzystując nazwę substancji czynnej oraz handlowej interwencji badanej²¹.

W rejestrze badań klinicznych szukano badań zakończonych i nieopublikowanych, niezakończonych oraz planowanych dla kobimetynibu stosowanego w skojarzeniu z wemurafenibem w porównaniu z wemurafenibem w monoterapii, w leczeniu uprzednio nieleczonych dorosłych chorych na nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka wykazującego mutację V600 genu *BRAF*, dlatego zastosowano zapytanie odnoszące się do kobimetynibu.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań pierwotnych porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo kobimetynibu stosowanego w skojarzeniu z wemurafenibem i wemurafenibu stosowanego w monoterapii lub, jeśli nie zostaną one odnalezione, badań pierwotnych umożliwiających pośrednie porównanie tych leków.

Strategia wyszukiwania została utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne, jak i badania obserwacyjne, na podstawie których zostanie oceniona skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

²¹wyszukiwanie prowadzono dla kobimetynibu, a nie terapii skojarzonej. Miało to na celu zwiększenie prawdopodobieństwa odnalezienia wszystkich wydanych komunikatów. Wyszukiwania nie prowadzono dla WEM, gdyż jest to lek o znanym profilu bezpieczeństwa

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 10.1. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 10.1.

6.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączane były badania spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study design* – populacja, interwencja, komparatory, punkty końcowe, metodyka), które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Poniższe kryteria zostały podzielone na dwie części, pierwsza dotycząca przeszukania baz głównych (ocena skuteczności i/lub bezpieczeństwa ocenianej interwencji względem komparatora) natomiast druga dotycząca przeszukania baz dodatkowych (uzupełniająca analiza skuteczności i bezpieczeństwa).

Tabela 10.
Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych – Etap II

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Bazy główne		
Populacja	Dorośli uprzednio nieleczeni chorzy na nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka wykazującego mutację V600 genu <i>BRAF</i> . Komentarz: abstrakty włączano nawet, gdy nie przedstawiono informacji czy chorzy stosowali uprzednio leczenie. Kryterium populacji analizowano na poziomie pełnego tekstu.	Niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. czerniak resekcyjny.
Interwencja	<u>Kobimetynib skojarzeniu z wemurafenibem</u> Zalecana dawka kobimetynibu to 60 mg (3 tabletki po 20 mg) raz na dobę. Kobimetynib jest przyjmowany w cyklach 28-dniowych. Każda dawka składa się z trzech tabletek po 20 mg (60 mg) i powinna być przyjmowana raz na dobę przez 21 kolejnych dni (dni 1 do 21 – okres leczenia), po których następuje siedmiodniowa przerwa (dni 22 do 28 – przerwa w leczeniu). Każdy kolejny cykl leczenia powinien rozpocząć się po zakończeniu siedmiodniowej przerwy w leczeniu. Zalecana dawka wemurafenibu wynosi 960 mg (4 tabletki po 240 mg) dwa razy na dobę (równowartość dobowej dawki wynoszącej 1 920 mg).	Inna niż wymieniona.
Komparator	Wemurafenib Zalecana dawka wemurafenibu wynosi 960 mg (4 tabletki po 240 mg) dwa razy na dobę (równowartość dobowej dawki wynoszącej 1 920 mg).	Niezgodny z założonymi
	Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.	n/d

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	W przypadku braku badań bezpośrednich porównujących interwencję i komparator włączano badania z dowolnym komparatorem.	n/d
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ jakość życia; ⊗ przeżycie całkowite; ⊗ przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu; ⊗ odpowiedź na leczenie; ⊗ profil bezpieczeństwa. 	Nie zgodne z założonymi
Metodyka	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa)	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe, abstrakty konferencyjne do badań niewłączonych do analizy, badania w których uczestniczyło mniej niż 10 chorych w grupie
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa)	
	Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji ²²)	
	Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie	
	Abstrakty konferencyjne stanowiące uzupełnienie wyników badań opublikowanych jako pełne teksty i włączonych do analizy	
	Publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.	Publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski
Bazy dodatkowe – uzupełniająca ocena skuteczności i bezpieczeństwa		
Populacja	Jak w bazach głównych	
Interwencja	Jak w bazach głównych	
Komparator	Jak w bazach głównych (EMA) lub n/d (pozostałe bazy).	
Punkty końcowe	Uzupełnienie wyników badań opublikowanych jako pełne teksty i włączonych do analizy (EMA). Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności oraz punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione
	Publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.	Publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski

²²nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

6.4.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 467 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

- ⊗ stronę internetową FDA, na której odnaleziono 21 publikacji;
- ⊗ stronę internetową EMA, na której odnaleziono 249 publikacji;
- ⊗ stronę internetową URPLW MiPB, na której nie odnaleziono żadnej publikacji spełniającej kryteria włączenia do analizy;
- ⊗ stronę internetową ADRReports, na której odnaleziono 2 publikacje.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 10 publikacji (8 odnalezionych w bazach informacji medycznej i 2 dokumenty otrzymane od Zamawiającego).

Do analizy włączono 1 randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe badanie *coBRIM* (publikacja *Larkin 2014* [100]), porównujące skuteczność i bezpieczeństwo kobimetynibu stosowanego w skojarzeniu z wemurafenibem oraz wemurafenibu stosowanego w monoterapii. Dodatkowo do analizy włączono abstrakty konferencyjne zawierające dodatkowe dane do badania *coBRIM* (*de La Cruz-Merino 2015* [96], *Dreno 2015* [98], *Larkin 2015* [101]). W analizie wykorzystano także dodatkowe wyniki do badania *coBRIM* przedstawione w *ChPL Cotellic®* [96] oraz w *EMA 2015* [99].

23 Dane od

Zamawiającego zostaną dołączone przez Zamawiającego do dokumentacji wniosku refundacyjnego.

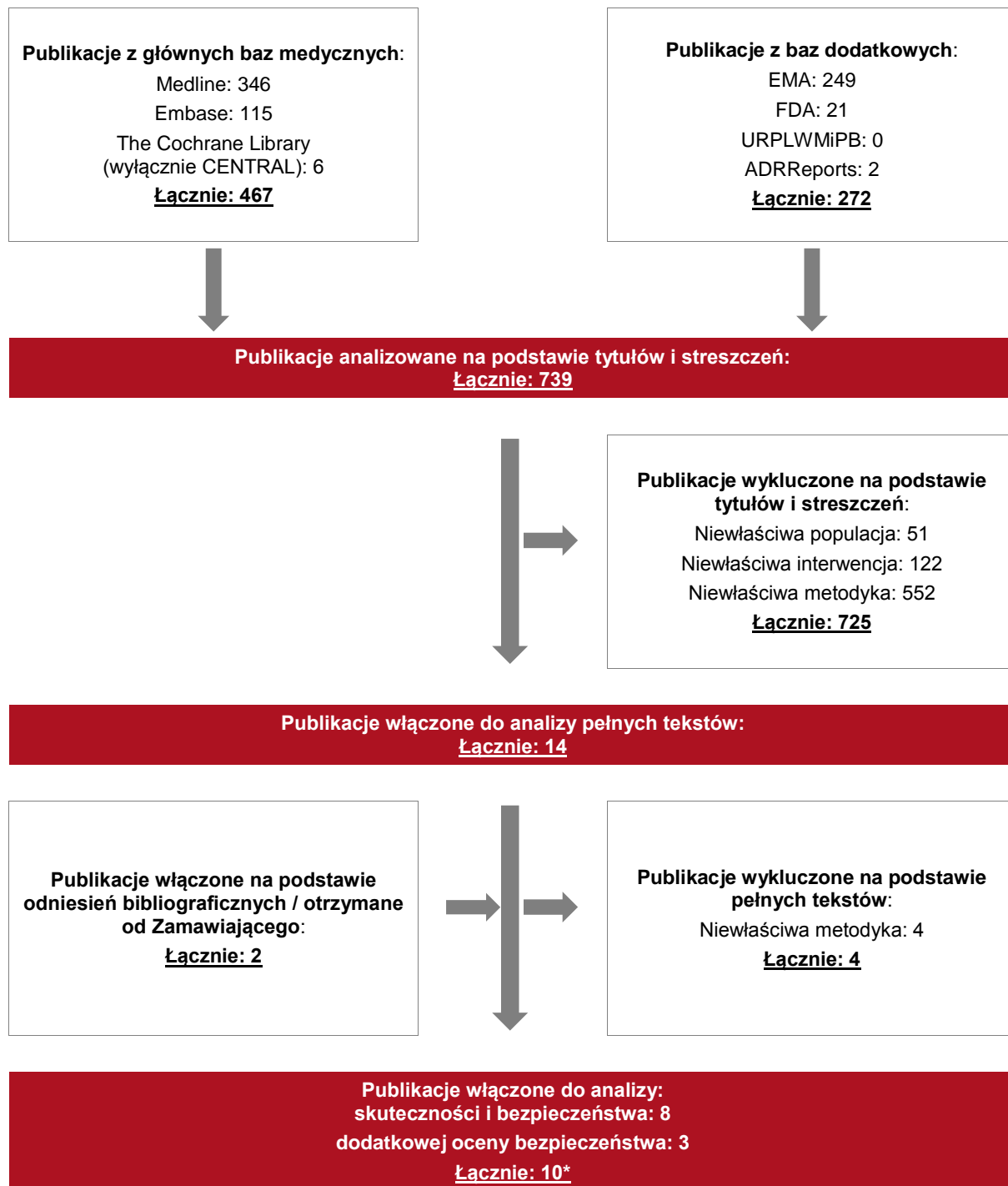
Nie odnaleziono dodatkowych danych dotyczących efektywności praktycznej analizowanej interwencji.

Odnaleziono natomiast dodatkowe dane dotyczące profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej na stronach zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych tj. publikację *FDA 2015* [104] oraz 1 rekord na stronie ADRReports [104].

W trakcie przeszukiwania rejestru badań klinicznych odnaleziono 1 publikację przedstawiającą dane dotyczące trwającego badania klinicznego *coBRIM*. Wyniki tego badania dla analizy pierwotnej (data odcięcia danych maj 2014 roku) zostały już opublikowane, jednak nie opublikowano na dzień złożenia wniosku wyników dla okresu obserwacji (OBS) wynoszącego 14,2 miesiąca (mediana) oraz ██████████ W ramach niniejszej analizy dane dla tych okresów obserwacji uwzględniono na podstawie dokumentów dostarczonych przez Zamawiającego oraz publikacji *EMA 2015*.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (Rysunek 3). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 10.1.

Rysunek 3.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap II



*ChPL Cotellic® jest uwzględniony zarówno w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa jak i w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa

6.5. Ocena jakości badań

Przeglądy systematyczne oceniono pod kątem spełniania kryteriów Cook [5]. W załączniku 10.1 (Tabela 50) przedstawiono opis kryteriów.

Badanie eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad [10]. W załączniku 10.1 przedstawiono wzór skali (Tabela 51). Dodatkowo, wpływ jakości badania na wyniki poszczególnych punktów końcowych oceniono w skali GRADE (ang. *The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* – system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń) [7] (Tabela 52 w załączniku 10.1).

6.6. Analiza statystyczna i interpretacja wyników

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania kobimetynibu w skojarzeniu z wemurafenibem względem wemurafenibu stosowanego w monoterapii porównano wykorzystując programy RevMan 5.3 oraz Microsoft Excel 2010. Dla wyników o charakterze dychotomicznym obliczano parametr względny **OR** (ang. *odds ratio* – ilorz szans) i parametr bezwzględny **RD** (ang. *risk difference* – różnica ryzyka) wraz z 95% przedziałami ufności (CI, ang. *confidence interval*), a gdy parametr RD był istotny statystycznie również **NNT** (ang. *number needed-to-treat* – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego) lub **NNH** (ang. *number needed-to-harm* – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego) wraz z 95% przedziałami ufności. Ponadto, parametr RD obliczano, gdy nie było możliwe obliczenie parametru OR ze względu na brak zdarzeń/efektów zdrowotnych w grupie badanej i kontrolnej lub ze względu na występowania zdarzeń u 100% chorych w obydwu grupach. Do oceny istotności statystycznej różnic częstości występowania zdarzeń wykorzystano wskaźniki RD. W przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej obliczano ilorz szans metodą *Peto* (*Peto OR*, ang. *Peto odds ratio*). Parametr NNT obliczano, gdy parametr RD był istotny statystycznie. W przypadku wyników niekorzystnych dla ocenianej interwencji zamiast NNT interpretowano wyniki z wykorzystaniem parametru NNH. Zgodnie z konserwatywnym podejściem do analizy wartości NNT wraz z przedziałami ufności zostały zaokrąglone w górę, do całkowitej liczby chorych, natomiast wartości NNH w dół. Do porównań parametrów ciągłych (np. zmiana wyniku kwestionariusza EORTC QLQ-C30 (ang. *European*

Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life – kwestionariusz Europejskiej Organizacji na rzecz Badań i Leczenia Nowotworów) względem wartości początkowych) wykorzystywano wskaźnik różnicy średnich (**MD**, ang. *mean difference*) oraz 95% przedział ufności. W analizie przedstawiono również wyniki dla hazardu względnego (**HR**, ang. *hazard ratio*)²⁴ w przypadku, gdy zostały one podane w badaniach.

Błąd standardowy różnicy średnich obliczano jako pierwiastek z sumy kwadratów błędów standardowych poszczególnych średnich. Brak istotności statystycznej różnicy średnich stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla różnicy średnich zawierał wartość 0 (zero).

Wartości odchyłeń standardowych (**SD**, ang. *standard deviation*) wpisywanych do programu RevMan 5.3 odczytywano bezpośrednio z badań. W przypadku, gdy autorzy zamiast odchylenia standardowego podawali przedział ufności 95%, odchylenie standardowe obliczano na podstawie powyższych w następujący sposób: przedział ufności 95% dzielono przez 3,92 i mnożono przez pierwiastek z liczby chorych.

Poniżej przedstawiono podsumowanie opisanych wskaźników i ich interpretację.

Tabela 11.
Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje

Parametr	Kiedy liczony	Interpretacja
OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Szansa wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent szansy w grupie kontrolnej
<i>Peto</i> OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym, w przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej	Interpretuje się jako liczbę chorych w grupie badanej, u których wystąpił efekt, przypadających na jednego chorego z grupy kontrolnej, u którego wystąpił efekt
RR ²⁵	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Prawdopodobieństwo wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent prawdopodobieństwa w grupie kontrolnej
HR	Nie obliczany, podany w badaniu	Interpretacja zbliżona do RR, parametr określa część ryzyka podstawowego pozostałą po interwencji.
RD	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Informuje o różnicy prawdopodobieństw wystąpienia zdarzenia w grupach badanej i kontrolnej.

²⁴interpretacyjnie parametr HR jest zbliżony do parametru ryzyka względnego. Hazard względny stosuje się przede wszystkim do danych uciętych, tj. takich, dla których nie posiada się wszystkich obserwacji (np. wyznaczenie ryzyka wystąpienia progresji choroby podczas, gdy w momencie zakończenia badania progresja choroby nie wystąpiła u wszystkich chorych).

²⁵ang. *relative risk* – ryzyko względne

Parametr	Kiedy liczony	Interpretacja
NNT	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NNH	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
MD	Dla wyników o charakterze ciągłym	Miara bezwzględna, wyrażająca różnicę wartości przeciętnych (średnich) w analizowanych grupach

Interpretacja wyników

Poniżej opisano sposób interpretacji przykładowych parametrów uwzględnionych w niniejszej analizie.

W przypadku pozytywnych punktów końcowych (np. częstość występowania częściowej odpowiedzi na leczenie), gdy wartość parametru OR jest wyższa niż 1 i jednocześnie przedział ufności nie zawiera 1 wynik wskazuje na istotną statystycznie różnicę na korzyść interwencji badanej.

Przykładowo dla punktu końcowego wystąpienie częściowej odpowiedzi na leczenie dla okresu obserwacji wynoszącego 7,3 miesiąca (mediana) parametr OR wyniósł 2,00 (95% CI: 1,40; 2,86). Oznacza to, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie chorych leczonych KOB+WEM jest 2 razy większa niż w grupie kontrolnej. Na podstawie wartości przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła 0,17 (95% CI: 0,08; 0,26), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 17% większe w grupie leczonej KOB+WEM niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności, różnica ta jest istotna statystycznie.

Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosiła 6 (95% CI: 4; 13), co oznacza, że należy poddać 6 chorych leczeniu KOB+WEM w czasie 7,3 miesiąca (mediana) zamiast zastosować WEM w monoterapii, aby wystąpił jeden dodatkowy przypadek częściowej odpowiedzi na leczenie. Niska wartość parametru NNT świadczy o dużej sile interwencji.

W przypadku negatywnych punktów końcowych (np. wystąpienie progresji choroby) wartość parametru OR wynosząca poniżej 1 i przedział ufności niezawierający 1 wskazuje na przewagę grupy badanej.

Przykładowo, dla punktu końcowego częstość występowania zgonów w czasie 7,3 miesiąca parametr OR wyniósł 0,62 (95% CI 0,38; 0,99), co oznacza, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie leczonej KOB+WEM stanowi 62% tej szansy w grupie leczonej. Na podstawie przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła -0,07 (95% CI: -0,13; -0,002), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 7% niższe w grupie leczonej KOB+WEM niż w grupie leczonej WEM. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności, różnica ta jest istotna statystycznie.

Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosiła 15 (95% CI: 3; 25), co oznacza, że należy poddać 15 chorych leczeniu KOB+WEM zamiast WEM, aby uniknąć wystąpienia jednego dodatkowego przypadku zgonu w czasie 7,3 miesiąca (mediana).

Dla negatywnego punktu końcowego, jakim jest np. progresja choroby lub zgon wartość HR poniżej 1 świadczy o przewadze grupy badanej, a na podstawie przedziału ufności niezawierającego 1 można wnioskować o istotnej statystycznie różnicy między grupami. W przypadku parametru HR np. dla czasu przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu jego wartość dla okresu obserwacji 9 miesięcy wyniosła 0,51 (95% CI: 0,39; 0,68) co oznacza, że podanie chorym KOB+WEM istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko progresji choroby lub zgonu o 49% w porównaniu z zastosowaniem WEM w monoterapii.

Interpretacja wyników dla MD jest zależna od sposobu definiowania punktu końcowego. Dla punktów końcowych, w których zwiększenie wyniku oznacza poprawę, wynik interpretowano jako istotny na korzyść grupy badanej, jeśli w grupie tej uzyskano wyższy wynik, a jednocześnie przedział ufności nie zawierał zera. Dla punktów końcowych, w których redukcja wyniku oznaczała poprawę, wynik był istotny na korzyść grupy badanej gdy był niższy lub odnotowano wyższe niż w grupie kontrolnej zmniejszenie wyniku, a jednocześnie przedział ufności nie zawierał zera.

6.7. Włączone badanie pierwotne

6.7.1. Charakterystyka włączonego badania pierwotnego

Do analizy włączono jedno badanie randomizowane podwójnie zaślepienie (badanie *coBRIM*)²⁶, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo KOB stosowanego w skojarzeniu z WEM względem WEM podawanego w monoterapii. Podejście do testowanej hipotezy badawczej zarówno w badaniu *coBRIM* miało na celu wykazanie przewagi interwencji badanej nad kontrolną (*superiority*). Badanie zostało zaklasyfikowane do kategorii IIA wg klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii. Wiarygodność publikacji oceniono za pomocą skali Jadad na 4 (brak opisu metody zaślepienia) spośród 5 możliwych do uzyskania punktów.

Wyniki dla badania *coBRIM* zostały przedstawione dla kilku okresów obserwacji. Analizę wstępną wykonano dla okresu wynoszącego 7,3 miesiąca (mediana) – dane z datą odcięcia maj 2014 roku oraz 14,2 miesięcy (mediana) – dane z datą odcięcia styczeń 2015 roku, [REDACTED] Dodatkowo dane dotyczące częstości występowania zdarzeń rozpatrywanych w ramach kategorii centralnej retinopatii surowiczej (CRS) na podstawie abstraktu konferencyjnego *de La Cruz-Merino 2015* oraz dane na podstawie publikacji *EMA 2015* przedstawiono dla okresu obserwacji wynoszącego 10,7 miesiąca (mediana) – dane z datą odcięcia wrzesień 2014 roku.

W badaniu uczestniczyli dorośli, uprzednio nieleczeni chorzy na nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka wykazującego mutację V600 genu *BRAF* znajdujący się w III lub IV stopniu zaawansowania klinicznego nowotworu.

Liczebność populacji była stosunkowo wysoka i wynosiła 495 chorych.

W badaniu *coBRIM* chorzy otrzymywali KOB podawany doustnie w dawce 60 mg/dobę przez 21 dni (następnie 7 dni przerwy) w skojarzeniu z WEM, również podawanym doustnie, w dawce 960 mg dwa razy na dobę przez 28 dni. W grupie kontrolnej podawano WEM (schemat dawkowania identyczny jak w grupie badanej) w skojarzeniu z placebo (PLC)²⁷.

²⁶wraz z dodatkowymi publikacjami zawierającymi dane do tego badania

²⁷na potrzeby niniejszej analizy w grupę tę określano jako WEM

Leczenie kontynuowano do czasu wycofania zgody przez chorego, wystąpienia nieakceptowalnych zdarzeń niepożądanych lub progresji choroby. Kontynuacja leczenia lub przejście krzyżowe między grupami po progresji choroby nie były dozwolone. W czasie trwania badania dozwolone było modyfikowanie dawki KOB lub WEM w zależności od stopnia nasilenia zdarzeń niepożądanych.

Wstępną charakterystykę badania włączonego przedstawiono w poniższej tabeli natomiast szczegółową charakterystykę zamieszczono w Załączniku (10.1).

Tabela 12.
Charakterystyka badania *coBRIM*

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
<i>coBRIM</i>	RCT ²⁸ , podwójnie zaślepienie; IIA; <i>superiority</i>	Jadad: 4/5	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ mediana (zakres): 7,3 (0,5; 16,5) miesiąca²⁹; ⊗ mediana (zakres): 14,2 (0,5; 24,8) miesiąca³⁰; ⊗ [REDACTED]³¹ ⊗ 10,7 miesiąca (mediana)³² 	Dorośli, uprzednio nieleczeni chorzy na nieresekcyjnego, miejscowo zaawansowanego czerniaka w III stopniu zaawansowania klinicznego lub przerzutowego w IV stopniu zaawansowania klinicznego wykazującego mutację V600 genu <i>BRAF</i> .	Grupa badana: N= 247 Grupa kontrolna: N=248	KOB p.o. ³³ w dawce 60 mg/dobę przez 21 dni, następnie 7 dni przerwy + WEM p.o. w dawce 960 mg dwa razy na dobę przez 28 dni.	WEM podawany jak w grupie badanej w skojarzeniu z PLC.
						Uwagi: Leczenie kontynuowano do czasu wycofania zgody przez chorego, wystąpienia nieakceptowalnych zdarzeń niepożądanych lub progresji choroby. Kontynuacja leczenia lub przejście krzyżowe między grupami po progresji choroby nie były dozwolone. W czasie trwania badania dozwolone było modyfikowanie dawki KOB lub WEM w zależności od stopnia nasilenia zdarzeń niepożądanych.	

²⁸ang. *randomized controlled trial* – randomizowane badanie kliniczne

²⁹dane po wystąpieniu 206 zgonów (data odcięcia: maj 2014 roku)

³⁰dane po wystąpieniu 256 zgonów (data odcięcia: styczeń 2015 roku)

³²data odcięcia: wrzesień 2014 roku

³³łac. *per os* – doustnie

6.7.2. Punkty końcowe

W badaniu *coBRIM* uwzględniono wszystkie analizowane punkty końcowe dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa (porównanie bezpośrednie KOB+WEM vs WEM).

Estymacje czasu przeżycia i czasu przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu w badaniu *coBRIM* zostały przeprowadzone dla analiz z datą odcięcia danych 9 maja 2014 roku i 16 stycznia 2015 roku oraz [REDACTED]

[REDACTED] Wniosek taki oparto na osi czasu przedstawionej na krzywych przeżycia i progresji oraz danych otrzymanych od Zamawiającego.

Analizie poddano następujące punkty końcowe:

- ⊗ średnia zmiana wyniku kwestionariusza EORTC QLQ-C30;
- ⊗ istotna klinicznie poprawa wyniku według kwestionariusza EORTC QLQ-C30;
- ⊗ zgony;
- ⊗ czas przeżycia całkowitego (ogółem oraz ocena w podgrupach);
- ⊗ prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego (ogółem oraz ocena w podgrupach);
- ⊗ prawdopodobieństwo wystąpienia progresji choroby lub zgonu (ogółem oraz ocena w podgrupach) – ocena według badacza;
- ⊗ prawdopodobieństwo wystąpienia progresji choroby lub zgonu (ogółem) – ocena niezależnego ośrodka;
- ⊗ czas przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu (ogółem oraz ocena w podgrupach) – ocena według badacza;
- ⊗ czas przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu (wynik ogółem) – ocena niezależnego ośrodka;
- ⊗ najlepsza odpowiedź na leczenie w ocenie badacza;
- ⊗ czas trwania odpowiedzi na leczenie;
- ⊗ profil bezpieczeństwa.

Siłę interwencji określano przyjmując założenie, iż wartość NNT poniżej 10 świadczy o dużej sile, natomiast powyżej 10 określa siłę interwencji jako małą. Założenie oparto o dane z populacji chorych na wczesne stadium raka gruczołu krokowego, w których podano, iż $NNT > 20$ świadczy o małej sile interwencji. Przyjęto jednak konserwatywnie, że w zaawansowanym stadium nowotworu zasadne będzie założenie, iż wartość niższa może

świadczą już o małej sile interwencji. W związku z powyższym jako punkt odniesienia przyjęto wartość 10 [11, 12]. Duża siła interwencji oznacza, że badana interwencja ma duży wpływ na wystąpienia danego zdarzenia, natomiast niewielki wpływ interwencji znajduje odzwierciedlenie w małej sile, czyli wysokiej wartości NNT. Należy mieć jednak na względzie, że NNT zależy od czasu, przyjętą wartość 10 należy więc traktować z ostrożnością.

W poniższych tabelach przedstawiono zestawienie analizowanych punktów końcowych w badaniu *coBRIM* (Tabela 13) oraz ich definicje, interpretacje i określenie istotności klinicznej (Tabela 14).

Tabela 13.
Punkty końcowe oceniane w badaniu *coBRIM*

Punkt końcowy	<i>coBRIM</i>
Ocena skuteczności	
Zmiana wyniku kwestionariusza EORTC QLQ-C30	Oceniano w czasie 28 tyg. (7 pełnych cykli oraz 1. dzień 8. cyklu)
Istotna klinicznie poprawa wyniku kwestionariusza EORTC QLQ-C30	Oceniano w czasie 28 tyg. (7 pełnych cykli oraz 1. dzień 8. cyklu)
Zgony	Oceniano w czasie 7,3 miesiąca (mediana) i 10,7 miesiąca (mediana)
Czas przeżycia całkowitego ogółem	Oceniano dla analizy z datą odcięcia 9 maja 2014 roku, 16 stycznia 2015 roku i [REDACTED] (estymacja metodą Kaplana-Meiera)
Czas przeżycia całkowitego ocena w podgrupach	[REDACTED] (estymacja metodą Kaplana-Meiera)
Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego ogółem	Oceniano w czasie 9, 12 [REDACTED]
Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego ocena w podgrupach	[REDACTED]
Prawdopodobieństwo progresji choroby lub zgonu (wynik ogółem oraz w podgrupach) – ocena badacza	Oceniano w czasie 9 i 12 miesięcy
Prawdopodobieństwo progresji choroby lub zgonu (wynik ogółem) – ocena niezależnego ośrodka	Oceniano w czasie 9 miesięcy
Czas przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu (wynik ogółem oraz w podgrupach)	Oceniano dla analizy z datą odcięcia 9 maja 2014 roku, 16 stycznia 2015 roku (dane estymowane)
Najlepsza odpowiedź na leczenie w ocenie badaczy	Oceniano w czasie 7,3 miesiąca (mediana) oraz 14,2 miesięcy (mediana)
Czas trwania odpowiedzi na leczenie	Oceniano w czasie 7,3 miesiąca (mediana) oraz [REDACTED]
Ocena bezpieczeństwa	
Profil bezpieczeństwa	Oceniano w czasie 7,3 miesiąca (mediana), 10,7 miesięcy (mediana) oraz 14,2 miesięcy (mediana)

Tabela 14.
Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badania *coBRIM*

Punkt końcowy	Badanie (publikacja)	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Ocena skuteczności				
Jakość życia według kwestionariusza EORTC QLQ-C30	<i>coBRIM</i> (ab. konf. Dréno 2015)	Jakość życia związaną ze stanem zdrowia oceniano według kwestionariusza EORTC QLQ-C30.	W przypadku oceny ogólnego stanu zdrowia oraz oceny funkcjonowania zwiększenie wyniku oznacza poprawę jakości życia. W przypadku oceny objawów obniżenie wyniku oznacza poprawę jakości życia.	W przypadku oceny ogólnego stanu zdrowia oraz oceny funkcjonowania za istotną klinicznie zmianę uważa się zwiększenie wyniku o co najmniej 10 punktów [98]. W przypadku oceny objawów za istotną klinicznie zmianę uważa się zmniejszenie wyniku o co najmniej 10 punktów [98].
Czas przeżycia całkowitego	<i>coBRIM</i> (Larkin 2014)	Czas przeżycia całkowitego (OS, ang. <i>overall survival</i>) definiowano jako czas od randomizacji do wystąpienia zgonu z dowolnej przyczyny.	Im dłuższy czas przeżycia całkowitego, tym skuteczniejsze leczenie.	Czas przeżycia całkowitego jest jednym z najbardziej znaczących punktów końcowych w badaniach RCT, dotyczących chorób nowotworowych [6], w związku z tym jest on istotny klinicznie. U chorych z zaawansowanymi guzami litymi z przerzutami minimalna istotna klinicznie zmiana czasu przeżycia całkowitego wynosi 3 miesiące, co odpowiada wartości HR około 0,75 (w publikacji nie podano jednak przedziału ufności) [22]. Nie znaleziono danych dotyczących minimalnej istotnej klinicznie zmiany dla czasu przeżycia całkowitego dla analizowanej w badaniu populacji. Można jednak przypuszczać, że zmiana ta jest podobna do zmiany dla chorych z zaawansowanymi guzami litymi z przerzutami. Co więcej ponieważ rokowania dla chorych na czerniaki są wyjątkowo niekorzystne, minimalna istotna klinicznie zmiana dla czasu przeżycia może wynosić mniej niż 3 miesiące.

Punkt końcowy	Badanie (publikacja)	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Czas przeżycia wolnego od progresji choroby	coBRIM (Larkin 2014)	<p>Ocena czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, ang. <i>progression free survival</i>) była przeprowadzona przez badacza zgodnie z kryteriami RECIST (ang. <i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i> – kryteria oceny odpowiedzi na leczenie przeciwnowotworowe) wersja 1.1. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby w ocenie badacza definiowano jako czas od randomizacji do wystąpienia pierwszej progresji choroby lub zgonu z dowolnej przyczyny (zależnie od tego, które ze zdarzeń wystąpi jako pierwsze).</p> <p>PFS w ocenie niezależnego ośrodka także oceniono według kryteriów RECIST wersja 1.1.</p>	Im dłuższy czas przeżycia wolnego do progresji choroby, tym skuteczniejsze leczenie.	<p>Związek pomiędzy PFS i OS został potwierdzony w badaniu w grupie chorych na rak gruczołu krokowego po wycięciu przerzutów. [27]. W związku z tym PFS wpływa na istotny klinicznie punkt końcowy.</p> <p>W badaniach, w których PFS stanowi pierwszorzędowy punkt końcowy, konserwatywnie za najmniejszą istotną klinicznie zmianę należy uznać różnicę PFS wynoszącą 4-6 miesięcy (HR około 0,5) [22]. Nie znaleziono danych dotyczących minimalnej istotnej klinicznie zmiany dla czasu przeżycia całkowitego dla analizowanej populacji. Można jednak przypuszczać, że zmiana ta jest podobna do zmiany dla chorych z zaawansowanymi guzami litymi z przerzutami. Co więcej ponieważ rokowania dla chorych na czerniaki są wyjątkowo niekorzystne minimalna istotna klinicznie zmiana dla czasu przeżycia może więc wynosić mniej niż 3 miesiące.</p>
Odpowiedź na leczenie	coBRIM (Larkin 2014)	<p>Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR, ang. <i>objective response rate</i>) w ocenie badaczy definiowano jako odsetek chorych u których potwierdzono, zgodnie z kryteriami RECIST, występowanie całkowitej lub częściowej odpowiedzi na leczenie, względem całkowitej liczby chorych z mierzalną chorobą w chwili rozpoczęcia badania.</p> <p>Odpowiedź na leczenie oceniano zgodnie z kryteriami RECIST 1.1, zgodnie z którymi:</p> <p>Odpowiedź całkowitą (CR, ang. <i>complete response</i>) definiowano jako:</p> <p>⊗ brak wszystkich zmian docelowych;</p>	Wystąpienie odpowiedzi na leczenie świadczy o skuteczności leczenia.	<p>Nie odnaleziono informacji odnośnie istotności klinicznej odpowiedzi na leczenie dla analizowanej populacji chorych. Jednakże można podejrzewać, że punkt ten wpływa na istotne klinicznie punkty końcowe, ponieważ im mniejszy obszar jest objęty nowotworem, tym większe szanse wyleczenia, a więc dłuższy czas przeżycia [15].</p> <p>Nie znaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie, wartość ta zależy najprawdopodobniej od wielu czynników.</p>

Punkt końcowy	Badanie (publikacja)	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<ul style="list-style-type: none"> ⊗ normalizację stężenia markera nowotworowego (dla zmian innych niż docelowe); ⊗ niepatologiczny rozmiar wszystkich węzłów chłonnych (docelowych lub innych) tj. <10 mm w krótkiej osi; <p>Obserwowana odpowiedź musiała zostać potwierdzona po co najmniej 4 tygodniach (potwierdzenie jest wymagane w przypadku badań nierandomizowanych, w których odpowiedź na leczenie jest pierwszorzędownym PK).</p> <p>Odpowiedź częściową (PR, ang. <i>partial response</i>) definiowano jako co najmniej 30% zmniejszenie sumy średnic zmian docelowych, przyjmując jako punkt odniesienia sumę średnic na początku badania. Obserwowana odpowiedź musiała zostać potwierdzona po co najmniej 4 tygodniach (potwierdzenie jest wymagane w przypadku badań nierandomizowanych w których odpowiedź na leczenie jest pierwszorzędownym punktem końcowym).</p> <p>Stabilizację choroby (SD, ang. <i>stable disease</i>) definiowano jako zarówno niewystraczające zmniejszanie zmian, by odpowiedź zakwalifikować jako PR oraz niewystarczające zwiększanie zmian by zakwalifikować odpowiedź jako progresję choroby, przyjmując jako punkt odniesienia najmniejszą sumę średnic w czasie trwania badania.</p> <p>Progresję choroby (PD, ang. <i>progressive disease</i>) definiowano jako</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ co najmniej 20% zwiększenie sumy średnic w porównaniu do najmniejszej sumy średnic w czasie trwania badania (uwzględniając sumę średnic w chwili 		

Punkt końcowy	Badanie (publikacja)	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>rozpoczęcia badania, jeśli była ona najmniejsza);</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ oprócz względnego zwiększenia sumy średnic o 20% wymagano także całkowitego zwiększenia sumy o co najmniej 5 mm; ⊗ jednoznaczną progresję istniejących zmian innych niż docelowe. <p>Pojawienie się 1 lub więcej nowych zmian także uważano za progresję choroby (odnotowanie nowych zmian powinno być jednoznaczne tj. niewynikające z różnic w technice skanowania czy zmiany trybu obrazowania).</p>		
Czas trwania odpowiedzi na leczenie	coBRIM (Larkin 2014)	<p>U chorych z mierzalną chorobą w chwili rozpoczęcia badania, czas trwania odpowiedzi na leczenie definiowano jako czas od wystąpienia pierwszej udokumentowanej obiektywnej odpowiedzi na leczenie (CR, PR) do wystąpienia progresji choroby w ocenie badacza zgodnie z kryteriami RECIST lub zgonu z dowolnej przyczyny w czasie trwania badania (tj. do 30 dni po podaniu ostatniej dawki badanego leku).</p>	Im dłuższy czas trwania odpowiedzi na leczenie, tym skuteczniejsze leczenie.	Nie znaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie, jednakże można podejrzewać, że punkt ten wpływa na istotne klinicznie punkty końcowe.
Ocena bezpieczeństwa				
Profil bezpieczeństwa	coBRIM (Larkin 2014)	<p>Stopnie nasilenia zdarzeń niepożądanych (ang. <i>severity</i>)zdefiniowano wg kryteriów CTCAE (ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>) wersja 4.0 [4].</p> <p>W ramach zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania rozpatrywano zamknięcie naczyń siatkówki, odwarstwienie siatkówki lub centralną chorioretinopatię surowiczą, zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory ≥ 2. stopnia nasilenia, nadwrażliwość na światło ≥ 3. stopnia nasilenia, zwiększenie stężenia AspAT (ang. <i>asparagine aminotransferase</i> – aminotransferaza asparaginowa), ALAT (ang. <i>alanine</i></p>	Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku.	Istotne klinicznie są zdarzenia/działania niepożądane ciężkie oraz o co najmniej 3. stopniu nasilenia [4].

Punkt końcowy	Badanie (publikacja)	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p><i>aminotransferase</i> – aminotransferaza alaninowa) lub bilirubiny ≥ 3. stopnia nasilenia lub zaburzeń poziomu ALAT bądź AspAT w połączeniu z nieprawidłowym stężeniem bilirubiny bądź kliniczną żółtaczką, wydłużenie odcinka ≥ 3. stopnia nasilenia QT, skórne nowotwory pierwotne, w tym nowotwór/rogowiak kolczystokomórkowy, rak podstawnkomórkowy.</p>		
	<p><i>coBRIM</i> (ab.konf. de la Cruz-Merino 2015)</p>	<p>W ramach kategorii centralna retinopatia surowicza rozpatrywano następujące zdarzenia (zgodnie z klasyfikacją MedDRA³⁴): zaburzenia naczyniówkowo-siatkówkowe, chorioretinopatię, odwarstwienie nabłonka plamki barwnikowej siatkówki, odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki, zwłóknienie plamki żółtej, obrzęk plamki żółtej, odwarstwienie siatkówki, zaburzenia siatkówki, odklejenie nabłonka barwnikowego siatkówki, odklejenie siatkówki, retinopatia, klamrowanie twardówki.</p> <p>Ponieważ klasyfikacja CTCAE wersja 4.0 nie zawiera skali stopni nasilenia retinopatii surowicznej u chorych uczestniczących w badaniu <i>coBRIM</i> zastosowano następującą skalę:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. stopień – bezobjawowa lub objawy o łagodnym nasileniu (zaleca się jedynie kliniczną lub diagnostyczną obserwację, brak wskazań dla interwencji); 2. stopień – objawy umiarkowane, minimalne, miejscowe lub nieinwazyjne, wskazane 		

³⁴ang. *The Medical Dictionary for Regulatory Activities* – system służący do klasyfikacji zdarzeń/działań niepożądanych wg kategorii zaburzeń (układów i narządów)

Punkt końcowy	Badanie (publikacja)	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>zastosowanie interwencji, ograniczenie codziennych aktywności właściwych dla wieku;</p> <p>3. stopień – objawy o ciężkim nasileniu lub istotne medyczne, ale nie zagrażające upośledzeniem widzenia w sposób natychmiastowy, wskazana jest hospitalizacja lub przedłużenie obecnej hospitalizacji, upośledzenie lub ograniczenie czynności związanych z samodzielnym dbaniem o siebie</p> <p>4. stopień nasilenia – powikłania zagrażające upośledzeniem narządu wzroku, wskazane pilne zastosowanie interwencji, ślepota w zajęтым oku (20/200 lub gorzej).</p>		

6.7.3. Ocena w skali GRADE

Jakość i wagę danych opublikowanych w badaniach włączonych do analizy skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania KOB+WEM względem WEM oceniono według zaleceń GRADE [7].

Jakość wszystkich opublikowanych (także przez EMA) danych uznano za wysoką ze względu na włączenie do analizy danych pochodzących z badania randomizowanego, podwójnie zaślepionego. Wyjątek stanowiły dane na podstawie abstraktów konferencyjnych lub dane otrzymane od Zamawiającego – jakość obniżono do średniej.

Waga wszystkich punktów końcowych dotyczących oceny skuteczności została określona jako krytyczna, ponieważ odnoszą się one do jakości życia oraz pomiarów efektywności leczenia, takich jak czas przeżycia wolnego od progresji choroby, czas przeżycia całkowitego czy odpowiedź na leczenie. Także waga wszystkich punktów końcowych dotyczących oceny bezpieczeństwa została określona jako krytyczna. Uznano, że analizowane punkty końcowe należy uznać za miarodajne wyznaczniki skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej technologii medycznej w populacji docelowej.

6.1. Skuteczność kobimetynibu w skojarzeniu z wemurafenibem w porównaniu z wemurafenibem stosowanym w monoterapii (KOB+WEM vs WEM)

Skuteczność kobimetynibu w skojarzeniu z wemurafenibem w porównaniu z wemurafenibem stosowanym w monoterapii została oceniona na podstawie badania *coBRIM* (publikacja *Larkin 2014*) oraz na podstawie danych przedstawionych w abstraktach konferencyjnych *Dréno 2015* i *Larkin 2015*, danych zawartych w dokumentach *ChPL Cotellic[®]* i *EMA 2015* a także na podstawie danych otrzymanych od Zamawiającego [REDAKTOWANE]

35

Wstępna analiza w badaniu *coBRIM* została wykonana na podstawie danych uzyskanych z datą odcięcia 9 maja 2014 roku (mediana okresu obserwacji wynosiła 7,3 miesiąca³⁶). Ponadto, wykonano dodatkową analizę na podstawie danych z datą odcięcia 16 stycznia 2015 roku (mediana okresu obserwacji wynosiła 14,2 miesiąca³⁷). [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Dla częstości występowania zgonów uwzględniono także wyniki na podstawie danych z publikacji *EMA 2015* dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 10,7 miesiąca (data odcięcia 16 września 2014 roku).

Wszystkie estymacje w badaniu *coBRIM* wykonano metodą Kaplana-Meiera. Dla uproszczenia grupę kontrolną w badaniu *coBRIM* nazywano WEM, należy jednak pamiętać, że chorzy otrzymywali w celu zaślepienia dodatkowo PLC.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych rozdziałach.

35

³⁶dane na podstawie *EMA 2015*, mediana okresu obserwacji dla KOB+WEM (7,4 mies., zakres: 1,4; 14,7 mies.); mediana okresu obserwacji dla WEM (7,2 mies., zakres: 0,5; 16,5 mies.)

³⁷na podstawie *EMA 2015*; mediana okresu obserwacji dla KOB+WEM (14,9 mies., zakres: 1,4; 22,5 mies.); mediana okresu obserwacji dla WEM (13,6 mies., zakres: 0,5; 24,8 mies.)

6.1.1. Jakość życia

6.1.1.1. Zmiana wyniku kwestionariusza EORTC QLQ-C30 względem wartości początkowych

W przypadku oceny ogólnego stanu zdrowia i oceny funkcjonowania zwiększenie wyniku oznacza poprawę, zaś w przypadku oceny objawów za poprawę należy uznać zmniejszenie wyniku kwestionariusza EORTC QLQ-C30. Za istotną klinicznie zmianę uważa się odpowiednio zwiększenie lub zmniejszenie wyniku o co najmniej 10 punktów. Oceny prowadzono do 8. cyklu leczenia (1. dzień 8 cyklu) tj. do około 28 tygodnia.

Zarówno w grupie KOB+WEM jak i w grupie WEM dla żadnej z domen oceny ogólnego stanu zdrowia i oceny funkcjonowania nie odnotowano istotnej klinicznie zmiany względem wartości początkowych. W przypadku oceny objawów istotną klinicznie poprawę względem wartości początkowej odnotowano w grupie KOB+WEM dla bezsenności (w grupie kontrolnej zmiana nie jest istotna klinicznie).

Istotną statystycznie różnicę między grupami na korzyść grupy KOB+WEM odnotowano w przypadku funkcjonowania fizycznego, emocjonalnego i społecznego oraz zmęczenia, bólu, bezsenności i zaparć. W odniesieniu do funkcjonowania emocjonalnego, bólu, bezsenności i zaparć różnice między grupami są nie tylko istotne statystycznie, ale także klinicznie. W przypadku pozostałych ocenianych domen kwestionariusza EORTC QLQ-C30 różnice między grupami nie są istotne statystycznie.

Należy jednak pamiętać, że wnioskowanie o różnicach między grupami w zakresie zmiany wyniku kwestionariusza EORTC QLQ-C30 względem wartości początkowych oparto na podstawie danych odczytanych z wykresu, w związku z tym wiąże się z nimi ryzyko niepewności co do wyników.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Tabela 15.
Zmiana wyniku kwestionariusza EORTC QLQ-C30 względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy*	OBS [tyg.]**	KOB+WEM		WEM		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)*** [%]	N#	Średnia (SD)*** [%]	N#		
Ogólny stan zdrowia i ocena funkcjonowania								
coBRIM (ab.konf.Dréno 2015)	Ogólny stan zdrowia	28	-1,4 (23,45)	79	-6,3 (26,73)	49	4,90 (-4,20; 14,00)	NIE
	Funkcjonowanie fizyczne		1,1 (17,18)		-7,4 (18,82)		8,50 (2,01; 14,99)	TAK
	Funkcjonowanie w rolach życiowych		-1,3 (26,66)		-6,2 (31,48)		4,90 (-5,69; 15,49)	NIE
	Funkcjonowanie emocjonalne		8,1 (18,54)		-2,6 (20,99)		10,70 (3,54; 17,86)	TAK
	Funkcjonowanie poznawcze		-2,5 (16,34)		-0,9 (12,59)		-1,60 (-6,64; 3,44)	NIE
	Funkcjonowanie społeczne		4,2 (23,93)		-5,7 (25,53)		9,90 (1,02; 18,78)	TAK
Ocena objawów								
coBRIM (ab.konf.Dréno 2015)	Zmęczenie	28	0,4 (21,45)	79	8,8 (19,65)	49	-8,40 (-15,66; -1,14)	TAK
	Nudności i wymioty		-1,1 (16,17)		0,9 (12,17)		-2,00 (-6,93; 2,93)	NIE
	Ból		-4,9 (26,73)		5,6 (21,62)		-10,50 (-18,95; -2,05)	TAK
	Duszność		-0,9 (28,91)		4,3 (18,73)		-5,20 (-13,45; 3,05)	NIE
	Bezsenna		-10,2 (30,79)		1,2 (23,81)		-11,40 (-20,92; -1,88)	TAK
	Zaparcia		-5,3 (21,79)		2,9 (21,22)		-8,20 (-15,84; -0,56)	TAK
	Biegunka		7,7 (23,04)		9,3 (23,98)		-1,60 (-10,02; 6,82)	NIE
GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna								

*na podstawie danych odczytanych z wykresu

**za okres obserwacji przyjęto około 28 tygodni – 7 pełnych cykli po 28 dni każdy oraz 1. dzień 8. cyklu leczenia

***dane w abstrakcie konferencyjnym przedstawiono jako średnią (SD) – informacja uzyskana od autora abstraktu

#liczba chorych, którzy ukończyli ocenę na podstawie kwestionariusza EORTC QLQ-C30

6.1.1.2. Istotna klinicznie poprawa wyniku kwestionariusza EORTC QLQ-C30 względem wartości początkowych

W badaniu *coBRIM* oceniano częstość występowania istotnej klinicznie poprawy wyniku kwestionariusza EORTC QLQ-C30 względem wartości początkowych.

Z wyjątkiem domeny ogólny stan zdrowia, częstość występowania istotnej klinicznie poprawy wyniku kwestionariusza EORTC QLQ-C30 względem wartości początkowych jest większa w grupie chorych stosujących KOB+WEM w porównaniu do grupy otrzymującej WEM. W przypadku funkcjonowania społecznego oraz bezsenności odnotowano istotną statystycznie różnicę między grupami na korzyść KOB+WEM.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Tabela 16.

Częstość występowania istotnej klinicznie poprawy wyniku kwestionariusza EORTC QLQ-C30 względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS [tyg.]*	KOB+WEM		WEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N**	n (%)	N**			
Ogólny stan zdrowia i ocena funkcjonowania									
coBRIM (EMA 2015)	Ogólny stan zdrowia	28	74 (36,3)	204	76 (37,6)	202	0,94 (0,63; 1,41)	-0,01 (-0,11; 0,08)	NIE
	Funkcjonowanie fizyczne		65 (31,9)		54 (26,7)		1,28 (0,83; 1,97)	0,05 (-0,04; 0,14)	
	Funkcjonowanie w rolach życiowych		70 (34,3)		62 (30,7)		1,18 (0,78; 1,79)	0,04 (-0,05; 0,13)	
	Funkcjonowanie emocjonalne		111 (54,4)		104 (51,5)		1,12 (0,76; 1,66)	0,03 (-0,07; 0,13)	
	Funkcjonowanie poznawcze		68 (33,3)		60 (29,7)		1,18 (0,78; 1,80)	0,04 (-0,05; 0,13)	
	Funkcjonowanie społeczne		88 (43,1)		66 (32,7)		1,56 (1,04; 2,34)	0,10 (0,01; 0,20)	TAK
Ocena objawów									
coBRIM (EMA 2015)	Zmęczenie	28	109 (53,4)	204	90 (44,6)	202	1,43 (0,97; 2,11)	0,09 (-0,01; 0,19)	NIE
	Nudności i wymioty		57 (27,9)		45 (22,3)		1,35 (0,86; 2,12)	0,06 (-0,03; 0,14)	
	Ból		105 (51,5)		90 (44,6)		1,32 (0,89; 1,95)	0,07 (-0,03; 0,17)	
	Duszność		55 (27,0)		49 (24,3)		1,15 (0,74; 1,80)	0,03 (-0,06; 0,11)	
	Bezsenna		110 (53,9)		77 (38,1)		1,90 (1,28; 2,82)	0,16 (0,06; 0,25)	TAK
	Zmniejszenie łaknienia		69 (33,8)		57 (28,2)		1,37 (0,89; 2,09)	0,06 (-0,03; 0,15)	NIE
	Zaparcia		47 (23,0)		37 (18,3)		1,33 (0,82; 2,16)	0,05 (-0,03; 0,13)	
	Biegunka		29 (14,2)		26 (12,9)		1,12 (0,63; 1,98)	0,01 (-0,05; 0,08)	
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna									

*za okres obserwacji przyjęto około 28 tygodni – 7 pełnych cykli po 28 dni każdy oraz 1. dzień 8. cyklu leczenia

**brak danych dla 7 chorych

6.1.2. Przeżycie całkowite

6.1.2.1. Zgony

Zgony ogółem występowały istotnie statystycznie rzadziej u chorych w grupie KOB+WEM w porównaniu do grupy stosującej WEM w monoterapii zarówno w czasie mediany okresu obserwacji wynoszącej 7,3 mies., jak i 14,2 mies. Wartość parametru NNT wynosiła odpowiednio 15 i 9, co oznacza stosunkowo małą siłę interwencji i tym samym niewielki wpływ badanej interwencji na wystąpienie zgonu. Natomiast przy wyszczególnieniu zgonów spowodowanych wyłącznie wystąpieniem zdarzeń niepożądanych nie odnotowano znamiennej statystycznie różnicy między grupą badaną a kontrolną.

W populacji, w której oceniano bezpieczeństwo, zgony ogółem oraz zgony do 30 dni przed podaniem ostatniej dawki leczenia występowały istotnie statystycznie rzadziej w grupie KOB+WEM w porównaniu z grupą WEM w czasie 10,7 miesiąca okresu obserwacji (mediana). Ponadto zgony z powodu progresji odnotowano istotnie statystycznie rzadziej w grupie KOB+WEM niż w grupie WEM zarówno w czasie okresu obserwacji 7,3 miesiąca (mediana), jak i 10,7 miesiąca (mediana).

W populacji, w której oceniano bezpieczeństwo, znamiennej statystycznie różnic między grupami w częstości występowania zgonów nie odnotowano w przypadku zgonów ogółem oraz zgonów do 30 dni od ostatniej dawki w krótszym okresie obserwacji, tj. 7,3 mies. (mediana). Ponadto istotnych statystycznie różnic nie odnotowano w przypadku zgonów po 30 dniach od ostatniej dawki leku, zgonów z powodu zdarzeń niepożądanych, zgonów z innych oraz nieznanymi przyczynami zarówno w czasie 7,3 miesiąca (mediana), jak i 10,7 miesiąca (mediana).

Dane szczegółowe przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 17.
Częstość występowania zgonów

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS, mediana (zakres) [mies.]	KOB+WEM		WEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<i>coBRIM</i> (Larkin 2014)	Zgony ogółem*	7,3 (0,5; 16,5)	34 (13,8)^	247	51 (20,6)	248	0,62 (0,38; 0,99)	-0,07 (-0,13; -0,002)	15 (8; 500)	TAK
<i>coBRIM</i> (EMA 2015)		10,7 (b/d)	79 (32,0)		109 (44,0)		0,60 (0,42; 0,87)	-0,12 (-0,20; -0,03)	9 (5; 34)	TAK
<i>coBRIM</i> (Larkin 2014)		Zgony wyłącznie z powodu zdarzeń niepożądanych	7,3 (0,5; 16,5)		4 (1,6)		1 (0,4)	4,07 (0,45; 36,64)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d
Zgony (populacja, w której oceniano bezpieczeństwo)										
<i>coBRIM</i> (EMA 2015)	Zgony ogółem	7,3 (0,5; 16,5)	36 (14,2)	254	48 (20,1)	239	0,66 (0,41; 1,06)	-0,06 (-0,13; 0,01)	n/d	NIE
		10,7 (b/d)	62 (25,1)	247	82 (33,3)	246	0,67 (0,45; 0,99)	-0,08 (-0,16; -0,002)	13 (7; 500)	TAK
	Zgony ≤30 dni przed ostatnią dawką	7,3 (0,5; 16,5)	13 (5,1)	254	20 (8,4)	239	0,59 (0,29; 1,22)	-0,03 (-0,08; 0,01)	n/d	NIE
		10,7 (b/d)	13 (5,3)	247	26 (10,6)	246	0,47 (0,24; 0,94)	-0,05 (-0,10; -0,01)	20 (10; 100)	TAK
	Zgony >30 dni po podaniu ostatniej dawki	7,3 (0,5; 16,5)	23 (9,1)	254	28 (11,7)	239	0,75 (0,42; 1,34)	-0,03 (-0,08; 0,03)	n/d	NIE
		10,7 (b/d)	47 (19,0)	247	53 (21,5)	246	0,86 (0,55; 1,33)	-0,03 (-0,10; 0,05)	n/d	NIE
	Zgon z powodu progresji choroby	7,3 (0,5; 16,5)	31 (12,2)	254	46 (19,2)	239	0,58 (0,36; 0,96)	-0,07 (-0,13; -0,01)	15 (8; 100)	TAK
		10,7 (b/d)	54 (21,9)	247	76 (30,9)	246	0,63 (0,42; 0,94)	-0,09 (-0,17; -0,01)	12 (6; 100)	TAK

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS, mediana (zakres) [mies.]	KOB+WEM		WEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
	Zgon z powodu zdarzeń niepożądanych	7,3 (0,5; 16,5)	2 (0,8)	254	1 (0,4)	239	1,89 (0,17; 20,97)	0,00 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
		10,7 (b/d)	5 (2,0)	247	2 (0,8)	246	2,52 (0,48; 13,12)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
	Zgon z innych przyczyn	7,3 (0,5; 16,5)	3 (1,2)	254	1 (0,4)	239	2,84 (0,29; 27,54)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
		10,7 (b/d)	3 (1,2)	247	4 (1,6)	246	0,74 (0,16; 3,36)	-0,004 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
	Zgon z nieznanymi przyczynami	7,3 (0,5; 16,5)	0 (0,0)	254	0 (0,0)	239	Nieosiągalne do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		10,7 (b/d)	0 (0,0)	247	0 (0,0)	246	Nieosiągalne do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna										

*zarówno w grupie badanej, jak i w grupie kontrolnej zgony były spowodowane głównie progresją choroby

6.1.2.2. Czas przeżycia całkowitego

W badaniu *coBRIM* (publikacja *Larkin 2014*) wstępna analiza czasu przeżycia całkowitego została przedstawiona podczas końcowej analizy PFS, dla 34 i 51 zgonów (odpowiednio w grupie KOB+WEM i WEM). Zgodnie z p-wartością przedstawioną w badaniu przy estymacji czasu dla daty odcięcia danych 9 maja 2014 roku różnica między grupami dla czasu przeżycia całkowitego ogółem jest istotna statystycznie. Zastosowanie KOB+WEM pozwoliło odnotować zmniejszenie ryzyka zgonu o 35%. Należy jednak uwzględnić fakt, że wartość brzegowa funkcji ograniczonej O'Brien-Fleming dla zaplanowanej analizy OS wynosiła $p < 0,0000037$ i nie została przekroczona, dlatego wynik określany jest jako wstępny i nie należy opierać na nim wniosków. Jednakowoż dane przedstawione w *EMA 2015* (estymacja czasu dla daty odcięcia danych 16 stycznia 2015 roku) oraz [REDACTED]³⁸ wskazują jednoznacznie na istotną przewagę KOB+WEM nad WEM. Zastosowanie KOB+WEM pozwoliło odnotować zmniejszenie ryzyka zgonu o 35% (12 mies.) i [REDACTED]

Według danych przedstawionych w rozdziale 6.7.2 minimalna istotna klinicznie zmiana czasu przeżycia całkowitego wynosi 3 miesiące, co odpowiada wartości HR około 0,75. Można więc uznać, że dla estymacji czasu dla analizy z datą odcięcia danych 16 stycznia 2015 roku oraz [REDACTED] różnice między grupami w zakresie czasu przeżycia całkowitego były istotne klinicznie na korzyść grupy badanej.

[REDACTED]

[REDACTED]

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Tabela 18.
Czas przeżycia całkowitego (wynik ogółem oraz wynik w podgrupach)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy*		Estymacja czasu	KOB+WEM		WEM		HR (95% CI)	IS
				OBS, mediana (zakres) [mies.]	N	OBS, mediana (zakres) [mies.]	N		
<i>coBRIM</i> (Larkin 2014)	Ogółem		9 maja 2014 [^]	n/o (b/d)	247	n/o (b/d)	248	0,65 (0,42; 1,00) ^{***}	TAK*
<i>coBRIM</i> (EMA 2015)			16 stycznia 2015 [^]	n/o (20,7; n/o)		17,0 (15,0; n/o)		0,65 (0,49; 0,87)	TAK
[redacted]			[redacted]	[redacted]		[redacted]		[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
GRADE: jakość danych – wysoka/średnia, waga punktu końcowego – krytyczna									

*p-wartość=0,046; wartość brzegowa funkcji ograniczonej O'Brien–Fleming dla zaplanowanej analizy OS wynosiła $p < 0,0000037$ i nie została przekroczona, dlatego wynik określany jest jako wstępny, według danych z *EMA 2015* przedział ufności wyniósł 0,417; 0,996

*** według danych przedstawionych w *EMA 2015* wynik niestratyfikowany wyniósł HR=0,62

[^]data odcięcia danych

6.1.2.3. Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego

Zarówno dla okresu obserwacji wynoszącego 9, 12 [REDACTED] prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego (wynik ogółem) było wyższe w grupie badanej w porównaniu do grupy kontrolnej. Należy zauważyć, że dla oceny w 12. [REDACTED] wartość NNT nie przekroczyła 10, co świadczy o dużej sile interwencji.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Dane szczegółowe przedstawiono poniżej.

Tabela 19.
Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego (wynik ogółem oraz w podgrupach)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy		OBS [mies.]	KOB+WEM		WEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT /NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
<i>coBRIM</i> (Larkin 2014)	Ogółem		9 mies.	200 (81,0) [#]	247	181 (73,0) [^]	248	1,58 (1,03; 2,41)	0,08 (0,01; 0,15)	NNT=13 (7; 100)	TAK
<i>coBRIM</i> (ChPL Cotellic®)			12 mies.	185 (74,9) ^{^^##}		156 (62,9) ^{^^###}		1,76 (1,20; 2,59)	0,12 (0,04; 0,20)	NNT=9 (5; 25)	TAK
[Redacted]			[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

GRADE: jakość danych – wysoka/średnia, waga punktu końcowego – krytyczna

[^]95% CI:65; 80

[#]95% CI:75; 87

^{##}95% CI:69,3; 80,5

^{###}95% CI:56,8; 69,3

6.1.3. Przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu

6.1.3.1. Prawdopodobieństwo wystąpienia progresji choroby lub zgonu

W przypadku oceny częstości występowania progresji choroby lub zgonu (ocena według badacza) zdarzenie to w przypadku oceny ogółem oraz w zdecydowanej większości analizowanych podgrup występowało istotnie statystycznie rzadziej u chorych w grupie KOB+WEM względem chorych w grupie WEM. Niskie wartości NNT tj. nie przekraczające 10, świadczą o dużej sile interwencji.

Zarówno w 9. jak i 12. miesiącu obserwacji różnice między grupami nie były znamienne statystycznie w przypadku mieszkańców Australii, Nowej Zelandii lub Izraela, mieszkańców Ameryki Północnej, podgrupy chorych na nieresekcyjnego (IIIc) lub przerzutowego (M1a lub M1b) czerniaka oraz u chorych stosujących terapię adjuwantową w wywiadzie. Znamiennych statystycznie różnic między grupami nie wykazano także u chorych w 1. stanie sprawności według ECOG i chorych z mutacją V600K (wyłącznie w 12. miesiącu obserwacji). Brak znamiennych statystycznie różnic odnotowano również w przypadku chorych rasy innej niż biała, u chorych z nieznanym stanem sprawności w skali ECOG oraz u chorych, u których leczono przerzuty do mózgu. Wyniki dla podgrup o niskiej liczebności należy traktować z ostrożnością.

Istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy badanej wykazano także w przypadku oceny niezależnego ośrodka, co zwiększa wiarygodność wyników wskazujących na przewagę KOB+WEM nad WEM.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 20.
Prawdopodobieństwo wystąpienia progresji choroby lub zgonu (wynik ogółem oraz w podgrupach)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy		OBS [mies.]	KOB+WEM		WEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS	
				n (%)	N	n (%)	N					
Ocena według badacza												
<i>coBRIM</i> (Larkin 2014)	Ogółem		9 mies.	79 (32,0)	247	128 (51,6)	248	0,44 (0,31; 0,64)	-0,20 (-0,28; -0,11)	5 (4; 10)	TAK	
<i>coBRIM</i> (EMA 2015)			12 mies.	143 (57,9)		180 (72,6)		0,52 (0,36; 0,76)	-0,15 (-0,23; -0,06)	7 (5; 17)	TAK	
<i>coBRIM</i> (Larkin 2014)	Płeć	Mężczyźni	9 mies.	52 (35,6)	146	77 (55,0)	140	0,45 (0,28; 0,73)	-0,19 (-0,31; -0,08)	6 (4; 13)	TAK	
<i>coBRIM</i> (EMA 2015)			12 mies.	91 (62,3)		108 (77,1)		0,49 (0,29; 0,82)	-0,15 (-0,25; -0,04)	7 (4; 25)	TAK	
<i>coBRIM</i> (Larkin 2014)		Kobiety	9 mies.	27 (26,7)	101	51 (47,2)	108	0,41 (0,23; 0,73)	-0,20 (-0,33; -0,08)	5 (4; 13)	TAK	
<i>coBRIM</i> (EMA 2015)			12 mies.	52 (51,5)		72 (66,7)		0,53 (0,30; 0,93)	-0,15 (-0,28; -0,02)	7 (4; 50)	TAK	
<i>coBRIM</i> (EMA 2015)		Rasa	Biała	12 mies.	128 (56,4)	227	171 (72,8)	235	0,48 (0,33; 0,71)	-0,16 (-0,25; -0,08)	7 (4; 13)	TAK
			Inna niż biała	12 mies.	15 (75,0)	20	9 (69,2)	13	1,33 (0,28; 6,30)	0,06 (-0,26; 0,37)	n/d	NIE
<i>coBRIM</i> (Larkin 2014)	Wiek	<65 r.ż.	9 mies.	61 (33,3)	183	92 (51,4)	179	0,47 (0,31; 0,72)	-0,18 (-0,28; -0,08)	6 (4; 13)	TAK	
<i>coBRIM</i> (EMA 2015)			12 mies.	107 (58,5)		128 (71,5)		0,56 (0,36; 0,87)	-0,13 (-0,23; -0,03)	8 (5; 34)	TAK	
<i>coBRIM</i> (Larkin 2014)		≥65 r.ż.	9 mies.	18 (28,1)	64	36 (52,2)	69	0,36 (0,17; 0,74)	-0,24 (-0,40; -0,08)	5 (3; 13)	TAK	
<i>coBRIM</i> (EMA 2015)			12 mies.	36 (56,3)		52 (75,4)		0,42 (0,20; 0,88)	-0,19 (-0,35; -0,03)	6 (3; 34)	TAK	

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy		OBS [mies.]	KOB+WEM		WEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
<i>coBRIM</i> (Larkin 2014)	Pochodzenie	Mieszkańcy Australii, Nowej Zelandii lub Izraela*	9 mies.	9 (22,5)	40	16 (42,1)	38	0,40 (0,15; 1,07)	-0,20 (-0,40; 0,01)	n/d	NIE
<i>coBRIM</i> (EMA 2015)*			12 mies.	20 (50,0)		26 (68,4)		0,46 (0,18; 1,16)	-0,18 (-0,40; 0,03)	n/d	NIE
<i>coBRIM</i> (Larkin 2014)		Europejska	9 mies.	62 (34,1)	182	101 (54,9)	184	0,42 (0,28; 0,65)	-0,21 (-0,31; -0,11)	5 (4; 10)	TAK
<i>coBRIM</i> (EMA 2015)			12 mies.	107 (58,8)		138 (75,0)		0,48 (0,30; 0,74)	-0,16 (-0,26; -0,07)	7 (4; 15)	TAK
<i>coBRIM</i> (Larkin 2014)		Mieszkańcy Ameryki Północnej	9 mies.	8 (32,0)	25	11 (42,3)	26	0,64 (0,20; 2,02)	-0,10 (-0,37; 0,16)	n/d	NIE
<i>coBRIM</i> (EMA 2015)			12 mies.	16 (64,0)		16 (61,5)		1,11 (0,36; 3,46)	0,02 (-0,24; 0,29)	n/d	NIE
<i>coBRIM</i> (Larkin 2014)	Postać nowotworu	Nieresekcyjny (IIIc) lub przerzutowy (M1a lub M1b)	9 mies.	24 (23,8)	101	29 (30,5)	95	0,71 (0,38; 1,34)	-0,07 (-0,19; 0,06)	n/d	NIE
<i>coBRIM</i> (EMA 2015)			12 mies.	49 (48,5)		52 (54,7)		0,78 (0,44; 1,37)	-0,06 (-0,20; 0,08)	n/d	NIE
		Nieresekcyjny (IIIc)	9	9 (42,9)	21	5 (38,5)	13	1,20 (0,29; 4,93)	0,04 (-0,29; 0,38)	n/d	NIE
			przerzutowy M1a	18	18 (45,0)	40	20 (50,0)	40	0,82 (0,34; 1,97)	-0,05 (-0,27; 0,17)	n/d
		przerzutowy M1b	22	22 (55,0)	40	27 (64,3)	42	0,68 (0,28; 1,65)	-0,09 (-0,30; 0,12)	n/d	NIE
<i>coBRIM</i> (Larkin 2014)		Przerzutowy (M1c)	9 mies.	55 (37,7)	146	99 (64,7)	153	0,33 (0,21; 0,53)	-0,27 (-0,38; -0,16)	4 (3; 7)	TAK
<i>coBRIM</i> (EMA 2015)	12 mies.		94 (64,4)	128 (83,7)		0,35 (0,20; 0,61)		-0,19 (-0,29; -0,10)	6 (4; 10)	TAK	
<i>coBRIM</i> (Larkin 2014)		0	9 mies.	57 (31,0)	184	75 (45,7)	164	0,53 (0,34; 0,83)	-0,15 (-0,25; -0,05)	7 (4; 20)	TAK

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy		OBS [mies.]	KOB+WEM		WEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS	
				n (%)	N	n (%)	N					
<i>coBRIM</i> (EMA 2015)	Stan sprawności w skali ECOG	1	12 mies.	100 (54,3)	58	110 (67,1)	80	0,58 (0,38; 0,90)	-0,13 (-0,23; -0,03)	8 (5; 34)	TAK	
<i>coBRIM</i> (Larkin 2014)			9 mies.	21 (36,2)		51 (63,8)		4 (3; 10)	TAK			
<i>coBRIM</i> (EMA 2015)			12 mies.	41 (70,7)	66 (82,5)	0,51 (0,23; 1,15)	-0,12 (-0,26; 0,03)	n/d	NIE			
		2	12 mies.	n/d	0	0 (0,0)	1	Niemożliwe do obliczenia		n/d		
		Nieznany	12 mies.	2 (50,0)	4	4 (100,0)	4	0,11 (0,004; 3,35)	-0,50 (-1,01; 0,01)	n/d	NIE	
<i>coBRIM</i> (Larkin 2014)	Stężenie LDH	≥GGN**	9 mies.	51 (45,5)	112	67 (64,4)	104	0,46 (0,27; 0,80)	-0,19 (-0,32; -0,06)	6 (4; 17)	TAK	
<i>coBRIM</i> (EMA 2015)			12 mies.	78 (69,6)		85 (81,7)		0,51 (0,27; 0,97)	-0,12 (-0,23; -0,01)	9 (5; 100)	TAK	
<i>coBRIM</i> (Larkin 2014)		<GGN***	9 mies.	28 (21,5)	130	57 (41,3)	138	0,39 (0,23; 0,67)	-0,20 (-0,31; -0,09)	5 (4; 12)	TAK	
<i>coBRIM</i> (EMA 2015)			12 mies.	65 (50,0)		90 (65,2)		0,53 (0,33; 0,87)	-0,15 (-0,27; -0,04)	7 (4; 25)	TAK	
			Nieznane	12 mies.	0 (0,0)	5	5 (83,3)	6	Peto OR=0,05 (0,005; 0,46)	-0,83 (-1,21; -0,46)	2 (1; 2)	TAK
<i>coBRIM</i> (Larkin 2014)		Terapia adjuwantowa w wywiadzie	Tak	9 mies.	6 (25,0)	24	11 (45,8)	24	0,39 (0,12; 1,34)	-0,21 (-0,47; 0,06)	n/d	NIE
				12 mies.	12 (50,0)		16 (66,7)		0,50 (0,16; 1,61)	-0,17 (-0,44; 0,11)	n/d	NIE
			Nie	9 mies.	73 (32,7)	223	117 (52,2)	224	0,45 (0,30; 0,65)	-0,19 (-0,28; -0,11)	6 (4; 10)	TAK
	12 mies.			131 (58,7)	164 (73,2)		0,52 (0,35; 0,78)		-0,14 (-0,23; -0,06)	8 (5; 17)	TAK	

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy		OBS [mies.]	KOB+WEM		WEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
<i>coBRIM</i> (Larkin 2014)	Status mutacji V600 genu <i>BRAF</i>	V600E	9 mies.	58 (34,1)	170	88 (50,6)	174	0,51 (0,33; 0,78)	-0,16 (-0,27; -0,06)	7 (4; 17)	TAK
<i>coBRIM</i> (EMA 2015)			12 mies.	102 (60,0)		126 (72,4)		0,57 (0,36; 0,90)	-0,12 (-0,22; -0,02)	9 (5; 50)	TAK
<i>coBRIM</i> (Larkin 2014)	Leczenie przerzutów do mózgu w wywiadzie	V600K	9 mies.	4 (16,7)	24	17 (53,1)	32	0,18 (0,05; 0,63)	-0,36 (-0,59; -0,14)	3 (2; 8)	TAK
<i>coBRIM</i> (EMA 2015)			12 mies.	14 (58,3)		24 (75,0)		0,47 (0,15; 1,46)	-0,17 (-0,41; 0,08)	n/d	NIE
		Tak	1 (100,0)	1	1 (50,0)	2	3,00 (0,06; 151,19)	0,50 (-0,32; 1,32)	n/d	NIE	
		Nie	142 (57,7)	246	179 (72,8)	246	0,51 (0,35; 0,75)	-0,15 (-0,23; -0,07)	7 (5; 15)	TAK	
Ocena niezależnego ośrodka											
<i>coBRIM</i> (Larkin 2014)	Ogółem		9 mies.	82 (33,2)	247	117 (47,2)	248	0,56 (0,39; 0,80)	-0,14 (-0,23; -0,05)	8 (5; 20)	TAK

GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna

*według danych przedstawionych w *EMA 2015* podgrupę chorych określano jako mieszkańcy Australii, Nowej Zelandii lub inni, ale dane przedstawiono dla tej samej liczby chorych (N) jak w badaniu *Larkin 2014*, dlatego uznano, że dane w obu publikacjach dotyczą tej samej podgrupy

** według danych przedstawionych w *EMA 2015* podgrupę chorych określano jako takich, u których występuje podwyższone stężenie LDH, ale dane przedstawiono dla tej samej liczby chorych (N) jak w badaniu *Larkin 2014*, dlatego uznano, że dane w obu publikacjach dotyczą tej samej podgrupy

***według danych przedstawionych w *EMA 2015* podgrupę chorych określano jako takich, u których występuje prawidłowe stężenie LDH, ale dane przedstawiono dla tej samej liczby chorych (N) jak w badaniu *Larkin 2014*, dlatego uznano, że dane w obu publikacjach dotyczą tej samej podgrupy

6.1.3.2. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu

Zgodnie z oceną według badacza czas przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu ogółem był istotnie statystycznie dłuższy u chorych stosujących KOB+WEM w porównaniu do chorych przyjmujących WEM w monoterapii, zarówno dla estymacji czasu dla daty odcięcia danych 9 maja 2014 jak i dla daty odcięcia danych 16 stycznia 2015 roku. Przy krótszym czasie estymacji zastosowanie KOB+WEM pozwoliło odnotować zmniejszenie ryzyka progresji choroby lub zgonu o 49%, natomiast przy 12 miesiącach o 42%.

Według danych przedstawionych w rozdziale 6.7.2 minimalna istotna klinicznie zmiana PFS wynosi 4-6 miesięcy, co odpowiada wartości HR około 0,5. Można więc uznać, że dla estymacji czasu dla daty odcięcia danych 9 maja 2014 jak i dla daty odcięcia danych 16 stycznia 2015 roku różnice między grupami w zakresie PFS ogółem były także istotne klinicznie na korzyść grupy badanej.

Należy zauważyć, że dla estymacji czasu dla daty odcięcia danych 16 stycznia 2015 roku, w przypadku wyniku ogółem oraz podgrupy kobiet, chorych o rasie białej, chorych <65 r.ż., mieszkańców Australii, Nowej Zelandii lub Izraela, chorych na nieresekcyjnego (IIIc) lub przerzutowego (M1a lub M1b), chorych u których stan sprawności wynosił 0, chorych u których stężenie LDH wynosiło <GGN, chorych stosujących terapię adjuwantową (w tej podgrupie uzyskano najdłuższą medianę), chorych u których występowała mutacja V600K oraz u chorych, u których nie leczono przerzutów do mózgu czas przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu w grupie KOB+WEM przekracza rok.

W przypadku oceny w podgrupach różnicę znamioną statystycznie na korzyść grupy badanej wykazano dla zdecydowanej większości analizowanych podgrup. Co ważne różnice między grupami były także istotne klinicznie dla większości analizowanych podgrup.

Według oceny niezależnego ośrodka (zarówno w ocenie ze stratyfikacją według rejonu geograficznego i klasyfikacji przerzutów, jak i bez stratyfikacji) czas przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu ogółem był istotnie statystycznie dłuższy u chorych w grupie KOB+WEM w porównaniu do grupy WEM. Różnica między grupami jest także istotna klinicznie.

Dane szczegółowe przedstawiono poniżej.

Tabela 21.
Czas przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu (wynik ogółem oraz w podgrupach)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Estymacja czasu	KOB+WEM		WEM		HR (95% CI)	IS
			Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N		
Ocena według badacza								
<i>coBRIM (Larkin 2014)</i>	Ogółem	9 maja 2014 [◊]	9,9 (9,0; n/o)	247	6,2 (5,6; 7,4)	248	0,51 (0,39; 0,68)	TAK
<i>coBRIM (EMA 2015)</i>		16 stycznia 2015 [◊]	12,3 (9,5; 13,4)		7,2 (5,6; 7,5)		0,58 (0,46; 0,72)*^	TAK
<i>coBRIM (Larkin 2014)</i>	Płeć	Mężczyźni	9 maja 2014 [◊]	146	5,6 (b/d)	140	0,52 (0,36; 0,74)	TAK
<i>coBRIM (EMA 2015)</i>			16 stycznia 2015 [◊]		11,1 (b/d)		5,7 (b/d)	0,58 (0,44; 0,77)
<i>coBRIM (Larkin 2014)</i>	Płeć	Kobiety	9 maja 2014 [◊]	101	7,2 (b/d)	108	0,49 (0,31; 0,78)	TAK
<i>coBRIM (EMA 2015)</i>			16 stycznia 2015 [◊]		12,9 (b/d)		7,5 (b/d)	0,57 (0,40; 0,82)
<i>coBRIM (EMA 2015)</i>	Rasa	Biała	16 stycznia 2015 [◊]	227	7,2 (b/d)	235	0,55 (0,44; 0,70)	TAK
		Inna niż biała		20	7,4 (b/d)	9,5 (b/d)	13	1,22 (0,53; 2,82)
<i>coBRIM (Larkin 2014)</i>	Wiek	<65 r.ż.	9 maja 2014 [◊]	183	6,5 (b/d)	179	0,54 (0,39; 0,75)	TAK
<i>coBRIM (EMA 2015)</i>			16 stycznia 2015 [◊]		12,6 (b/d)		7,2 (b/d)	0,61 (0,47; 0,79)
<i>coBRIM (Larkin 2014)</i>		≥65 r.ż.	9 maja 2014 [◊]	64	n/o (b/d)	5,5 (b/d)	69	0,45 (0,25; 0,79)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy		Estymacja czasu	KOB+WEM		WEM		HR (95% CI)	IS
				Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N		
<i>coBRIM</i> (EMA 2015)			16 stycznia 2015 ^o	11,2 (b/d)		5,6 (b/d)		0,52 (0,34; 0,80)	TAK
<i>coBRIM</i> (Larkin 2014)	Pochodzenie	Mieszkańcy Australii, Nowej Zelandii lub Izraela [#]	9 maja 2014 ^o	n/o (b/d)	40	n/o (b/d)	38	0,51 (0,22; 1,15)	NIE
<i>coBRIM</i> (EMA 2015)			16 stycznia 2015 ^o	13,3 (b/d)		7,4 (b/d)		0,57 (0,32; 1,03)	NIE
<i>coBRIM</i> (Larkin 2014)			9 maja 2014 ^o	9,9 (b/d)		5,7 (b/d)		0,50 (0,36; 0,68)	TAK
<i>coBRIM</i> (ChPL Cotellic [®])		Europejska	16 stycznia 2015 ^o	11,2 (b/d)	182	6,0 (b/d)	184	0,58 (0,45; 0,75)	TAK
<i>coBRIM</i> (Larkin 2014)			9 maja 2014 ^o	n/o (b/d)		7,4 (b/d)		0,60 (0,24; 1,51)	NIE
<i>coBRIM</i> (ChPL Cotellic [®])		Mieszkańcy Ameryki Północnej	16 stycznia 2015 ^o	11,2 (b/d)	25	7,5 (b/d)	26	0,57 (0,28; 1,17)	NIE
<i>coBRIM</i> (Larkin 2014)			9 maja 2014 ^o	n/o (b/d)		7,4 (b/d)		0,60 (0,24; 1,51)	NIE
<i>coBRIM</i> (Larkin 2014)		Postać nowotworu	Nieresekcyjny (IIIc) lub przerzutowy (M1a lub M1b)	9 maja 2014 ^o	n/o (b/d)	101	n/o (b/d)	95	0,69 (0,40; 1,19)
<i>coBRIM</i> (EMA 2015)	16 stycznia 2015 ^o			13,4 (b/d)	11,0 (b/d)		0,73 (0,49; 1,08)		NIE
	Nieresekcyjny (IIIc)		16 stycznia 2015 ^o	n/o (b/d)	21	n/o (b/d)	13	0,77 (0,25; 2,36)	NIE
	przerzutowy M1a		16 stycznia 2015 ^o	12,9 (b/d)	40	15,0 (b/d)	40	0,97 (0,50; 1,88)	NIE
	przerzutowy M1b		16 stycznia 2015 ^o	13,4 (b/d)	40	9,3 (b/d)	42	0,64 (0,36; 1,14)	NIE
<i>coBRIM</i> (Larkin 2014)	Przerzutowy (M1c)		9 maja 2014 ^o	9,1 (b/d)	146	5,3 (b/d)	153	0,46 (0,33; 0,64)	TAK

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy		Estymacja czasu	KOB+WEM		WEM		HR (95% CI)	IS
				Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N		
<i>coBRIM</i> (EMA 2015)			16 stycznia 2015 [◊]	9,5 (b/d)		5,5 (b/d)		0,52 (0,40; 0,68)	TAK
<i>coBRIM</i> (Larkin 2014)	Stan sprawności w skali ECOG	0	9 maja 2014 [◊]	9,9 (b/d)	184	7,5 (b/d)	164	0,60 (0,42; 0,85)	TAK
<i>coBRIM</i> (EMA 2015)			16 stycznia 2015 [◊]	12,9 (b/d)		7,6 (b/d)		0,65 (0,49; 0,85)	TAK
<i>coBRIM</i> (Larkin 2014)		1	9 maja 2014 [◊]	11,1 (b/d)	58	5,5 (b/d)	80	0,40 (0,24; 0,67)	TAK
<i>coBRIM</i> (EMA 2015)				10,0 (b/d)		5,5 (b/d)		0,53 (0,35; 0,78)	TAK
<i>coBRIM</i> (EMA 2015)		2	16 stycznia 2015 [◊]	n/d	0	n/o (b/d)	1	n/o (b/d)	n/d
		Nieznany		11,1 (b/d)	4	9,2 (b/d)	4	1,15 (0,16; 8,52)	NIE
<i>coBRIM</i> (Larkin 2014)		Stężenie LDH	≥GGN ^{##}	9 maja 2014 [◊]	7,7 (b/d)	112	4,7 (b/d)	104	0,55 (0,38; 0,79)
<i>coBRIM</i> (EMA 2015)	16 stycznia 2015 [◊]			8,2 (b/d)	5,4 (b/d)		0,57 (0,42; 0,78)		TAK
<i>coBRIM</i> (Larkin 2014)	<GGN ^{###}		9 maja 2014 [◊]	n/o (b/d)	130	7,5 (b/d)	138	0,45 (0,29; 0,71)	TAK
<i>coBRIM</i> (EMA 2015)			16 stycznia 2015 [◊]	13,4 (b/d)		7,8 (b/d)		0,59 (0,43; 0,81)	TAK
	Nieznane			n/o (b/d)	5	3,4 (b/d)	6	<0,01 (0,00; n/o)	n/d
<i>coBRIM</i> (Larkin 2014)	Terapia adjuwantowa w wywiadzie	Tak	9 maja 2014 [◊]	n/o (b/d)	24	7,2 (b/d)	24	0,50 (0,18; 1,35)	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy		Estymacja czasu	KOB+WEM		WEM		HR (95% CI)	IS
				Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N		
<i>coBRIM (EMA 2015)</i>	Nie		16 stycznia 2015 [◊]	16,5 (b/d)	223	7,2 (b/d)	224	0,60 (0,28; 1,27)	NIE
<i>coBRIM (Larkin 2014)</i>			9 maja 2014 [◊]	9,9 (b/d)		6,0 (b/d)		0,51 (0,38; 0,69)	TAK
<i>coBRIM (EMA 2015)</i>			16 stycznia 2015 [◊]	11,2 (b/d)		7,2 (b/d)		0,59 (0,47; 0,74)	TAK
<i>coBRIM (Larkin 2014)</i>	Status mutacji V600 genu <i>BRAF</i>	V600E	9 maja 2014 [◊]	n/o (b/d)	170	6,5 (b/d)	174	0,57 (0,41; 0,80)	TAK
<i>coBRIM (EMA 2015)</i>			16 stycznia 2015 [◊]	10,6 (b/d)		7,2 (b/d)		0,64 (0,49; 0,83)	TAK
<i>coBRIM (Larkin 2014)</i>		V600K	9 maja 2014 [◊]	n/o (b/d)	24	5,3 (b/d)	32	0,27 (0,09; 0,81)	TAK
<i>coBRIM (EMA 2015)</i>			16 stycznia 2015 [◊]	12,4 (b/d)		6,0 (b/d)		0,52 (0,27; 1,02)	NIE
<i>coBRIM (EMA 2015)</i>	Leczenie przerzutów do mózgu w wywiadzie	Tak	16 stycznia 2015 [◊]	5,4 (b/d)	1	n/o (b/d)	2	1,41 (0,08; 23,57)	NIE
		Nie		12,3 (b/d)	246	7,2 (b/d)	246	0,58 (0,47; 0,73)	TAK
Ocena niezależnego ośrodka									
<i>coBRIM (Larkin 2014)</i>	Ogółem (ze stratyfikacją według rejonu geograficznego i klasyfikacji przerzutów)		9 maja 2014 [◊]	11,3 (8,5; n/o)	247	6,0 (5,6; 7,5)	248	0,60 (0,45; 0,79)	TAK
<i>coBRIM (EMA 2015)</i>	Ogółem (bez stratyfikacji według rejonu geograficznego i klasyfikacji przerzutów)			b/d		b/d		0,61 (0,46; 0,81)	TAK

GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna

*według danych przedstawionych w *EMA 2015* HR (95% CI) z datą odcięcia 16 stycznia 2015 wynosił 0,59 (0,47; 0,73)

#według danych przedstawionych w *EMA 2015* podgrupę chorych określano jako mieszkańcy Australii, Nowej Zelandii lub inni, ale dane przedstawiono dla tej samej liczby chorych (N) jak w badaniu *Larkin 2014*, dlatego uznano, że dane w obu publikacjach dotyczą tej samej podgrupy

##według danych przedstawionych w *EMA 2015* podgrupę chorych określano jako takich, u których występuje podwyższone stężenie LDH, ale dane przedstawiono dla tej samej liczby chorych (N) jak w badaniu *Larkin 2014*, dlatego uznano, że dane w obu publikacjach dotyczą tej samej podgrupy

###według danych przedstawionych w *EMA 2015* podgrupę chorych określano jako takich, u których występuje prawidłowe stężenie LDH, ale dane przedstawiono dla tej samej liczby chorych (N) jak w badaniu *Larkin 2014*, dlatego uznano, że dane w obu publikacjach dotyczą tej samej podgrupy

◊data odcięcia danych

6.1.4. Odpowiedź na leczenie

6.1.4.1. Najlepsza odpowiedź na leczenie

W badaniu *coBRIM* (publikacja *Larkin 2014*) w większości przypadków odpowiedź na leczenie występowała do czasu pierwszej oceny nowotworu tj. w 8. tygodniu leczenia.

ORR w ocenie badacza zarówno dla okresu obserwacji wynoszącego 7,3 miesiąca jak i dla okresu 14,2 miesiąca występowała częściej u chorych stosujących KOB+WEM w porównaniu do chorych otrzymujących WEM. Różnica między grupami jest istotna statystycznie. Wartość NNT wynosząca 5 świadczy o dużej sile interwencji.

ORR w ocenie niezależnego ośrodka w okresie obserwacji wynoszącym 7,3 miesiąca odnotowano istotnie statystycznie częściej w grupie KOB+WEM w porównaniu z grupą WEM. Wartość NNT wynosząca 7 świadczy o dużej sile interwencji

Znamienną statystycznie przewagę grupy badanej w ocenie badacza wykazano także dla częstości występowania CR (tylko dla okresu obserwacji wynoszącego 7,3 miesiąca), PR oraz SD. W ocenie badacza, w przypadku PD lub braku CR lub PD oraz CR dla okresu obserwacji wynoszącego 14,2 miesiąca różnice między grupami nie były istotne statystycznie. W *EMA 2015* nie przedstawiono informacji dotyczących powodu braku znamiennej statystycznie różnicy między grupami dla CR przy dłuższym okresie obserwacji.

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

Tabela 22.
Częstość występowania najlepszej odpowiedzi na leczenie

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy*	OBS, mediana (zakres) [mies.]	KOB+WEM		WEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Ocena według badacza										
<i>coBRIM (Larkin 2014)</i>	ORR [^]	7,3 (0,5; 16,5)	167 (67,6)**	247	111 (44,8)***	248	2,58 (1,79; 3,71)	0,23 (0,14; 0,31)	5 (4; 8)	TAK ^{^^}
<i>coBRIM (EMA 2015)</i>		14,2 (0,5; 24,8)	172 (69,6) [#]		124 (50,0) ^{##}		2,29 (1,59; 3,31)	0,20 (0,11; 0,28)	5 (4; 10)	TAK ^{^^^}
<i>coBRIM (Larkin 2014)</i>	CR	7,3 (0,5; 16,5)	25 (10,1)		11 (4,4)		2,43 (1,17; 5,05)	0,06 (0,01; 0,10)	17 (10; 100)	TAK
<i>coBRIM (EMA 2015)</i>		14,2 (0,5; 24,8)	39 (15,8)		26 (10,5)		1,60 (0,94; 2,72)	0,05 (-0,01; 0,11)	n/d	NIE
<i>coBRIM (Larkin 2014)</i>	PR	7,3 (0,5; 16,5)	142 (57,5)		100 (40,3)		2,00 (1,40; 2,86)	0,17 (0,08; 0,26)	6 (4; 13)	TAK
<i>coBRIM (EMA 2015)</i>		14,2 (0,5; 24,8)	133 (53,8)		98 (39,5)		1,79 (1,25; 2,55)	0,14 (0,06; 0,23)	8 (5; 17)	TAK
<i>coBRIM (Larkin 2014)</i>	SD	7,3 (0,5; 16,5)	49 (19,8)		105 (42,3)		0,34 (0,23; 0,50)	-0,23 (-0,30; -0,15)	5 (4; 7)	TAK
<i>coBRIM (EMA 2015)</i>		14,2 (0,5; 24,8)	44 (17,8)		92 (37,1)		0,37 (0,24; 0,56)	-0,19 (-0,27; -0,12)	6 (4; 9)	TAK
<i>coBRIM (Larkin 2014)</i>	PD	7,3 (0,5; 16,5)	19 (7,7)		25 (10,1)		0,74 (0,40; 1,39)	-0,02 (-0,07; 0,03)	n/d	NIE
<i>coBRIM (Larkin 2014)</i>	Brak CR lub PD	7,3 (0,5; 16,5)	0 (0,0)		1 (0,4)		<i>Peto</i> OR=0,14 (0,003; 6,85)	-0,004 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
Ocena niezależnego ośrodka										
<i>coBRIM (EMA 2015)</i>	ORR	7,3 (0,5; 16,5)	139 (56,3)	247	101 (40,7)	248	1,87 (1,31; 2,68)	0,16 (0,07; 0,24)	7 (5; 15)	TAK

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy*	OBS, mediana (zakres) [mies.]	KOB+WEM		WEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
GRADE: jakość danych –wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna										

*odpowiedź na leczenie nie mogła zostać oceniona u chorych, którzy wycofali zgodę na udział w badaniu lub zostali usunięci z udziału w badaniu przez badacza oraz u chorych, u których odnotowano zgon bądź rozpoczęli oni nową terapię przeciwnowotworową przed pierwszą oceną nowotworu. W badaniu *coBRIM* (publikacje *Larkin 2014* i *EMA 2015*) odpowiedź na leczenie nie została oceniona u 12 (4,9%) chorych w grupie KOB+WEM oraz u 6 (2,4%) chorych w grupie kontrolnej

**95% CI: 61; 73

***95% CI: 38; 51

^^według danych przedstawionych w *EMA 2015* różnica ORR (95% CI) wynosiła 22,9% (14,1; 31,6), $p < 0,0001$

^^^według danych przedstawionych w *EMA 2015* różnica ORR (95% CI) wynosiła 19,64% (10,95; 28,32)

#według danych przedstawionych w *EMA 2015* 95% CI: 63,49; 75,31

##według danych przedstawionych w *EMA 2015* 95% CI: 43,61; 56,39

6.1.4.2. Czas trwania odpowiedzi na leczenie







Dla okresu obserwacji wynoszącego 7,3 miesiąca mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie w ocenie badacza wyniosła 7,3 miesiąca w grupie kontrolnej, zaś grupie badanej nie została ona osiągnięta. [REDACTED]

[REDACTED] Określenie istotności statystycznej dla różnic między grupami na podstawie danych przedstawionych w analizowanych publikacjach nie było jednak możliwe, widocznym jest jednak, że odpowiedź na leczenie utrzymuje się przez dłuższy czas po dodaniu KOB do terapii WEM.

W ocenie niezależnego ośrodka dla okresu obserwacji wynoszącego 7,3 miesiąca mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie wyniosła 8,2 miesiąca w grupie kontrolnej, natomiast grupie badanej nie została ona osiągnięta. Określenie istotności statystycznej dla różnic między grupami nie było możliwe na podstawie dostępnych danych, jednak można stwierdzić, że odpowiedź na leczenie utrzymuje się przez dłuższy czas po dodaniu KOB do terapii WEM.

Szczegółowe wyniki zostały przedstawione poniżej.

Tabela 23.
Czas trwania odpowiedzi na leczenie

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS, mediana (zakres) [mies.]	KOB+WEM		WEM		Różnica median (95% CI)	IS
			Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N		
Ocena według badacza								
<i>coBRIM (Larkin 2014)</i>	Czas trwania odpowiedzi na leczenie	7,3 (0,5; 16,5)	n/o (9,3; n/o)	167	7,3 (5,8; n/o)	111	n/o (b/d)	b/d
								
Ocena niezależnego ośrodka								
<i>coBRIM (EMA 2015)</i>	Czas trwania odpowiedzi na leczenie	7,3 (0,5; 16,5)	n/o (9,5; n/o)	139	8,2 (7,5; n/o)	101	n/o (b/d)	b/d
GRADE: jakość danych – wysoka/średnia, waga punktu końcowego – krytyczna								

6.2. Bezpieczeństwo kobimetynibu w skojarzeniu z wemurafenibem w porównaniu z wemurafenibem stosowanym w monoterapii

Bezpieczeństwo kobimetynibu w skojarzeniu z wemurafenibem w porównaniu z wemurafenibem stosowanym w monoterapii zostało ocenione na podstawie badania *coBRIM* (publikacja *Larkin 2014*) oraz na podstawie danych przedstawionych w abstrakcie konferencyjnym *de la Cruz-Merino 2015*, a także na podstawie danych zawierających dodatkowe wyniki do badania *coBRIM* tj. *ChPL Cotellic®* i *EMA 2015*.

Analiza wstępna w badaniu *coBRIM* została wykonana z datą odcięcia 9 maja 2014 roku (mediana okresu obserwacji wynosiła 7,3 miesiąca). Dla danych dotyczących bezpieczeństwa zawartych w *ChPL Cotellic®* przyjęto, że podobnie jak wyniki skuteczności zostały one przedstawione z datą odcięcia 16 stycznia 2015 roku (mediana okresu obserwacji wynosiła 14,2 miesiąca). Ponadto dane przedstawione w abstrakcie konferencyjnym *de la Cruz-Merino 2015* i *EMA 2015* zostały przedstawione z datą odcięcia 19 września 2014 roku (mediana okresu obserwacji 10,7 miesiąca).

W badaniu *coBRIM* (publikacja *Larkin 2014*) przedstawiono jedynie zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u co najmniej 20% chorych w którejkolwiek z grup oraz wybrane zdarzenia niepożądane. W przypadku wystąpienia u chorego dwóch epizodów tego samego zdarzenia o różnych stopniach nasilenia, zdarzenie odnotowywano tylko raz przyjmując najwyższy odnotowany stopień nasilenia. Dodatkowo w publikacji *EMA 2015* przedstawiono dane na temat częstości występowania działań niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych i zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania.

Według *Cochrane Handbook* [8] terminologia stosowana do opisu działań lub zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na postawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (ang. *good clinical practice* – dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane, zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych rozdziałach.

6.2.1. Działania niepożądane

Wśród działań niepożądanych ogółem oraz w 3.-4. stopniu nasilenia w grupie KOB+WEM istotnie statystycznie rzadziej niż w grupie kontrolnej odnotowano występowanie raka kolczystokomórkowego skóry, rogowiaka kolczystokomórkowego i hiperkeratozy. Częściej w grupie KOB+WEM występowały natomiast odwodnienie (ogółem oraz w 3.-4. stopniu nasilenia), hipofosfatemia (ogółem oraz w 3.-4. stopniu nasilenia), hiponatremia (ogółem), chorioretinopatia (ogółem), niewyraźne widzenie (ogółem), odwarstwienie siatkówki (ogółem oraz w 3.-4. stopniu nasilenia), upośledzenie widzenia (ogółem), nadciśnienie (ogółem), biegunka (ogółem oraz w 3.-4. stopniu nasilenia), nudności (ogółem), wymioty (ogółem), nadwrażliwość na światło (ogółem oraz w 3.-4. stopniu nasilenia), gorączka (w 3.-4. stopniu nasilenia), zwiększone stężenie kinazy kreatynowej (ogółem oraz w 3.-4. stopniu nasilenia), zwiększone stężenie ALAT (w 3.-4. stopniu nasilenia), zwiększone stężenie AspAT (ogółem oraz w 3.-4. stopniu nasilenia), zwiększone stężenie fosfatazy zasadowej (ogółem) i zmniejszenie frakcji wyrzutowej (ogółem). Różnice między grupami dla wymienionych działań były znamienne statystycznie. Dla częstości występowania pozostałych analizowanych w badaniu *coBRIM* działań niepożądanych nie odnotowano istotnych statycznie różnic między grupami.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Tabela 24.
Częstość występowania działań niepożądanych

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS, mediana (zakres) [mies.]	KOB+WEM		WEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS				
			n (%)*	N	n (%)*	N								
Zaburzenia krwi i układu chłonnego														
coBRIM (EMA 2015)	Niedokrwistość	Ogółem	7,3 (0,5; 16,5)	26 (10,2)	254	17 (7,1)	239	1,49 (0,79; 2,82)	0,03 (-0,02; 0,08)	n/d	NIE			
		3.-4. stopnia		3 (1,2)		5 (2,1)		0,56 (0,13; 2,37)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE			
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)														
coBRIM (EMA 2015)	Rak podstawanokomórkowy	Ogółem	7,3 (0,5; 16,5)	11 (4,3)	254	5 (2,1)	239	2,12 (0,73; 6,19)	0,02 (-0,01; 0,05)	n/d	NIE			
		3.-4. stopnia		11 (4,3)		5 (2,1)		2,12 (0,73; 6,19)	0,02 (-0,01; 0,05)	n/d	NIE			
	Rak kolczystokomórkowy skóry	Ogółem		8 (3,1)		27 (11,3)		0,26 (0,11; 0,57)	-0,08 (-0,13; -0,04)	NNT=13 (8; 25)	TAK			
		3.-4. stopnia		6 (2,4)		27 (11,3)		0,19 (0,08; 0,47)	-0,09 (-0,13; -0,05)	NNT=12 (8; 20)	TAK			
	Rogowiak kolczystokomórkowy	Ogółem		3 (1,2)		20 (8,4)		0,13 (0,04; 0,45)	-0,07 (-0,11; -0,03)	NNT=15 (10; 34)	TAK			
		3.-4. stopnia		3 (1,2)		20 (8,4)		0,13 (0,04; 0,45)	-0,07 (-0,11; -0,03)	NNT=15 (10; 34)	TAK			
	Zaburzenia metabolizmu i odżywiania													
	coBRIM (EMA 2015)	Odwodnienie		Ogółem		7,3 (0,5; 16,5)		11 (4,3)	254	3 (1,3)	239	3,56 (0,98; 12,92)	0,03 (0,002; 0,06)	NNH=33 (16; 500)
3.-4. stopnia			6 (2,4)	0 (0,0)	<i>Peto</i> OR=7,11 (1,42; 35,52)		0,02 (0,003; 0,04)	NNH=50 (25; 333)		TAK				

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy		OBS, mediana (zakres) [mies.]	KOB+WEM		WEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)*	N	n (%)*	N				
	Hipofosfatemia	Ogółem	7,3 (0,5; 16,5)	11 (4,3)	254	2 (0,8)	239	5,36 (1,18; 24,46)	0,03 (0,01; 0,06)	NNH=33 (16; 100)	TAK
		3.-4. stopnia		6 (2,4)		0 (0,0)		<i>Peto</i> OR=7,11 (1,42; 35,52)	0,02 (0,003; 0,04)	NNH=50 (25; 333)	TAK
	Hiponatremia	Ogółem		11 (4,3)		3 (1,3)		3,56 (0,98; 12,92)	0,03 (0,002; 0,06)	NNH=33 (16; 500)	TAK
		3.-4. stopnia		6 (2,4)		2 (0,8)		2,87 (0,57; 14,35)	0,02 (-0,01; 0,04)	n/d	NIE
	Hiperglikemia	Ogółem		8 (3,1)		3 (1,3)		2,56 (0,67; 9,76)	0,02 (-0,01; 0,04)	n/d	NIE
		3.-4. stopnia		3 (1,2)		0 (0,0)		<i>Peto</i> OR=7,02 (0,73; 67,88)	0,01 (-0,004; 0,03)	n/d	NIE
Zaburzenia oka											
coBRIM (EMA 2015)	Chorioretinopatia	Ogółem	7,3 (0,5; 16,5)	31 (12,2)	254	2 (0,8)	239	16,47 (3,90; 69,64)	0,11 (0,07; 0,16)	NNH=9 (6; 14)	TAK
		3.-4. stopnia		2 (0,8)		0 (0,0)		<i>Peto</i> OR=6,99 (0,44; 112,26)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
	Niewyraźne widzenie	Ogółem		24 (9,4)		5 (2,1)		4,88 (1,83; 13,02)	0,07 (0,03; 0,11)	NNH=14 (9; 33)	TAK
		3.-4. stopnia		0 (0,0)		0 (0,0)		<i>Peto</i> OR=Nieosiągalne do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
	Odwarstwienie siatkówki	Ogółem		21 (8,3)		0 (0,0)		<i>Peto</i> OR= 7,56 (3,16; 18,12)	0,08 (0,05; 0,12)	NNH=12 (8; 20)	TAK
		3.-4. stopnia		6 (2,4)		0 (0,0)		<i>Peto</i> OR=7,11 (1,42; 35,52)	0,02 (0,003; 0,04)	NNH=50 (25; 333)	TAK
	Upśledzenie widzenia	Ogółem		8 (3,1)		0 (0,0)		<i>Peto</i> OR= 7,16 (1,77; 28,95)	0,03 (0,01; 0,05)	NNH=33 (20; 100)	TAK

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy		OBS, mediana (zakres) [mies.]	KOB+WEM		WEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)*	N	n (%)*	N				
		3.-4. stopnia		0 (0,0)		0 (0,0)		<i>Peto</i> OR=Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia naczyniowe											
coBRIM (EMA 2015)	Nadciśnienie	Ogółem	7,3 (0,5; 16,5)	36 (14,2)	254	20 (8,4)	239	1,81 (1,01; 3,22)	0,06 (0,003; 0,11)	NNH=16 (9; 333)	TAK
		3.-4. stopnia		11 (4,3)		8 (3,3)		1,31 (0,52; 3,31)	0,01 (-0,02; 0,04)	n/d	NIE
	Krwotok	Ogółem		26 (10,2)		15 (6,3)		1,70 (0,88; 3,30)	0,04 (-0,01; 0,09)	n/d	NIE
		3.-4. stopnia		3 (1,2)		2 (0,8)		1,42 (0,23; 8,55)	0,00 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia											
coBRIM (EMA 2015)	Zapalenie pęcherzyków płucnych	Ogółem	7,3 (0,5; 16,5)	3 (1,2)	254	2 (0,8)	239	1,42 (0,23; 8,55)	0,00 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
		3.-4. stopnia		0 (0,0)		0 (0,0)		<i>Peto</i> OR=Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia żołądka i jelit											
coBRIM (EMA 2015)	Biegunka	Ogółem	7,3 (0,5; 16,5)	145 (57,1)	254	67 (28,0)	239	3,42 (2,34; 4,97)	0,29 (0,21; 0,37)	NNH=3 (2; 4)	TAK
		3.-4. stopnia		16 (6,3)		0 (0,0)		<i>Peto</i> OR=7,40 (2,74; 20,04)	0,06 (0,03; 0,09)	NNH=16 (11; 33)	TAK
coBRIM (EMA 2015)	Nudności	Ogółem		100 (39,4)		58 (24,3)		2,03 (1,37; 2,99)	0,15 (0,07; 0,23)	NNH=6 (4; 14)	TAK
		3.-4. stopnia		3 (1,2)		3 (1,3)		0,94 (0,19; 4,70)	-0,0007 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
coBRIM (EMA 2015)	Wymioty	Ogółem		54 (21,3)		29 (12,1)		1,96 (1,20; 3,19)	0,09 (0,03; 0,16)	NNH=11 (6; 33)	TAK

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy		OBS, mediana (zakres) [mies.]	KOB+WEM		WEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS				
				n (%)*	N	n (%)*	N								
		3.-4. stopnia		3 (1,2)		3 (1,3)		0,94 (0,19; 4,70)	-0,0007 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE				
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej															
coBRIM (EMA 2015)	Nadwrażliwość na światło	Ogółem	7,3 (0,5; 16,5)	105 (41,3)	254	75 (31,4)	239	1,54 (1,06; 2,23)	0,10 (0,02; 0,18)	NNH=10 (5; 50)	TAK				
		3.-4. stopnia		8 (3,1)		0 (0,0)		<i>Peto</i> OR= 7,16 (1,77; 28,95)	0,03 (0,01; 0,05)	NNH=33 (20; 100)	TAK				
	Wysypka	Ogółem		100 (39,4)		87 (36,4)		1,13 (0,79; 1,63)	0,03 (-0,06; 0,12)	n/d	NIE				
		3.-4. stopnia		16 (6,3)		13 (5,4)		1,17 (0,55; 2,48)	0,01 (-0,03; 0,05)	n/d	NIE				
	Wysypka grudkowo-plamista	Ogółem		39 (15,4)		39 (16,3)		0,93 (0,57; 1,51)	-0,01 (-0,07; 0,05)	n/d	NIE				
		3.-4. stopnia		16 (6,3)		13 (5,4)		1,17 (0,55; 2,48)	0,01 (-0,03; 0,05)	n/d	NIE				
	Zapalenie skóry podobne do trądziku	Ogółem		34 (13,4)		22 (9,2)		1,52 (0,86; 2,69)	0,04 (-0,01; 0,10)	n/d	NIE				
		3.-4. stopnia		6 (2,4)		5 (2,1)		1,13 (0,34; 3,76)	0,00 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE				
	Hiperkeratoza	Ogółem		26 (10,2)		70 (29,3)		0,28 (0,17; 0,45)	-0,19 (-0,26; -0,12)	NNT=6 (4; 9)	TAK				
		3.-4. stopnia		0 (0,0)		5 (2,1)		<i>Peto</i> OR= 0,12 (0,02; 0,73)	-0,02 (-0,04; -0,001)	NNT=50 (25; 1000)	TAK				
	Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania														
	coBRIM (EMA 2015)	Gorączka		Ogółem		7,3 (0,5; 16,5)		67 (26,4)	254	53 (22,2)	239	1,26 (0,83; 1,90)	0,04 (-0,03; 0,12)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy		OBS, mediana (zakres) [mies.]	KOB+WEM		WEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)*	N	n (%)*	N				
Dreszcze		3.-4. stopnia		6 (2,4)		0 (0,0)		<i>Peto</i> OR=7,11 (1,42; 35,52)	0,02 (0,003; 0,04)	NNH=50 (25; 333)	TAK
		Ogółem		21 (8,3)		13 (5,4)		1,57 (0,77; 3,20)	0,03 (-0,02; 0,07)	n/d	NIE
		3.-4. stopnia		0 (0,0)		0 (0,0)		<i>Peto</i> OR=Nieosiągalne do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Badania diagnostyczne											
coBRIM (EMA 2015)	Zwiększone stężenie kinazy kreatynowej	Ogółem	7,3 (0,5; 16,5)	77 (30,3)	254	8 (3,3)	239	12,56 (5,91; 26,70)	0,27 (0,21; 0,33)	NNH=3 (3; 4)	TAK
		3.-4. stopnia		26 (10,2)		0 (0,0)		<i>Peto</i> OR=7,73 (3,51; 17,02)	0,10 (0,06; 0,14)	NNH=10 (7; 16)	TAK
	Zwiększone stężenie ALAT	Ogółem		62 (24,4)		44 (18,4)		1,43 (0,93; 2,21)	0,06 (-0,01; 0,13)	n/d	NIE
		3.-4. stopnia		29 (11,4)		15 (6,3)		1,92 (1,00; 3,69)	0,05 (0,002; 0,10)	NNH=20 (10; 500)	TAK
	Zwiększone stężenie AspAT	Ogółem		57 (22,4)		32 (13,4)		1,87 (1,16; 3,01)	0,09 (0,02; 0,16)	NNH=11 (6; 50)	TAK
		3.-4. stopnia		21 (8,3)		5 (2,1)		4,22 (1,56; 11,37)	0,06 (0,02; 0,10)	NNH=16 (10; 50)	TAK
	Zwiększona aktywność GGT	Ogółem		44 (17,3)		41 (17,2)		1,01 (0,63; 1,62)	0,00 (-0,07; 0,07)	n/d	NIE
		3.-4. stopnia		31 (12,2)		24 (10,0)		1,25 (0,71; 2,19)	0,02 (-0,03; 0,08)	n/d	NIE
	Zwiększone stężenie fosfatazy zasadowej	Ogółem		36 (14,2)		20 (8,4)		1,81 (1,01; 3,22)	0,06 (0,003; 0,11)	NNH=16 (9; 333)	TAK
		3.-4. stopnia		11 (4,3)		5 (2,1)		2,12 (0,73; 6,19)	0,02 (-0,01; 0,05)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy		OBS, mediana (zakres) [mies.]	KOB+WEM		WEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)*	N	n (%)*	N				
	Zmniejszenie frakcji wyrzutowej	Ogółem		21 (8,3)		8 (3,3)		2,60 (1,13; 5,99)	0,05 (0,01; 0,09)	NNH=20 (11; 100)	TAK
		3.-4. stopnia		3 (1,2)		3 (1,3)		0,94 (0,19; 4,70)	-0,0007 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
	Podwyższone stężenie bilirubiny we krwi	Ogółem		21 (8,3)		15 (6,3)		1,35 (0,68; 2,68)	0,02 (-0,03; 0,07)	n/d	NIE
		3.-4. stopnia		3 (1,2)		3 (1,3)		0,94 (0,19; 4,70)	-0,0007 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna											

*przyjęto największe możliwe wartości n dla odsetków wskazanych w publikacji *EMA 2015*

6.2.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane

W badaniu *coBRIM* dla częstości występowania zdecydowanej większości analizowanych ciężkich zdarzeń niepożądanych nie wykazano występowania istotnych statystycznie różnic między grupami KOB+WEM i WEM. Jedynie ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem (dłuższy okres obserwacji) i odwodnienie (oba okresy obserwacji) występowały znamienne statystycznie częściej u chorych w grupie KOB+WEM.

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 25.
Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS, mediana (zakres) [mies.]	KOB+WEM		WEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Ciężkie zdarzenia niepożądane										
coBRIM (EMA 2015)	Ogółem	7,3 (0,5; 16,5)	75 (29,5)	254	60 (25,1)	239	1,25 (0,84; 1,86)	0,04 (-0,03; 0,12)	n/d	NIE
		10,7 (b/d)	85 (34,4)	247	64 (26,0)	246	1,49 (1,01; 2,20)	0,08 (0,003; 0,16)	12 (6; 333)	TAK
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze										
coBRIM (EMA 2015)	Zapalenie płuc	7,3 (0,5; 16,5)	2 (0,8)	254	2 (0,8)	239	0,94 (0,13; 6,73)	-0,0005 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
		10,7 (b/d)	4 (1,6)	247	3 (1,2)	246	1,33 (0,30; 6,02)	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)										
coBRIM (EMA 2015)	Rogowiak kolczystokomórkowy	7,3 (0,5; 16,5)	0 (0,0)	254	3 (1,3)	239	<i>Peto</i> OR=0,13 (0,01; 1,22)	-0,01 (-0,03; 0,004)	n/d	NIE
		10,7 (b/d)	0 (0,0)	247	3 (1,2)	246	<i>Peto</i> OR=0,13 (0,01; 1,29)	-0,01 (-0,03; 0,004)	n/d	NIE
Zaburzenia układu immunologicznego										
coBRIM (EMA 2015)	Nadwrażliwość	7,3 (0,5; 16,5)	3 (1,2)	254	0 (0,0)	239	<i>Peto</i> OR=7,02 (0,73; 67,88)	0,01 (-0,004; 0,03)	n/d	NIE
		10,7 (b/d)	3 (1,2)	247	0 (0,0)	246	<i>Peto</i> OR=7,42 (0,77; 71,66)	0,01 (-0,004; 0,03)	n/d	NIE
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania										
coBRIM (EMA 2015)	Odwodnienie	7,3 (0,5; 16,5)	5 (2,0)	254	0 (0,0)	239	<i>Peto</i> OR=7,08 (1,22; 41,18)	0,02 (0,0009; 0,04)	50 (25; 1111)	TAK

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS, mediana (zakres) [mies.]	KOB+WEM		WEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
		10,7 (b/d)	5 (2,0)	247	0 (0,0)	246	<i>Peto</i> OR=7,48 (1,29; 43,49)	0,02 (0,001; 0,04)	50 (25; 1000)	TAK
Zaburzenia układu nerwowego										
coBRIM (EMA 2015)	Drgawki	7,3 (0,5; 16,5)	1 (0,4)	254	0 (0,0)	239	<i>Peto</i> OR=6,97 (0,14; 351,67)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		10,7 (b/d)	3 (1,2)	247	0 (0,0)	246	<i>Peto</i> OR=7,42 (0,77; 71,66)	0,01 (-0,004; 0,03)	n/d	NIE
Zaburzenia oka										
coBRIM (EMA 2015)	Odwartwienie siatkówki	7,3 (0,5; 16,5)	3 (1,2)	254	0 (0,0)	239	<i>Peto</i> OR=7,02 (0,73; 67,88)	0,01 (-0,004; 0,03)	n/d	NIE
		10,7 (b/d)	4 (1,6)	247	0 (0,0)	246	<i>Peto</i> OR=7,45 (1,04; 53,21)	0,02 (-0,001; 0,04)	n/d	NIE
	Chorioretinopatia	7,3 (0,5; 16,5)	3 (1,2)	254	0 (0,0)	239	<i>Peto</i> OR=7,02 (0,73; 67,88)	0,01 (-0,004; 0,03)	n/d	NIE
		10,7 (b/d)	3 (1,2)	247	0 (0,0)	246	<i>Peto</i> OR=7,42 (0,77; 71,66)	0,01 (-0,004; 0,03)	n/d	NIE
Zaburzenia serca										
coBRIM (EMA 2015)	Migotanie przedsionków	7,3 (0,5; 16,5)	3 (1,2)	254	0 (0,0)	239	<i>Peto</i> OR=7,02 (0,73; 67,88)	0,01 (-0,004; 0,03)	n/d	NIE
		10,7 (b/d)	3 (1,2)	247	1 (0,4)	246	3,01 (0,31; 29,16)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
	Wysiłek osierdziowy	7,3 (0,5; 16,5)	1 (0,4)*	254	1 (0,4)	239	0,94 (0,06; 15,12)	-0,0002 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		10,7 (b/d)	0 (0,0)	247	3 (1,2)	246	<i>Peto</i> OR=0,13 (0,01; 1,29)	-0,01 (-0,03; 0,004)	n/d	NIE
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia										

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS, mediana (zakres) [mies.]	KOB+WEM		WEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
coBRIM (EMA 2015)	Wysiłek z opłucnej	7,3 (0,5; 16,5)	0 (0,0)	254	3 (1,3)	239	Peto OR=0,13 (0,01; 1,22)	-0,01 (-0,03; 0,004)	n/d	NIE
		10,7 (b/d)	0 (0,0)	247	3 (1,2)	246	Peto OR=0,13 (0,01; 1,29)	-0,01 (-0,03; 0,004)	n/d	NIE
Zaburzenia żołądka i jelit										
coBRIM (EMA 2015)	Biegunka	7,3 (0,5; 16,5)	3 (1,2)	254	0 (0,0)	239	Peto OR=7,02 (0,73; 67,88)	0,01 (-0,004; 0,03)	n/d	NIE
		10,7 (b/d)	3 (1,2)	247	0 (0,0)	246	Peto OR=7,42 (0,77; 71,66)	0,01 (-0,004; 0,03)	n/d	NIE
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej										
coBRIM (EMA 2015)	Wysypka	7,3 (0,5; 16,5)	4 (1,6)	254	1 (0,4)	239	3,81 (0,42; 34,32)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
		10,7 (b/d)	4 (1,6)	247	1 (0,4)	246	4,03 (0,45; 36,34)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
	Wysypka grudkowo-plamista	7,3 (0,5; 16,5)	3 (1,2)	254	2 (0,8)	239	1,42 (0,23; 8,55)	0,00 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
		10,7 (b/d)	3 (1,2)	247	2 (0,8)	246	1,50 (0,25; 9,06)	0,00 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania										
coBRIM (EMA 2015)	Gorączka	7,3 (0,5; 16,5)	6 (2,4)	254	3 (1,3)	239	1,90 (0,47; 7,70)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
		10,7 (b/d)	7 (2,8)	247	3 (1,2)	246	2,36 (0,60; 9,24)	0,02 (-0,01; 0,04)	n/d	NIE
Badania diagnostyczne										
coBRIM (EMA 2015)	Zwiększone stężenie ALAT	7,3 (0,5; 16,5)	3 (1,2)	254	1 (0,4)	239	2,84 (0,29; 27,54)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS, mediana (zakres) [mies.]	KOB+WEM		WEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
		10,7 (b/d)	3 (1,2)	247	2 (0,8)	246	1,50 (0,25; 9,06)	0,00 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
	Zwiększone stężenie AspAT	7,3 (0,5; 16,5)	3 (1,2)	254	1 (0,4)	239	2,84 (0,29; 27,54)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
		10,7 (b/d)	3 (1,2)	247	2 (0,8)	246	1,50 (0,25; 9,06)	0,00 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna										

*wysięk osierdziowy odnotowano u jednego chorego leczonego KOB+WEM w czasie mediany okresu obserwacji 7,3 mies., przy czym w czasie aktualizacji oceny bezpieczeństwa okazało się, że chory stosował jedynie WEM+PLC

6.2.3. Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania

Wśród zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania w badaniu *coBRIM* istotnie statystycznie rzadziej u chorych w grupie KOB+WEM występowały pierwotny nowotwór złośliwy skóry (oba okresy obserwacji) i pierwotny nowotwór złośliwy inny niż skórny (krótszy okres obserwacji). Znamienne statystycznie częściej w porównaniu do grupy kontrolnej występowały zaś: retinopatia surowicza, nadwrażliwość na światło o co najmniej 3. stopniu nasilenia, zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory serca o co najmniej 2. stopniu nasilenia, zwiększone parametry laboratoryjne wątroby o co najmniej 3. stopniu nasilenia (tylko przy dłuższym okresie obserwacji) i zwiększenie stężenia fosfokinazy kreatynowej we krwi o co najmniej 3. stopniu nasilenia. Dla pozostałych rozpatrywanych w badaniu zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania nie wykazano występowania istotnych statystycznie różnic między grupami.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Tabela 26.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS, mediana (zakres) [mies.]	KOB+WEM		WEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)										
coBRIM (EMA 2015)	Pierwotny nowotwór złośliwy skóry	7,3 (0,5; 16,5)	21 (8,3)	254	47 (19,7)	239	0,37 (0,21; 0,64)	-0,11 (-0,17; -0,05)	NNT=10 (6; 20)	TAK
		14,2 (0,5; 24,8)	26 (10,5)	247	53 (21,5)	246	0,43 (0,26; 0,71)	-0,11 (-0,17; -0,05)	NNT=10 (6; 20)	TAK
coBRIM (EMA 2015)	Pierwotny nowotwór złośliwy inny niż skóry	7,3 (0,5; 16,5)	2 (0,8)	254	10 (4,2)	239	0,18 (0,04; 0,84)	-0,03 (-0,06; -0,01)	NNT=34 (17; 100)	TAK
		14,2 (0,5; 24,8)	5 (2,0)	247	8 (3,3)	246	0,61 (0,20; 1,91)	-0,01 (-0,04; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia oka										
coBRIM (EMA 2015)	Retinopatia surowicza	7,3 (0,5; 16,5)	61 (24,0)	254	5 (2,1)	239	14,79 (5,83; 37,54)	0,22 (0,16; 0,27)	NNH=4 (3; 6)	TAK
		14,2 (0,5; 24,8)	63 (25,5)	247	7 (2,8)	246	11,69 (5,23; 26,13)	0,23 (0,17; 0,28)	NNH=4 (3; 5)	TAK
	Zakrzep żyły siatkówki	7,3 (0,5; 16,5)	0 (0,0)	254	0 (0,0)	239	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		14,2 (0,5; 24,8)	1 (0,4)	247	1 (0,4)	246	1,00 (0,06; 16,01)	-0,00002 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
coBRIM (EMA 2015)	Inne zaburzenia oka o co najmniej 2. stopniu nasilenia (bez	7,3 (0,5; 16,5)	19 (7,5)	254	16 (6,7)	239	1,13 (0,57; 2,25)	0,01 (-0,04; 0,05)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS, mediana (zakres) [mies.]	KOB+WEM		WEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
	uwzględnienia zakrzepu żyły głównej i retinopatii surowiczej)	14,2 (0,5; 24,8)	25 (10,1)	247	20 (8,1)	246	1,27 (0,69; 2,36)	0,02 (-0,03; 0,07)	n/d	NIE
coBRIM (EMA 2015)	Nadwrażliwość na światło o co najmniej 3. stopniu nasilenia	7,3 (0,5; 16,5)	8 (3,1)	254	0 (0,0)	239	<i>Peto</i> OR=7,16 (1,77; 28,95)	0,03 (0,01; 0,05)	NNH=33 (20; 100)	TAK
		14,2 (0,5; 24,8)	9 (3,6)	247	0 (0,0)	246	<i>Peto</i> OR=7,61 (2,04; 28,40)	0,04 (0,01; 0,06)	NNH=25 (16; 100)	TAK
Zaburzenia serca										
coBRIM (EMA 2015)	Zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory serca o co najmniej 2. stopniu nasilenia	7,3 (0,5; 16,5)	17 (6,7)	254	7 (2,9)	239	2,38 (0,97; 5,84)	0,04 (0,0002; 0,08)	NNH=25 (12; 5000)	TAK
		14,2 (0,5; 24,8)	21 (8,5)	247	9 (3,7)	246	2,45 (1,10; 5,46)	0,05 (0,01; 0,09)	NNH=20 (11; 100)	TAK
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej										
coBRIM (EMA 2015)	Wysypka	7,3 (0,5; 16,5)	41 (16,1)	254	38 (15,9)	239	1,02 (0,63; 1,65)	0,00 (-0,06; 0,07)	n/d	NIE
		14,2 (0,5; 24,8)	40 (16,2)	247	40 (16,3)	246	1,00 (0,62; 1,61)	-0,00 (-0,07; 0,06)	n/d	NIE
Badania diagnostyczne										
coBRIM (EMA 2015)	Zwiększone parametry laboratoryjne wątroby o co najmniej 3. stopniu nasilenia	7,3 (0,5; 16,5)	52 (20,5)	254	36 (15,1)	239	1,45 (0,91; 2,32)	0,05 (-0,01; 0,12)	n/d	NIE
		14,2 (0,5; 24,8)	53 (21,5)	247	36 (14,6)	246	1,59 (1,00; 2,54)	0,07 (0,0006; 0,14)	NNH=14 (7; 1666)	TAK
	Wydłużenie odcinka QTc o co najmniej 3. stopniu nasilenia	7,3 (0,5; 16,5)	4 (1,6)	254	4 (1,7)	239	0,94 (0,23; 3,80)	-0,001 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
		14,2 (0,5; 24,8)	4 (1,6)	247	4 (1,6)	246	1,00 (0,25; 4,03)	-0,0001 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS, mediana (zakres) [mies.]	KOB+WEM		WEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
coBRIM (EMA 2015)	Zwiększenie stężenia fosfokinazy kreatynowej we krwi o co najmniej 3. stopniu nasilenia	7,3 (0,5; 16,5)	26 (10,2)	254	1 (0,4)	239	27,14 (3,65; 201,66)	0,10 (0,06; 0,14)	NNH=10 (7; 16)	TAK
		14,2 (0,5; 24,8)	28 (11,3)	247	1 (0,4)	246	31,32 (4,23; 232,14)	0,11 (0,07; 0,15)	NNH=9 (6; 14)	TAK
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna										

6.2.4. Zdarzenia niepożądane

6.2.4.1. Zdarzenia niepożądane ogółem

Dla obu rozpatrywanych okresów obserwacji zdarzenia niepożądane ogółem (wszystkie stopnie nasilenia) wystąpiły u zbliżonego odsetka chorych w grupie badanej i kontrolnej. Zarówno dla oceny ogółem i jak i poszczególnych stopni nasilenia nie odnotowano występowania istotnych statystycznie różnic między grupami. Wyjątek stanowiły zdarzenia niepożądane ogółem o co najmniej 3. stopniu nasilenia analizowane z datą odcięcia danych 19 września 2014 roku, dla których wykazano istotną statystycznie różnicę na niekorzyść grupy badanej.

Zgodnie z danymi przedstawionymi w *ChPL Cotellic®* mediana czasu do wystąpienia pierwszego zdarzenia niepożądanego ≥ 3 . stopnia nasilenia wynosiła 0,5 miesiąca w grupie chorych przyjmujących KOB+WEM i 0,8 miesiąca w grupie chorych przyjmujących WEM.

Dane szczegółowe przedstawiono poniżej.

Tabela 27.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS, mediana (zakres) [mies.]	KOB+WEM		WEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS	
			n (%)	N	n (%)	N					
<i>coBRIM</i> (Larkin 2014)	Zdarzenia niepożądane ogółem	Ogółem	7,3 (0,5; 16,5)	250 (98,4)	254	233 (97,5)	239	1,61 (0,45; 5,78)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
<i>coBRIM</i> (EMA 2015)			10,7 (b/d)	244 (98,8)	247	240 (97,6)	246	2,03 (0,50; 8,22)	0,01 (-0,01; 0,04)	n/d	NIE
<i>coBRIM</i> (Larkin 2014)		1. stopnia	7,3 (0,5; 16,5)	19 (7,5)	254	21 (8,8)	239	0,84 (0,44; 1,60)	-0,01 (-0,06; 0,04)	n/d	NIE
		2. stopnia	7,3 (0,5; 16,5)	66 (26,0)	254	70 (29,3)	239	0,85 (0,57; 1,26)	-0,03 (-0,11; 0,05)	n/d	NIE
		3. stopnia	7,3 (0,5; 16,5)	125 (49,2)	254	117 (49,0)	239	1,01 (0,71; 1,44)	0,003 (-0,09; 0,09)	n/d	NIE
		4. stopnia	7,3 (0,5; 16,5)	34 (13,4)	254	22 (9,2)	239	1,52 (0,86; 2,69)	0,04 (-0,01; 0,10)	n/d	NIE
		5. stopnia	7,3 (0,5; 16,5)	6 (2,3)	256	3 (1,3)	237	1,87 (0,46; 7,57)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
<i>coBRIM</i> (EMA 2015)		≥3. stopnia	10,7 (b/d)	176 (71,3)	247	146 (59,3)	246	1,70 (1,17; 2,47)	0,12 (0,04; 0,20)	8 (5; 25)	TAK
	5. stopnia	10,7 (b/d)	5 (2,0)	247	3 (1,2)	246	1,67 (0,40; 7,08)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE	

GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna

6.2.4.2. Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem oraz zapalenie płuc i zakażenie *Clostridium difficile* o 5. stopniu nasilenia wystąpiły u zbliżonego odsetka chorych w grupie KOB+WEM i grupie WEM. Jedynie brodawczak skóry (ogółem) występował z istotnie statystycznie większą częstością w grupie badanej w porównaniu do grupy kontrolnej.

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 28.
Częstość występowania zakażeń i zarażeń pasożytniczych

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy		OBS, mediana (zakres) [mies.]	KOB+WEM		WEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
<i>coBRIM</i> (Larkin 2014)	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem	5. stopnia	7,3 (0,5; 16,5)	1 (0,4)	256	0 (0,0)	237	<i>Peto</i> OR=6,86 (0,14; 346,76)	0,004 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<i>coBRIM</i> (EMA 2015)			10,7 (b/d)	2 (0,8)	254	0 (0,0)	239	<i>Peto</i> OR=6,99 (0,44; 112,26)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
<i>coBRIM</i> (EMA 2015)	Brodawczak skóry	Ogółem	7,3 (0,5; 16,5)	11 (4,3)	254	25 (10,5)	239	0,39 (0,19; 0,81)	-0,06 (-0,11; -0,02)	17 (10; 50)	TAK
			10,7 (b/d)	12 (4,9)	247	29 (11,8)	246	0,38 (0,19; 0,77)	-0,07 (-0,12; -0,02)	15 (9; 50)	TAK
<i>coBRIM</i> (Larkin 2014)	Zapalenie płuc	5. stopnia	7,3 (0,5; 16,5)	1 (0,4)	256	0 (0,0)	237	<i>Peto</i> OR=6,86 (0,14; 346,76)	0,004 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<i>coBRIM</i> (EMA 2015)			10,7 (b/d)	1 (0,4)	247	0 (0,0)	246	<i>Peto</i> OR=7,36 (0,15; 370,88)	0,00 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
<i>coBRIM</i> (EMA 2015)	Zakażenie <i>Clostridium difficile</i>	5. stopnia	7,3 (0,5; 16,5)	0 (0,0)	254	0 (0,0)	239	<i>Peto</i> OR= Niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			14,2 (0,5; 24,8)	1 (0,4)	247	0 (0,0)	246	<i>Peto</i> OR=7,36 (0,15; 370,88)	0,00 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE

GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna

6.2.4.3. Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)

Znamienną statystycznie przewagę grupy badanej wykazano dla częstości występowania raka kolczystokomórkowego skóry ogółem (wszystkie dostępne okresy obserwacji) i rogowiaka kolczystokomórkowego ogółem (mediana okresu obserwacji 14,2 miesiąca). W przypadku analizy częstości występowania zdarzeń z kategorii nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) o poszczególnych stopnia nasilenia, istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy KOB+WEM wykazano dla raka kolczystokomórkowego skóry i rogowiaka kolczystokomórkowego o 3. stopniu nasilenia (mediana okresu obserwacji 7,3 miesiąca) i o co najmniej 3. stopniu nasilenia (mediana okresu obserwacji 10,7 miesiąca).

Dane szczegółowe zostały przedstawione poniżej.

Tabela 29.
Częstość występowania nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych (w tym torbieli i polipów)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS, mediana (zakres) [mies.]	KOB+WEM		WEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
coBRIM (EMA 2015)	Ogółem	7,3 (0,5; 16,5)	7 (2,8)	254	27 (11,3)	239	0,22 (0,09; 0,52)	-0,09 (-0,13; -0,04)	12 (8; 25)	TAK
		10,7 (b/d)	8 (3,2)	247	31 (12,6)	246	0,23 (0,10; 0,52)	-0,09 (-0,14; -0,05)	12 (8; 20)	TAK
		14,2 (0,5; 24,8)	8 (3,1)	254	26 (10,9)	239	0,27 (0,12; 0,60)	-0,08 (-0,12; -0,03)	13 (9; 34)	TAK
coBRIM (ChPL Cotellic®)										
coBRIM (Larkin 2014)	1. stopnia	7,3 (0,5; 16,5)	0 (0,0)	254	0 (0,0)	239	<i>Peto</i> OR=Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
	2. stopnia		1 (0,4)	254	0 (0,0)	239	<i>Peto</i> OR=6,97 (0,14; 351,67)	0,004 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
	3. stopnia		6 (2,4)	254	27 (11,3)	239	0,19 (0,08; 0,47)	-0,09 (-0,13; -0,05)	12 (8; 20)	TAK
	4. stopnia		0 (0,0)	254	0 (0,0)	239	<i>Peto</i> OR=Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
	≥3. stopnia		7 (2,8)	247	31 (12,6)	246	0,20 (0,09; 0,47)	-0,10 (-0,14; -0,05)	10 (8; 20)	TAK
coBRIM (EMA 2015)										
coBRIM (ChPL Cotellic®)	Ogółem	14,2 (0,5; 24,8)	3 (1,2)	254	19 (7,9)	239	0,14 (0,04; 0,47)	-0,07 (-0,10; -0,03)	15 (10; 34)	TAK
coBRIM (Larkin 2014)	1. stopnia	7,3 (0,5; 16,5)	0 (0,0)	254	1 (0,4)	239	<i>Peto</i> OR=0,13 (0,003; 6,42)	-0,004 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
	2. stopnia		0 (0,0)	254	1 (0,4)	239	<i>Peto</i> OR=0,13 (0,003; 6,42)	-0,004 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy		OBS, mediana (zakres) [mies.]	KOB+WEM		WEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
		3. stopnia		2 (0,8)	254	18 (7,5)	239	0,10 (0,02; 0,42)	-0,07 (-0,10; -0,03)	15 (10; 34)	TAK
		4. stopnia		0 (0,0)	254	0 (0,0)	239	<i>Peto</i> OR=Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<i>coBRIM</i> (EMA 2015)		≥3.stopnia	10,7 (b/d)	3 (1,2)	247	20 (8,1)	246	0,14 (0,04; 0,47)	-0,07 (-0,11; -0,03)	15 (10; 34)	TAK
<i>coBRIM</i> (EMA 2015)	Rak podstawnokomórkowy	≥3.stopnia	7,3 (0,5; 16,5)	10 (3,9)	254	5 (2,1)	239	1,92 (0,65; 5,70)	0,02 (-0,01; 0,05)	n/d	NIE
			10,7 (b/d)	11 (4,5)	247	6 (2,4)	246	1,86 (0,68; 5,12)	0,02 (-0,01; 0,05)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna											

6.2.4.4. Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Dla obu analizowanych okresów obserwacji nie odnotowano występowania istotnych statystycznie różnic między grupami w zakresie częstości występowania niedokrwistości (zarówno ogółem jak i w co najmniej 3. stopniu nasilenia). Krwawienia występowały nieznacznie częściej u chorych stosujących KOB+WEM względem chorych otrzymujących WEM w monoterapii. Głównie były to jednak krwawienia o 1. lub 2. stopniu nasilenia bądź inne niż ciężkie, a różnica między grupami dla oceny wyniku ogółem jak i poszczególnych stopni nasilenia nie jest istotna statystycznie.

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

Tabela 30.
Częstość występowania zaburzeń krwi i układu chłonnego

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy		OBS, mediana (zakres) [mies.]	KOB+WEM		WEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N			
coBRIM (EMA 2015)	Niedokrwistość	Ogółem	7,3 (0,5; 16,5)	26 (10,2)	254	17 (7,1)	239	1,49 (0,79; 2,82)	0,03 (-0,02; 0,08)	NIE
			10,7 (b/d)	32 (13,0)	247	20 (8,1)	246	1,68 (0,93; 3,03)	0,05 (-0,01; 0,10)	NIE
		≥3.stopnia	7,3 (0,5; 16,5)	3 (1,2)	254	4 (1,7)	239	0,70 (0,16; 3,17)	-0,005 (-0,03; 0,02)	NIE
			10,7 (b/d)	4 (1,6)	247	6 (2,4)	246	0,66 (0,18; 2,36)	-0,01 (-0,03; 0,02)	NIE
coBRIM (ChPL Cotellic®)	Krwawienia	Ogółem*	14,2 (0,5; 24,8)	25 (9,8)	254	14 (5,9)	239	1,75 (0,89; 3,46)	0,04 (-0,01; 0,09)	NIE
		1. lub 2. stopień oraz inne niż ciężkie		23 (9,1)	254	12 (5,0)	239	1,88 (0,92; 3,88)	0,04 (-0,005; 0,09)	NIE
		3.-5. stopień		3 (1,2)	254	1 (0,4)	239	2,84 (0,29; 27,54)	0,01 (-0,01; 0,02)	NIE

GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna

*mediana czasu do wystąpienia pierwszego zdarzenia w grupie KOB+WEM wynosiła 2,8 mies. (zakres 0,0; 12,7 mies.)

6.2.4.5. Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

W badaniu *coBRIM* dla zdarzeń rozpatrywanych w ramach kategorii zaburzenia metabolizmu i odżywiania, jedynie w przypadku odwodnienia o co najmniej 3. stopniu nasilenia wykazano istotną statystycznie różnicę między grupami na niekorzyść grupy KOB+WEM. W przypadku zmniejszenia łaknienia ogółem, obrzęku obwodowego ogółem i hiponatremii o co najmniej 3. stopniu nasilenia nie wykazano występowania istotnych statycznie różnic między grupami.

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 31.
Częstość występowania zaburzeń metabolizmu i odżywiania

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy		OBS, mediana (zakres) [mies.]	KOB+WEM		WEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS	
				n (%)	N	n (%)	N					
coBRIM (EMA 2015)	Zmniejszenie łaknienia	Ogółem	7,3 (0,5; 16,5)	48 (18,9)	254	46 (19,2)	239	0,98 (0,62; 1,53)	-0,004 (-0,07; 0,07)	n/d	NIE	
			10,7 (b/d)	46 (18,6)	247	50 (20,3)	246	0,90 (0,57; 1,40)	-0,02 (-0,09; 0,05)	n/d	NIE	
	Obrzęk obwodowy	Ogółem	7,3 (0,5; 16,5)	27 (10,6)	254	25 (10,5)	239	1,02 (0,57; 1,81)	0,00 (-0,05; 0,06)	n/d	NIE	
			10,7 (b/d)	31 (12,6)	247	28 (11,4)	246	1,12 (0,65; 1,93)	0,01 (-0,05; 0,07)	n/d	NIE	
	Hiponatremia	≥3.stopnia	7,3 (0,5; 16,5)	6 (2,4)	254	1 (0,4)	239	5,76 (0,69; 48,19)	0,02 (-0,001; 0,04)	n/d	NIE	
			10,7 (b/d)	6 (2,4)	247	1 (0,4)	246	6,10 (0,73; 51,04)	0,02 (-0,0006; 0,04)	n/d	NIE	
	Odwodnienie	≥3.stopnia	7,3 (0,5; 16,5)	5 (2,0)	254	0 (0,0)	239	<i>Peto</i> OR=7,08 (1,22; 41,18)	0,02 (0,0009; 0,04)	50 (25; 1111)	TAK	
			10,7 (b/d)	5 (2,0)	247	0 (0,0)	246	<i>Peto</i> OR=7,48 (1,29; 43,49)	0,02 (0,001; 0,04)	50 (25; 1000)	TAK	
	GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna											

6.2.4.6. Zaburzenia układu nerwowego

W badaniu *coBRIM* nie odnotowano występowania istotnych statystycznie różnic między grupami KOB+WEM oraz WEM dla częstości występowania żadnego ze zdarzeń niepożądanych rozpatrywanych w ramach kategorii zaburzenia układu nerwowego.

Dane szczegółowe przedstawiono poniżej.

Tabela 32.
Częstość występowania zaburzeń układu nerwowego

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy		OBS, mediana (zakres) [mies.]	KOB+WEM		WEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N			
<i>coBRIM</i> (Larkin 2014)	Zaburzenia układu nerwowego ogółem	5. stopnia	7,3 (0,5; 16,5)	2 (0,8)	256	0 (0,0)	237	<i>Peto</i> OR=6,89 (0,43; 110,65)	0,01 (-0,01; 0,02)	NIE
<i>coBRIM</i> (EMA 2015)			10,7 (b/d)	1 (0,4)	247	0 (0,0)	246	<i>Peto</i> OR=7,36 (0,15; 370,88)	0,00 (-0,01; 0,02)	NIE
<i>coBRIM</i> (EMA 2015)	Zaburzenia smaku	Ogółem	7,3 (0,5; 16,5)	33 (13,0)	254	25 (10,5)	239	1,28 (0,74; 2,22)	0,03 (-0,03; 0,08)	NIE
			10,7 (b/d)	37 (15,0)	247	26 (10,6)	246	1,49 (0,87; 2,55)	0,04 (-0,01; 0,10)	NIE
	Ból głowy	Ogółem	7,3 (0,5; 16,5)	36 (14,2)	254	36 (15,1)	239	0,93 (0,56; 1,54)	-0,01 (-0,07; 0,05)	NIE
			10,7 (b/d)	41 (16,6)	247	39 (15,9)	246	1,06 (0,65; 1,71)	0,01 (-0,06; 0,07)	NIE
<i>coBRIM</i> (ChPL Cotellic®)	Krwotok mózgowy	Ogółem	14,2 (0,5; 24,8)	3 (1,2)	254	0 (0,0)	239	<i>Peto</i> OR=7,02 (0,73; 67,88)	0,01 (-0,004; 0,03)	NIE
<i>coBRIM</i> (Larkin 2014)		5. stopnia	7,3 (0,5; 16,5)	1 (0,4)	256	0 (0,0)	237	<i>Peto</i> OR=6,86 (0,14; 346,76)	0,004 (-0,01; 0,01)	NIE
<i>coBRIM</i> (EMA 2015)			10,7 (b/d)	0 (0,0)	247	0 (0,0)	246	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
<i>coBRIM</i> (Larkin 2014)	Hemipareza	5. stopnia	7,3 (0,5; 16,5)	1 (0,4)	256	0 (0,0)	237	<i>Peto</i> OR=6,86 (0,14; 346,76)	0,004 (-0,01; 0,01)	NIE
<i>coBRIM</i> (EMA 2015)			10,7 (b/d)	0 (0,0)	247	0 (0,0)	246	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
<i>coBRIM</i> (EMA 2015)	Śpiączka	5. stopnia	7,3 (0,5; 16,5)	0 (0,0)	247	0 (0,0)	246	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy		OBS, mediana (zakres) [mies.]	KOB+WEM		WEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N			
			10,7 (b/d)	1 (0,4)	247	0 (0,0)	246	<i>Peto</i> OR=7,36 (0,15; 370,88)	0,00 (-0,01; 0,02)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna										

6.2.4.7. Zaburzenia oka

Dla zdarzeń ocenianych w ramach kategorii zaburzenia oka, istotną statystycznie różnicę wykazano w przypadku częstości występowania centralnej retinopatii surowiczej ogółem, chorioretinopatii ogółem, niewyraźnego widzenia ogółem, odwarstwienia siatkówki ogółem oraz odwarstwienia nabłonka barwnikowego siatkówki ogółem. Różnica ta jest na niekorzyść grupy badanej.

Należy jednak zauważyć, że zastosowanie inhibitorów MEK wiąże się z występowaniem zaburzeń oka należących do kategorii CRS (retinopatia przejściowa, wywoływana przez leki). U większości tj. u 56 (88,9%) z 63 chorych u których odnotowano CRS w badaniu *coBRIM* w grupie KOB+WEM, CRS była klinicznie bezobjawowa (1. stopień nasilenia) lub powodowała umiarkowane obniżenie ostrości widzenia (2. stopień nasilenia).

Odnotowane zaburzenia w większości przypadków ustąpiły bez konieczności zastosowania leczenia (zdarzenia w 1. stopniu nasilenia) lub po zmniejszeniu dawki KOB bądź też po zaprzestaniu stosowania KOB (zdarzenia w 2. lub 3. stopniu nasilenia).

Mediana czasu do wystąpienia CRS wynosiła w obu badanych grupach 1 miesiąc (objawowa CRS występowała przez 12. dniem trwania badania). Zgodnie z danymi przedstawionymi w abstrakcie konferencyjnym *de la Cruz-Merino 2015* więcej niż jedno zdarzenie z kategorii CRS wystąpiło łącznie u 13 chorych, przy czym u żadnego nie wystąpiły zdarzenia o ≥ 3 . stopniu nasilenia, a u zdecydowanej większości tj. 10 (76,9%) z 13 chorych kolejne zdarzenie miało stopień nasilenia mniejszy niż pierwsze zdarzenie.

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 33.
Częstość występowania zaburzeń oka

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS, mediana (zakres) [mies.]	KOB+WEM		WEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
coBRIM (ab.konf. de la Cruz-Merino 2015)	Centralna retinopatia surowicza**^#	10,7 (b/d)	63 (25,5)^	247	7 (2,8)^^^	246	11,69 (5,23; 26,13)	0,23 (0,17; 0,28)	4 (3; 5)	TAK
			33 (13,4)		6 (2,4)		6,17 (2,54; 15,01)	0,11 (0,06; 0,16)	9 (6; 16)	TAK
			23 (9,3)		1 (0,4)		25,16 (3,37; 187,81)	0,09 (0,05; 0,13)	11 (7; 20)	TAK
			6 (2,4)		0 (0,0)		<i>Peto</i> OR=7,51 (1,50; 37,52)	0,02 (0,004; 0,04)	50 (25; 250)	TAK
			1 (0,4)		0 (0,0)		<i>Peto</i> OR=7,36 (0,15; 370,88)	0,004 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
coBRIM (EMA 2015)	Ogółem	7,3 (0,5; 16,5)	30 (11,8)	254	1 (0,4)	239	31,88 (4,31; 235,69)	0,11 (0,07; 0,15)	9 (6; 14)	TAK
		10,7 (b/d)	31 (12,6)	247	1 (0,4)	246	35,16 (4,76; 259,74)	0,12 (0,08; 0,16)	8 (6; 12)	TAK
coBRIM (Larkin 2014)	Chorioretinopatia	7,3 (0,5; 16,5)	17 (6,7)	254	1 (0,4)	239	17,07 (2,25; 129,31)	0,06 (0,03; 0,09)	16 (11; 33)	TAK
			12 (4,7)		0 (0,0)		<i>Peto</i> OR=7,28 (2,32; 22,88)	0,05 (0,02; 0,07)	20 (14; 50)	TAK
			1 (0,4)		0 (0,0)		<i>Peto</i> OR=6,97 (0,14; 351,67)	0,004 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			0 (0,0)		0 (0,0)		<i>Peto</i> OR=Nieosiągalne do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
coBRIM (EMA 2015)	Niewyraźne widzenie	7,3 (0,5; 16,5)	23 (9,1)	254	5 (2,1)	239	4,66 (1,74; 12,47)	0,07 (0,03; 0,11)	14 (9; 33)	TAK

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy		OBS, mediana (zakres) [mies.]	KOB+WEM		WEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
			10,7 (b/d)	25 (10,1)	247	6 (2,4)	246	4,50 (1,81; 11,19)	0,08 (0,03; 0,12)	12 (8; 33)	TAK
<i>coBRIM</i> (ab.konf. de la Cruz-Merino 2015)	Ogółem		10,7 (b/d)	21 (8,5)	247	1 (0,4)	246	22,77 (3,04; 170,62)	0,08 (0,05; 0,12)	12 (8; 20)	TAK
<i>coBRIM</i> (EMA 2015)	≥3.stopnia			6 (2,4)	247	0 (0,0)	246	<i>Peto</i> OR= 7,51 (1,50; 37,52)	0,02 (0,004; 0,04)	50 (24; 250)	TAK
<i>coBRIM</i> (Larkin 2014)	1. stopnia			9 (3,5)	254	0 (0,0)	239	<i>Peto</i> OR=7,19 (1,93; 26,87)	0,04 (0,01; 0,06)	25 (16; 100)	TAK
	2. stopnia			6 (2,4)		0 (0,0)		<i>Peto</i> OR=7,11 (1,42; 35,52)	0,02 (0,003; 0,04)	50 (25; 333)	TAK
	3. stopnia			5 (2,0)		0 (0,0)		<i>Peto</i> OR=7,08 (1,22; 41,18)	0,02 (0,0009; 0,04)	50 (25; 1 111)	TAK
	4. stopnia		1 (0,4)	0 (0,0)		<i>Peto</i> OR=6,97 (0,14; 351,67)		0,004 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE	
<i>coBRIM</i> (ab.konf. de la Cruz-Merino 2015)	Odwartwienie nabłonka barwnikowego siatkówki		10,7 (b/d)	8 (3,2)	247	1 (0,4)	246	8,20 (1,02; 66,07)	0,03 (0,005; 0,05)	33 (20; 200)	TAK
	Obrzęk płamki żółtej			5 (2,0)		1 (0,4)		5,06 (0,59; 43,65)	0,02 (-0,003; 0,04)	n/d	NIE
	Zwłóknienie płamki			2 (0,8)		1 (0,4)		2,00 (0,18; 22,20)	0,004 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
	Retinopatia			2 (0,8)		0 (0,0)		<i>Peto</i> OR=7,39 (0,46; 118,47)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
	Schorzenia siatkówki			1 (0,4)		2 (0,8)		0,50 (0,04; 5,51)	-0,004 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy		OBS, mediana (zakres) [mies.]	KOB+WEM		WEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
	Odwarstwienie nabłonka barwnikowego plamki żółtej			1 (0,4)		0 (0,0)		Peto OR=7,36 (0,15; 370,88)	0,004 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka/średnia, waga punktu końcowego – krytyczna											

#w ramach kategorii CRS rozpatrywano następujące zdarzenia (zgodnie z klasyfikacją MedDRA): zaburzenia naczyniówkowo-siatkówkowe, chorioretinopatię, odwarstwienie nabłonka plamki barwnikowej siatkówki, odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki, zwłóknienie plamki żółtej, obrzęk plamki żółtej, odwarstwienie siatkówki, zaburzenia siatkówki, odklejenie nabłonka barwnikowego siatkówki, odklejenie siatkówki, retinopatia, kłamrowanie twardówki

*mediana (zakres) czasu do pierwszego wystąpienia CRS wynosiła w grupie KOB+WEM 1 (0,1; 9,3) miesiąca. Większość objawowych przypadków CRS (≥ 2 . stopień nasilenia) wystąpiła przed 12. dniem trwania badania. W grupie WEM mediana czasu do wystąpienia 1. zdarzenia CRS również wynosiła 1 miesiąc

**w grupie KOB+WEM u 6 chorych CRS o 3. lub 4. stopniu nasilenia ustępowała lub została całkowicie wyleczona do czasu odcięcia danych. U 1 chorego, u którego nie odnotowano ustąpienia CRS o 3. stopniu nasilenia występowało przedarcie odwarstwienia siatkówki, które badacze uznali za niezwiązane ze stosowanym w badaniu leczeniem

^u żadnego z 13 chorych, u których odnotowano więcej niż 1 zdarzenie z kategorii CRS stopień nasilenia kolejnego CRS nie przekraczał wartości 2. U zdecydowanej większości chorych tj. 10 (76,9%) z 13 chorych kolejne przypadki CRS miały mniejszy stopień nasilenia niż zdarzenie pierwotne

^^mediana wieku 59 r.ż., mężczyźni stanowili 59%

^^^mediana wieku 62 r.ż., mężczyźni stanowili 29%

6.2.4.8. Zaburzenia serca

Zarówno dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 7,3 miesiąca jak i dla mediany 10,7 miesiąca nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między grupami stosującymi KOB+WEM oraz WEM w monoterapii dla żadnego ze zdarzeń ocenianych w ramach kategorii zaburzenia serca.

Dane szczegółowe przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 34.
Częstość występowania zaburzeń serca

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy		OBS, mediana (zakres) [mies.]	KOB+WEM		WEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N			
<i>coBRIM</i> (Larkin 2014)	Zaburzenia serca ogółem	5. stopnia	7,3 (0,5; 16,5)	1 (0,4)	256	1 (0,4)	237	0,93 (0,06; 14,88)	-0,0003 (-0,01; 0,01)	NIE
<i>coBRIM</i> (EMA 2015)			10,7 (b/d)	1 (0,4)	247	1 (0,4)	246	1,00 (0,06; 16,01)	-0,00002 (-0,01; 0,01)	NIE
<i>coBRIM</i> (Larkin 2014)	Zatrzymanie akcji serca	5. stopnia	7,3 (0,5; 16,5)	1 (0,4)	256	0 (0,0)	237	<i>Peto</i> OR=6,86 (0,14; 346,76)	0,004 (-0,01; 0,01)	NIE
<i>coBRIM</i> (EMA 2015)			10,7 (b/d)	1 (0,4)	247	0 (0,0)	246	<i>Peto</i> OR=7,36 (0,15; 370,88)	0,00 (-0,01; 0,02)	NIE
<i>coBRIM</i> (Larkin 2014)	Niewydolność serca	5. stopnia	7,3 (0,5; 16,5)	0 (0,0)	256	1 (0,4)	237	<i>Peto</i> OR=0,12 (0,003; 6,31)	-0,004 (-0,02; 0,01)	NIE
<i>coBRIM</i> (EMA 2015)			10,7 (b/d)	0 (0,0)	247	1 (0,4)	246	<i>Peto</i> OR=0,13 (0,003; 6,79)	-0,004 (-0,02; 0,01)	NIE

GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna

6.2.4.9. Zaburzenia naczyniowe

Odnotowano występowanie istotnych statystycznie różnic między grupami KOB+WEM oraz WEM dla częstości występowania nadciśnienia ogółem. Różnice te były na niekorzyść grupy badanej. Krwotok z układu rozrodczego ogółem występował nieznacznie częściej u chorych stosujących KOB+WEM w porównaniu do grupy kontrolnej, jednak różnica między grupami nie jest znamienna statystycznie.

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

Tabela 35.
Częstość występowania zaburzeń naczyniowych

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy		OBS, mediana (zakres) [mies.]	KOB+WEM		WEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
coBRIM (EMA 2015)	Nadciśnienie	Ogółem	7,3 (0,5; 16,5)	36 (14,2)	254	19 (7,9)	239	1,91 (1,06; 3,44)	0,06 (0,01; 0,12)	16 (8; 100)	TAK
			10,7 (b/d)	37 (15,0)	247	19 (7,7)	246	2,11 (1,17; 3,78)	0,07 (0,02; 0,13)	14 (7; 50)	TAK
		≥3.stopnia	7,3 (0,5; 16,5)	10 (3,9)	254	6 (2,5)	239	1,59 (0,57; 4,45)	0,01 (-0,02; 0,05)	n/d	NIE
			10,7 (b/d)	11 (4,5)	247	6 (2,4)	246	1,86 (0,68; 5,12)	0,02 (-0,01; 0,05)	n/d	NIE
coBRIM (ChPL Cotellic®)	Krwotok z układu rozrodczego	Ogółem	14,2 (0,5; 24,8)	5 (2,0)	254	2 (0,8)	239	2,38 (0,46; 12,38)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE

GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna

6.2.4.10. Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Nie odnotowano występowania istotnej statystycznie różnicy między grupą stosującą KOB+WEM oraz grupą przyjmującą WEM w zakresie częstości występowania żadnego z zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia o 5. stopniu nasilenia, a także w przypadku kaszlu niezależnie od stopnia nasilenia.

Wyniki szczegółowe przedstawiono poniżej.

Tabela 36.
Częstość występowania zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy		OBS, mediana (zakres) [mies.]	KOB+WEM		WEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N			
<i>coBRIM</i> (Larkin 2014)	Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem	5. stopnia	7,3 (0,5; 16,5)	0 (0,0)	256	1 (0,4)	237	<i>Peto</i> OR=0,12 (0,003; 6,31)	-0,004 (-0,02; 0,01)	NIE
<i>coBRIM</i> (EMA 2015)			10,7 (b/d)	0 (0,0)	247	2 (0,8)	246	<i>Peto</i> OR=0,13 (0,01; 2,15)	-0,01 (-0,02; 0,01)	NIE
<i>coBRIM</i> (EMA 2015)	Kaszel	Ogółem	7,3 (0,5; 16,5)	18 (7,1)	254	26 (10,9)	239	0,62 (0,33; 1,17)	-0,04 (-0,09; 0,01)	NIE
			10,7 (b/d)	19 (7,7)	247	30 (12,2)	246	0,60 (0,33; 1,10)	-0,05 (-0,10; 0,01)	NIE
<i>coBRIM</i> (Larkin 2014)	Obrzęk płuc	5. stopnia	7,3 (0,5; 16,5)	0 (0,0)	256	1 (0,4)	237	<i>Peto</i> OR=0,12 (0,003; 6,31)	-0,004 (-0,02; 0,01)	NIE
<i>coBRIM</i> (EMA 2015)	Niedodma	5. stopnia	7,3 (0,5; 16,5)	0 (0,0)	254	0 (0,0)	239	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
<i>coBRIM</i> (EMA 2015)		5. stopnia	14,2 (0,5; 24,8)	0 (0,0)	247	1 (0,4)	246	<i>Peto</i> OR=0,13 (0,003; 6,79)	-0,004 (-0,02; 0,01)	NIE
<i>coBRIM</i> (EMA 2015)	Hemipareza	5. stopnia	14,2 (0,5; 24,8)	0 (0,0)	247	0 (0,0)	246	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
<i>coBRIM</i> (EMA 2015)	Zatorowość płucna	5. stopnia	14,2 (0,5; 24,8)	0 (0,0)	247	1 (0,4)	246	<i>Peto</i> OR=0,13 (0,003; 6,79)	-0,004 (-0,02; 0,01)	NIE

GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna

6.2.4.11. Zaburzenia żołądka i jelit

Istotnie statystycznie częściej w grupie KOB+WEM w porównaniu do grupy kontrolnej występowały jedynie biegunka ogółem oraz o 1. i 3. oraz o co najmniej 3. stopniu nasilenia, nudności ogółem oraz o 1. stopniu nasilenia oraz wymioty ogółem oraz o 1. stopniu nasilenia. W przypadku pozostałych ocenianych stopni nasilenia dla biegunki, nudności i wymiotów oraz pozostałych ocenianych zdarzeń niepożądanych nie odnotowano występowania znamienych statystycznie różnic między grupami.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 37.
Częstość występowania zaburzeń żołądka i jelit

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS, mediana (zakres)[mies.]	KOB+WEM		WEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
coBRIM (EMA 2015)	Ogółem	7,3 (0,5; 16,5)	144 (56,7)	254	67 (28,0)	239	3,36 (2,31; 4,89)	0,29 (0,20; 0,37)	3 (2; 5)	TAK
	Ogółem	10,7 (b/d)	148 (59,9)	247	76 (30,9)	246	3,34 (2,31; 4,85)	0,29 (0,21; 0,37)	3 (2; 4)	TAK
coBRIM (Larkin 2014)	1. stopnia	7,3 (0,5; 16,5)	99 (39,0)	254	51 (21,3)	239	2,35 (1,58; 3,51)	0,18 (0,10; 0,26)	5 (3; 10)	TAK
	2. stopnia	7,3 (0,5; 16,5)	29 (11,4)	254	16 (6,7)	239	1,80 (0,95; 3,40)	0,05 (-0,003; 0,10)	n/d	NIE
	3. stopnia	7,3 (0,5; 16,5)	16 (6,3)	254	0 (0,0)	239	<i>Peto</i> OR=7,40 (2,74; 20,04)	0,06 (0,03; 0,09)	16 (11; 33)	TAK
	4. stopnia	7,3 (0,5; 16,5)	0 (0,0)	254	0 (0,0)	239	<i>Peto</i> OR=Nieosiągalne do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
coBRIM (EMA 2015)	≥3. stopnia	10,7 (b/d)	16 (6,5)	254	2 (0,8)	239	8,45 (1,92; 37,16)	0,06 (0,02; 0,09)	NNH=16 (11; 50)	TAK
coBRIM (EMA 2015)	Ogółem	7,3 (0,5; 16,5)	99 (39,0)	254	57 (23,8)	239	2,04 (1,38; 3,01)	0,15 (0,07; 0,23)	6 (4; 14)	TAK
	Ogółem	10,7 (b/d)	102 (41,3)	247	62 (25,2)	246	2,09 (1,42; 3,06)	0,16 (0,08; 0,24)	6 (4; 12)	TAK
coBRIM (Larkin 2014)	1. stopnia	7,3 (0,5; 16,5)	75 (29,5)	254	43 (18,0)	239	1,91 (1,25; 2,92)	0,12 (0,04; 0,19)	8 (5; 25)	TAK
	2. stopnia	7,3 (0,5; 16,5)	22 (8,7)	254	12 (5,0)	239	1,79 (0,87; 3,71)	0,04 (-0,01; 0,08)	n/d	NIE
	3. stopnia	7,3 (0,5; 16,5)	2 (0,8)	254	2 (0,8)	239	0,94 (0,13; 6,73)	-0,0005 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS, mediana (zakres)[mies.]	KOB+WEM		WEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS	
			n (%)	N	n (%)	N					
		4. stopnia	7,3 (0,5; 16,5)	0 (0,0)	254	0 (0,0)	239	<i>Peto</i> OR=Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
coBRIM (EMA 2015)	Wymioty	Ogółem	7,3 (0,5; 16,5)	54 (21,3)	254	29 (12,1)	239	1,96 (1,20; 3,19)	0,09 (0,03; 0,16)	11 (6; 33)	TAK
			10,7 (b/d)	60 (24,3)	247	31 (12,6)	246	2,23 (1,38; 3,58)	0,12 (0,05; 0,18)	8 (5; 20)	TAK
coBRIM (Larkin 2014)	Wymioty	1. stopnia	7,3 (0,5; 16,5)	41 (16,1)	254	21 (8,8)	239	2,00 (1,14; 3,49)	0,07 (0,02; 0,13)	14 (7; 50)	TAK
		2. stopnia	7,3 (0,5; 16,5)	10 (3,9)	254	6 (2,5)	239	1,59 (0,57; 4,45)	0,01 (-0,02; 0,05)	n/d	NIE
		3. stopnia	7,3 (0,5; 16,5)	3 (1,2)	254	2 (0,8)	239	1,42 (0,23; 8,55)	0,003 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
		4. stopnia	7,3 (0,5; 16,5)	0 (0,0)	254	0 (0,0)	239	<i>Peto</i> OR=Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
coBRIM (EMA 2015)	Ból brzucha	Ogółem	7,3 (0,5; 16,5)	24 (9,4)	254	18 (7,5)	239	1,28 (0,68; 2,43)	0,02 (-0,03; 0,07)	n/d	NIE
			10,7 (b/d)	25 (10,1)	247	19 (7,7)	246	1,35 (0,72; 2,51)	0,02 (-0,03; 0,07)	n/d	NIE
coBRIM (EMA 2015)	Zaparcia	Ogółem	7,3 (0,5; 16,5)	23 (9,1)	254	25 (10,5)	239	0,85 (0,47; 1,55)	-0,01 (-0,07; 0,04)	n/d	NIE
			10,7 (b/d)	24 (9,7)	247	26 (10,6)	246	0,91 (0,51; 1,64)	-0,01 (-0,06; 0,04)	n/d	NIE
coBRIM (ChPL Cotellic®)	Krwotok z przewodu pokarmowego	Ogółem	14,2 (0,5; 24,8)	8 (3,1)	254	2 (0,8)	239	3,85 (0,81; 18,33)	0,02 (-0,001; 0,05)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna											

6.2.4.12. Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

W ramach kategorii zaburzenia skóry i tkanki podskórnej istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy KOB+WEM wykazano dla częstości występowania hiperkeratozy ogółem i hiperkeratozy o 1., 2. i 3. oraz o co najmniej 3. stopniu nasilenia a także dla łysienia ogółem oraz o 1. i 2. stopniu nasilenia. Znamienną statystycznie różnicę odnotowano również w przypadku rogowocenia mieszków ogółem – w grupie leczonej KOB+WEM zdarzenie to występowało istotnie statystycznie rzadziej.

Nadwrażliwość na światło (ogółem oraz w ≥ 3 . stopnia – okres obserwacji wynoszący 7,3 miesiąca i 10,7 miesiąca oraz 1. oraz 3. stopnia – okres obserwacji wynoszący 7,3 miesiąca) występowała istotnie statystycznie częściej u chorych w grupie badanej względem chorych w grupie kontrolnej. Według informacji podanych przez autorów badania nadwrażliwość na światło ≥ 3 . stopnia w grupie chorych przyjmujących KOB+WEM leczono podstawowymi produktami leczniczymi stosowanymi miejscowo oraz poprzez czasowe przerwanie podawania kobimetynibu i wemurafenibu.

Dane szczegółowe przedstawiono poniżej.

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy		OBS, mediana (zakres) [mies.]	KOB+WEM		WEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH/NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
coBRIM (Larkin 2014)		1. stopnia	7,3 (0,5; 16,5)	48 (18,9)	254	25 (10,5)	239	1,99 (1,19; 3,35)	0,08 (0,02; 0,15)	NNH=12 (6; 50)	TAK
		2. stopnia		18 (7,1)		254					12 (5,0)
		3. stopnia		6 (2,4)	0 (0,0)		239	Peto OR=7,11 (1,42; 35,52)	0,02 (0,003; 0,04)	NNH=50 (25; 333)	TAK
		4. stopnia		0 (0,0)	254	0 (0,0)					239
coBRIM (EMA 2015)	Świąd	Ogółem	7,3 (0,5; 16,5)	47 (18,5)	254	41 (17,2)	239	1,10 (0,69; 1,74)	0,01 (-0,05; 0,08)	n/d	NIE
			10,7 (b/d)	48 (19,4)		247					46 (18,7)
	Wysypka grudkowo-plamista	Ogółem	7,3 (0,5; 16,5)	37 (14,6)	254	37 (15,5)	239	0,93 (0,57; 1,53)	-0,01 (-0,07; 0,05)	n/d	NIE
			10,7 (b/d)	38 (15,4)		247					38 (15,4)
coBRIM (EMA 2015)		≥3.stopnia	7,3 (0,5; 16,5)	16 (6,3)	254	13 (5,4)	239	1,17 (0,55; 2,48)	0,01 (-0,03; 0,05)	n/d	NIE
			10,7 (b/d)	17 (6,9)		247					13 (5,3)
coBRIM (EMA 2015)	Łysienie	Ogółem	7,3 (0,5; 16,5)	35 (13,8)	254	70 (29,3)	239	0,39 (0,25; 0,61)	-0,16 (-0,23; -0,08)	NNT=7 (5; 13)	TAK
			10,7 (b/d)	37 (15,0)		247					73 (29,7)
coBRIM (Larkin 2014)		1. stopnia	7,3 (0,5; 16,5)	33 (13,0)	254	55 (23,0)	239	0,50 (0,31; 0,80)	-0,10 (-0,17; -0,03)	NNT=10 (6; 34)	TAK
		2. stopnia		1 (0,4)		14 (5,9)					239

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy		OBS, mediana (zakres) [mies.]	KOB+WEM		WEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH/NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
		3. stopnia		1 (0,4)	254	1 (0,4)	239	0,94 (0,06; 15,12)	-0,0002 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		4. stopnia		0 (0,0)		0 (0,0)	239	<i>Peto</i> OR=Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
coBRIM (EMA 2015)	Oparzenie słoneczne	Ogółem	7,3 (0,5; 16,5)	33 (13,0)	254	38 (15,9)	239	0,79 (0,48; 1,31)	-0,03 (-0,09; 0,03)	n/d	NIE
			10,7 (b/d)	34 (13,8)	247	43 (17,5)	246	0,75 (0,46; 1,23)	-0,04 (-0,10; 0,03)	n/d	NIE
coBRIM (EMA 2015)	Zapalenie skóry podobne do trądziku	Ogółem	7,3 (0,5; 16,5)	33 (13,0)	254	22 (9,2)	239	1,47 (0,83; 2,61)	0,04 (-0,02; 0,09)	n/d	NIE
			10,7 (b/d)	34 (13,8)	247	22 (8,9)	246	1,63 (0,92; 2,87)	0,05 (-0,01; 0,10)	n/d	NIE
		≥3.stopnia	7,3 (0,5; 16,5)	6 (2,4)	254	4 (1,7)	239	1,42 (0,40; 5,10)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
			10,7 (b/d)	6 (2,4)	247	3 (1,2)	246	2,02 (0,50; 8,16)	0,01 (-0,01; 0,04)	n/d	NIE
coBRIM (EMA 2015)	Suchość skóry	Ogółem	7,3 (0,5; 16,5)	31 (12,2)	254	37 (15,5)	239	0,76 (0,45; 1,27)	-0,03 (-0,09; 0,03)	n/d	NIE
			10,7 (b/d)	35 (14,2)	247	39 (15,9)	246	0,88 (0,53; 1,44)	-0,02 (-0,08; 0,05)	n/d	NIE
coBRIM (EMA 2015)	Hiperkeratoza	Ogółem	7,3 (0,5; 16,5)	26 (10,2)	254	68 (28,5)	239	0,29 (0,18; 0,47)	-0,18 (-0,25; -0,11)	NNT=6 (4; 10)	TAK
			10,7 (b/d)	27 (10,9)	247	75 (30,5)	246	0,28 (0,17; 0,45)	-0,20 (-0,27; -0,13)	NNT=5 (4; 8)	TAK
coBRIM (ChPL Cotellic®)			14,2 (0,5; 24,8)	26 (10,2)	254	68 (28,5)	239	0,29 (0,18; 0,47)	-0,18 (-0,25; -0,11)	NNT=6 (4; 10)	TAK

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS, mediana (zakres) [mies.]	KOB+WEM		WEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH/NTT (95% CI)	IS	
			n (%)	N	n (%)	N					
<i>coBRIM</i> (EMA 2015)	≥3. stopnia	10,7 (b/d)	0 (0,0)	247	6 (2,4)	246	0,13 (0,03; 0,66)	-0,02 (-0,05; -0,004)	NNT=50 (25; 250)	TAK	
<i>coBRIM</i> (Larkin 2014)		1. stopnia	7,3 (0,5; 16,5)	23 (9,1)	254	49 (20,5)	239	0,39 (0,23; 0,66)	-0,11 (-0,18; -0,05)	NNT=10 (6; 20)	TAK
		2. stopnia		3 (1,2)		14 (5,9)	239	0,19 (0,05; 0,68)	-0,05 (-0,08; -0,01)	NNT=20 (13; 100)	TAK
		3. stopnia		0 (0,0)	5 (2,1)	239	<i>Peto</i> OR=0,12 (0,02; 0,73)	-0,02 (-0,04; -0,001)	NNT=50 (25; 1 000)	TAK	
		4. stopnia		0 (0,0)	0 (0,0)	239	<i>Peto</i> OR=Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE	
<i>coBRIM</i> (EMA 2015)	Rumień	Ogółem	7,3 (0,5; 16,5)	21 (8,3)	254	30 (12,6)	239	0,63 (0,35; 1,13)	-0,04 (-0,10; 0,01)	n/d	NIE
			10,7 (b/d)	24 (9,7)	247	33 (13,4)	246	0,69 (0,40; 1,21)	-0,04 (-0,09; 0,02)	n/d	NIE
<i>coBRIM</i> (EMA 2015)	Rogowacenie mieszkowe	Ogółem	7,3 (0,5; 16,5)	8 (3,1)	254	22 (9,2)	239	0,32 (0,14; 0,74)	-0,06 (-0,10; -0,02)	NNT=17 (10; 50)	TAK
			10,7 (b/d)	8 (3,2)	247	26 (10,6)	246	0,28 (0,13; 0,64)	-0,07 (-0,12; -0,03)	NNT=15 (9; 34)	TAK

GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna

*nie zaobserwowano żadnych wyraźnych tendencji odnoszących się do czasu wystąpienia zdarzeń ≥3. stopnia. Nadwrażliwość na światło ≥3. stopnia w grupie chorych przyjmujących KOB+WEM leczono podstawowymi produktami leczniczymi stosowanymi miejscowo oraz poprzez czasowe przerwanie podawania kobimetynibu i wemurafenibu

6.2.4.13. Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Ból stawów oraz ból mięśni (niezależnie od stopnia nasilenia) występował ze zbliżoną częstością w grupie KOB+WEM oraz w grupie WEM (brak istotnych statystycznie różnic między grupami). Natomiast w przypadku bólu kończyn ogółem odnotowano istotną statystycznie różnicę między grupami na korzyść KOB+WEM.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 39.
Częstość występowania zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS, mediana (zakres) [mies.]	KOB+WEM		WEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS	
			n (%)	N	n (%)	N					
coBRIM (EMA 2015)	Ból stawów	Ogółem	7,3 (0,5; 16,5)	83 (32,7)	254	96 (40,2)	239	0,72 (0,50; 1,04)	-0,07 (-0,16; 0,01)	n/d	NIE
			10,7 (b/d)	89 (36,0)	247	99 (40,2)	246	0,84 (0,58; 1,20)	-0,04 (-0,13; 0,04)	n/d	NIE
		≥3.stopnia	10,7 (b/d)	6 (2,4)	247	12 (4,9)	246	0,49 (0,18; 1,31)	-0,02 (-0,06; 0,01)	n/d	NIE
coBRIM (Larkin 2014)		1. stopnia	7,3 (0,5; 16,5)	54 (21,3)	254	239	53 (22,2)	0,95 (0,62; 1,45)	-0,01 (-0,08; 0,06)	n/d	NIE
		2. stopnia		23 (9,1)			31 (13,0)	0,67 (0,38; 1,18)	-0,04 (-0,09; 0,02)	n/d	NIE
		3. stopnia		6 (2,4)			12 (5,0)	0,46 (0,17; 1,24)	-0,03 (-0,06; 0,01)	n/d	NIE
	4. stopnia	0 (0,0)		0 (0,0)			<i>Peto</i> OR=Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE	
coBRIM (EMA 2015)	Ból mięśni	Ogółem	7,3 (0,5; 16,5)	26 (10,2)	254	23 (9,6)	239	1,07 (0,59; 1,93)	0,01 (-0,05; 0,06)	n/d	NIE
			10,7 (b/d)	28 (11,3)	247	30 (12,2)	246	0,92 (0,53; 1,59)	-0,01 (-0,07; 0,05)	n/d	NIE
		≥3.stopnia	7,3 (0,5; 16,5)	1 (0,4)	254	6 (2,5)	239	0,15 (0,02; 1,28)	-0,02 (-0,04; 0,0001)	n/d	NIE
			10,7 (b/d)	1 (0,4)	247	6 (2,4)	246	0,16 (0,02; 1,36)	-0,02 (-0,04; 0,0005)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy		OBS, mediana (zakres) [mies.]	KOB+WEM		WEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
coBRIM (EMA 2015)	Ból kończyn	Ogółem	7,3 (0,5; 16,5)	19 (7,5)	254	32 (13,4)	239	0,52 (0,29; 0,95)	-0,06 (-0,11; -0,01)	17 (10; 100)	TAK
			10,7 (b/d)	24 (9,7)	247	35 (14,2)	246	0,65 (0,37; 1,13)	-0,05 (-0,10; 0,01)	n/d	NIE
		≥3.stopnia	7,3 (0,5; 16,5)	3 (1,2)	254	6 (2,5)	239	0,46 (0,11; 1,88)	-0,01 (-0,04; 0,01)	n/d	NIE
			10,7 (b/d)	3 (1,2)	247	6 (2,4)	246	0,49 (0,12; 1,99)	-0,01 (-0,04; 0,01)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna											

6.2.4.14. Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Nie odnotowano występowania istotnych statystycznie różnic między grupami KOB+WEM oraz WEM dla częstości występowania krwimoczu.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 40.
Częstość występowania zaburzeń nerek i dróg moczowych

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy		OBS, mediana (zakres) [mies.]	KOB+WEM		WEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N			
<i>coBRIM</i> (ChPL Cotellic®)	Krwiomocz	Ogółem	14,2 (0,5; 24,8)	5 (2,0)	254	2 (0,8)	239	2,38 (0,46; 12,38)	0,01 (-0,01; 0,03)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna										

6.2.4.15. Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

W badaniu *coBRIM* nie wykazano występowania istotnych statystycznie różnic między grupami KOB+WEM oraz WEM dla częstości występowania zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania o 5. stopniu nasilenia. Nie odnotowano także znamienych statystycznie różnic (niezależnie od stopnia nasilenia) w przypadku gorączki, astenii, zmęczenia i zgonu.

Dane szczegółowe przedstawiono poniżej.

Tabela 41.
Częstość występowania zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy		OBS, mediana (zakres) [mies.]	KOB+WEM		WEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N			
<i>coBRIM</i> (Larkin 2014)	Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ogółem	5. stopnia	7,3 (0,5; 16,5)	2 (0,8)	256	1 (0,4)	237	1,86 (0,17; 20,63)	0,004 (-0,01; 0,02)	NIE
<i>coBRIM</i> (EMA 2015)			10,7 (b/d)	1 (0,4)	247	0 (0,0)	246	<i>Peto</i> OR=7,36 (0,15; 370,88)	0,00 (-0,01; 0,02)	NIE
<i>coBRIM</i> (EMA 2015)		Ogółem	7,3 (0,5; 16,5)	82 (32,3)	254	74 (31,0)	239	1,06 (0,73; 1,55)	0,01 (-0,07; 0,10)	NIE
			10,7 (b/d)	85 (34,4)	247	80 (32,5)	246	1,09 (0,75; 1,58)	0,02 (-0,06; 0,10)	NIE
<i>coBRIM</i> (Larkin 2014)	Zmęczenie	1. stopnia	7,3 (0,5; 16,5)	48 (18,9)	256	42 (17,6)	239	1,09 (0,69; 1,73)	0,01 (-0,05; 0,08)	NIE
		2. stopnia		24 (9,4)	256	24 (10,0)	239	0,93 (0,52; 1,70)	-0,01 (-0,06; 0,05)	NIE
		3. stopnia		9 (3,5)	256	7 (2,9)	239	1,22 (0,45; 3,32)	0,01 (-0,03; 0,04)	NIE
		4. stopnia		0 (0,0)	256	0 (0,0)	239	<i>Peto</i> OR=Nieosiągalne do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
		5. stopnia		1 (0,4)	256	1 (0,4)	237	0,93 (0,06; 14,88)	-0,0003 (-0,01; 0,01)	NIE
<i>coBRIM</i> (EMA 2015)		≥3. stopnia	10,7 (b/d)	10 (4,0)	247	7 (2,8)	246	1,44 (0,54; 3,85)	0,01 (-0,02; 0,04)	NIE
<i>coBRIM</i> (EMA 2015)		5. stopnia	10,7 (b/d)	0 (0,0)	247	0 (0,0)	246	Nieosiągalne do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
<i>coBRIM</i> (EMA 2015)	Gorączka	Ogółem	7,3 (0,5; 16,5)	66 (26,0)	254	53 (22,2)	239	1,23 (0,81; 1,86)	0,04 (-0,04; 0,11)	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy		OBS, mediana (zakres) [mies.]	KOB+WEM		WEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N			
			10,7 (b/d)	69 (27,9)	247	56 (22,8)	246	1,32 (0,88; 1,98)	0,05 (-0,02; 0,13)	NIE
coBRIM (Larkin 2014)		1. stopnia	7,3 (0,5; 16,5)	49 (19,3)	254	43 (18,0)	239	1,09 (0,69; 1,72)	0,01 (-0,06; 0,08)	NIE
		2. stopnia		13 (5,1)	254	10 (4,2)	239	1,24 (0,53; 2,87)	0,01 (-0,03; 0,05)	NIE
		3. stopnia		4 (1,6)	254	0 (0,0)	239	<i>Peto</i> OR=7,05 (0,99; 50,39)	0,02 (-0,001; 0,03)	NIE
		4. stopnia		0 (0,0)	254	0 (0,0)	239	<i>Peto</i> OR=Nieosiągalne do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
coBRIM (EMA 2015)	Astenia	Ogółem	7,3 (0,5; 16,5)	44 (17,3)	254	33 (13,8)	239	1,31 (0,80; 2,14)	0,04 (-0,03; 0,10)	NIE
			10,7 (b/d)	43 (17,4)	247	40 (16,3)	246	1,09 (0,68; 1,74)	0,01 (-0,05; 0,08)	NIE
		≥3. stopnia	7,3 (0,5; 16,5)	5 (2,0)	254	3 (1,3)	239	1,58 (0,37; 6,68)	0,01 (-0,02; 0,03)	NIE
			10,7 (b/d)	5 (2,0)	247	3 (1,2)	246	1,67 (0,40; 7,08)	0,01 (-0,01; 0,03)	NIE
coBRIM (Larkin 2014)		5. stopnia	7,3 (0,5; 16,5)	1 (0,4)	256	0 (0,0)	237	<i>Peto</i> OR=6,86 (0,14; 346,76)	0,004 (-0,01; 0,01)	NIE
coBRIM (EMA 2015)		5. stopnia	10,7 (b/d)	0 (0,0)	247	0 (0,0)	246	Nieosiągalne do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
coBRIM (EMA 2015)	Zgon	5. stopnia	7,3 (0,5; 16,5)	1 (0,4)	254	1 (0,0)	239	<i>Peto</i> OR=6,97 (0,14; 351,67)	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
		5. stopnia	10,7 (b/d)	1 (0,4)	247	0 (0,0)	246	<i>Peto</i> OR=7,36 (0,15; 370,88)	0,00 (-0,01; 0,02)	NIE

GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna

6.2.4.16. Badania diagnostyczne

W ramach kategorii badania diagnostyczne podwyższone stężenie bilirubiny we krwi występowało istotnie statystycznie rzadziej w grupie KOB+WEM w porównaniu do grupy WEM. Znamienną statystycznie różnicę na niekorzyść grupy badanej odnotowano w przypadku zwiększonego stężenia kreatyniny we krwi (okres obserwacji 10,7 miesiąca), stężenia fosfatazy zasadowej ogółem (mediana okresu obserwacji 7,3 miesiąca oraz 14,2 miesiąca), zwiększonego stężenia AspAT ogółem (we wszystkich okresach obserwacji), w 3.-4. stopniu nasilenia (okres obserwacji 14,2 miesiąca), o co najmniej 3. stopniu nasilenia (okres obserwacji 7,3 miesiąca i 10,7 miesiąca) oraz 3. stopnia (okres obserwacji 7,3 miesiąca), zwiększonego stężenia ALAT ogółem (okres obserwacji 14,2 miesiąca), 3. stopnia (okres obserwacji 7,3 miesiąca) oraz co najmniej 3. stopnia nasilenia (okres obserwacji 7,3 miesiąca i 10,7 miesiąca), zwiększonego stężenia kinazy kreatynowej (wszystkie analizowane stopnie nasilenia w obu okresach obserwacji) oraz zmniejszenia frakcji wyrzutowej o 2. stopniu nasilenia (okres obserwacji 7,3 miesiąca). Dla pozostałych wyników nie wykazano występowania istotnych statystycznie różnic między grupami.

Częstość występowania istotnego klinicznie zdarzenia tj. wydłużenia odcinka QT była niska i zbliżona w obu grupach. Zwiększenie stężenia kinazy kreatynowej jest rozpoznany zagrożeniem związanym ze stosowaniem inhibitorów MEK. W grupie chorych stosujących KOB+WEM w badaniu *coBRIM* było ono najczęściej występującym zdarzeniem o 4. stopniu nasilenia. Większość przypadków zwiększenia stężenia kinazy kreatynowej miała jednak 1. lub 2. stopień nasilenia i były to zdarzenia, które szybko ustąpiły.

Dane szczegółowe przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 42.
Częstość występowania zaburzeń w wynikach badań diagnostycznych

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy		OBS, mediana (zakres) [mies.]	KOB+WEM		WEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
<i>coBRIM</i> (ChPL Cotellic®)	Podwyższone stężenie bilirubiny we krwi	Ogółem	14,2 (0,5; 24,8)	84 (33,1)	254	103 (43,1)	239	0,65 (0,45; 0,94)	-0,10 (-0,19; -0,01)	NNT=10 (6; 100)	TAK
		3.-4. stopnia		5 (2,0)		2 (0,8)					239
<i>coBRIM</i> (EMA 2015)	Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi	Ogółem	7,3 (0,5; 16,5)	29 (11,4)	254	18 (7,5)	239	1,58 (0,85; 2,93)	0,04 (-0,01; 0,09)	n/d	NIE
			10,7 (b/d)	34 (13,8)		20 (8,1)					246
<i>coBRIM</i> (EMA 2015)	Zwiększone stężenie kinazy kreatynowej	Ogółem	7,3 (0,5; 16,5)	76 (29,9)	254	7 (2,9)	239	14,15 (6,37; 31,44)	0,27 (0,21; 0,33)	NNH=3 (3; 4)	TAK
			10,7 (b/d)	80 (32,4)		7 (2,8)					246
<i>coBRIM</i> (ChPL Cotellic®)		Ogółem	14,2 (0,5; 24,8)	165 (65,0)	254	31 (13,0)	239	12,44 (7,88; 19,65)	0,52 (0,45; 0,59)	NNH=1 (1; 2)	TAK
<i>coBRIM</i> (EMA 2015)		≥3. stopnia	7,3 (0,5; 16,5)	26 (10,2)		0 (0,0)					239
<i>coBRIM</i> (EMA 2015)			3.-4. stopnia	10,7 (b/d)	28 (11,3)	0 (0,0)	246	8,26 (3,86; 17,71)	0,11 (0,07; 0,15)	NNH=9 (6; 14)	TAK
<i>coBRIM</i> (ChPL Cotellic®)		14,2 (0,5; 24,8)		28 (11,0)	1 (0,4)	239	29,49 (3,98; 218,52)	0,11 (0,07; 0,15)	NNH=9 (6; 14)	TAK	
<i>coBRIM</i> (Larkin 2014)		1. stopnia	7,3 (0,5; 16,5)	23 (9,1)	254	6 (2,5)	239	3,87 (1,55; 9,67)	0,07 (0,02; 0,11)	NNH=14 (9; 50)	TAK
		2. stopnia		27 (10,6)		1 (0,4)					239

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy		OBS, mediana (zakres) [mies.]	KOB+WEM		WEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS	
				n (%)	N	n (%)	N					
		3. stopnia		17 (6,7)	254	0 (0,0)	239	<i>Peto</i> OR=7,43 (2,83; 19,55)	0,07 (0,04; 0,10)	NNH=14 (10; 25)	TAK	
		4. stopnia		9 (3,5)	254	0 (0,0)	239	<i>Peto</i> OR=7,19 (1,93; 26,87)	0,04 (0,01; 0,06)	NNH=25 (16; 100)	TAK	
coBRIM (EMA 2015)		Ogółem		7,3 (0,5; 16,5)	60 (23,6)	254	43 (18,0)	239	1,41 (0,91; 2,19)	0,06 (-0,02; 0,13)	n/d	NIE
				10,7 (b/d)	61 (24,7)	247	44 (17,9)	246	1,51 (0,97; 2,33)	0,07 (-0,004; 0,14)	n/d	NIE
coBRIM (ChPL Cotellic®)				14,2 (0,5; 24,8)	168 (66,1)	254	127 (53,1)	239	1,72 (1,20; 2,48)	0,13 (0,04; 0,22)	NNH=7 (4; 25)	TAK
coBRIM (EMA 2015)		≥3. stopnia		7,3 (0,5; 16,5)	29 (11,4)	254	15 (6,3)	239	1,92 (1,00; 3,69)	0,05 (0,002; 0,10)	NNH=20 (10; 500)	TAK
				10,7 (b/d)	28 (11,3)	247	15 (6,1)	246	1,97 (1,02; 3,79)	0,05 (0,003; 0,10)	NNH=20 (10; 333)	TAK
coBRIM (ChPL Cotellic®)		3.-4. stopnia		14,2 (0,5; 24,8)	25 (9,8)	254	14 (5,9)	239	1,75 (0,89; 3,46)	0,04 (-0,01; 0,09)	n/d	NIE
coBRIM (Larkin 2014)			7,3 (0,5; 16,5)	1. stopnia	16 (6,3)	254	17 (7,1)	239	0,88 (0,43; 1,78)	-0,01 (-0,05; 0,04)	n/d	NIE
				2. stopnia	15 (5,9)	254	11 (4,6)	239	1,30 (0,59; 2,89)	0,01 (-0,03; 0,05)	n/d	NIE
				3. stopnia	28 (11,0)	254	14 (5,9)	239	1,99 (1,02; 3,88)	0,05 (0,003; 0,10)	NNH=20 (10; 333)	TAK
				4. stopnia	1 (0,4)	254	1 (0,4)	239	0,94 (0,06; 15,12)	-0,0002 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
coBRIM (EMA 2015)		Ogółem		7,3 (0,5; 16,5)	35 (13,8)	254	19 (7,9)	239	1,85 (1,03; 3,34)	0,06 (0,004; 0,11)	NNH=16 (9; 250)	TAK
				10,7 (b/d)	36 (14,6)	247	22 (8,9)	246	1,74 (0,99; 3,05)	0,06 (-0,0003; 0,11)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS, mediana (zakres) [mies.]	KOB+WEM		WEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<i>coBRIM</i> (ChPL Cotellic®)	≥3. stopnia	14,2 (0,5; 24,8)	175 (68,9)	254	129 (54,0)	239	1,89 (1,31; 2,73)	0,15 (0,06; 0,23)	NNH=6 (4; 16)	TAK
<i>coBRIM</i> (EMA 2015)		7,3 (0,5; 16,5)	11 (4,3)	254	4 (1,7)	239	2,66 (0,84; 8,47)	0,03 (-0,005; 0,06)	n/d	NIE
		10,7 (b/d)	10 (4,0)	247	4 (1,6)	246	2,55 (0,79; 8,25)	0,02 (-0,003; 0,05)	n/d	NIE
<i>coBRIM</i> (ChPL Cotellic®)		3.-4. stopnia	14,2 (0,5; 24,8)	18 (7,1)	254	8 (3,3)	239	2,20 (0,94; 5,16)	0,04 (-0,002; 0,08)	n/d
<i>coBRIM</i> (EMA 2015)	Ogółem	7,3 (0,5; 16,5)	56 (22,0)	254	30 (12,6)	239	1,97 (1,21; 3,20)	0,09 (0,03; 0,16)	NNH=11 (6; 33)	TAK
		10,7 (b/d)	58 (23,5)	247	31 (12,6)	246	2,13 (1,32; 3,43)	0,11 (0,04; 0,18)	NNH=9 (5; 25)	TAK
<i>coBRIM</i> (ChPL Cotellic®)		14,2 (0,5; 24,8)	175 (68,9)	254	101 (42,3)	239	3,03 (2,09; 4,38)	0,27 (0,18; 0,35)	NNH=3 (2; 5)	TAK
<i>coBRIM</i> (EMA 2015)	≥3. stopnia	7,3 (0,5; 16,5)	21 (8,3)	254	5 (2,1)	239	4,22 (1,56; 11,37)	0,06 (0,02; 0,10)	NNH=16 (10; 50)	TAK
		10,7 (b/d)	21 (8,5)	247	5 (2,0)	246	4,48 (1,66; 12,08)	0,06 (0,03; 0,10)	NNH=16 (10; 33)	TAK
<i>coBRIM</i> (ChPL Cotellic®)	3.-4. stopnia	14,2 (0,5; 24,8)	18 (7,1)	254	5 (2,1)	239	3,57 (1,30; 9,77)	0,05 (0,01; 0,09)	NNH=20 (11; 100)	TAK
<i>coBRIM</i> (Larkin 2014)	1. stopnia	7,3 (0,5; 16,5)	17 (6,7)	239	15 (6,3)	239	1,07 (0,52; 2,20)	0,004 (-0,04; 0,05)	n/d	NIE
	2. stopnia		18 (7,1)	239	10 (4,2)	239	1,75 (0,79; 3,86)	0,03 (-0,01; 0,07)	n/d	NIE
	3. stopnia		21 (8,3)	239	4 (1,7)	239	5,30 (1,79; 15,66)	0,07 (0,03; 0,10)	NNH=14 (10; 33)	TAK
	4. stopnia		0 (0,0)	239	1 (0,4)	239	Peto OR=0,13 (0,003; 6,42)	-0,004 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS, mediana (zakres) [mies.]	KOB+WEM		WEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS	
			n (%)	N	n (%)	N					
coBRIM (EMA 2015)	Zwiększona aktywność GGT	Ogółem	7,3 (0,5; 16,5)	44 (17,3)	254	41 (17,2)	239	1,01 (0,63; 1,62)	0,00 (-0,07; 0,07)	n/d	NIE
			10,7 (b/d)	47 (19,0)	247	43 (17,5)	246	1,11 (0,70; 1,75)	0,02 (-0,05; 0,08)	n/d	NIE
coBRIM (ChPL Cotellic®)		14,2 (0,5; 24,8)	152 (59,8)	254	141 (59,0)	239	1,04 (0,72; 1,48)	0,01 (-0,08; 0,10)	n/d	NIE	
coBRIM (EMA 2015)		≥3. stopnia	7,3 (0,5; 16,5)	30 (11,8)	254	25 (10,5)	239	1,15 (0,65; 2,01)	0,01 (-0,04; 0,07)	n/d	NIE
			10,7 (b/d)	32 (13,0)	247	25 (10,2)	246	1,32 (0,75; 2,29)	0,03 (-0,03; 0,08)	n/d	NIE
coBRIM (ChPL Cotellic®)		3.-4. stopnia	14,2 (0,5; 24,8)	48 (18,9)	254	41 (17,2)	239	1,13 (0,71; 1,78)	0,02 (-0,05; 0,09)	n/d	NIE
coBRIM (Larkin 2014)	Wydłużenie odcinka QT	1. stopnia	7,3 (0,5; 16,5)	6 (2,4)	254	8 (3,3)	239	0,70 (0,24; 2,04)	-0,01 (-0,04; 0,02)	n/d	NIE
		2. stopnia		2 (0,8)	254	2 (0,8)	239	0,94 (0,13; 6,73)	-0,0005 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
		3. stopnia		1 (0,4)	254	3 (1,3)	239	0,31 (0,03; 3,01)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
		4. stopnia		0 (0,0)	254	0 (0,0)	239	<i>Peto</i> OR=Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
coBRIM (EMA 2015)	Zwiększenie stężenia lipazy	≥3. stopnia	7,3 (0,5; 16,5)	5 (2,0)	254	2 (0,8)	239	2,38 (0,46; 12,38)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
			10,7 (b/d)	5 (2,0)	247	2 (0,8)	246	2,52 (0,48; 13,12)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
coBRIM (Larkin 2014)		1. stopnia	7,3 (0,5; 16,5)	2 (0,8)	254	0 (0,0)	239	<i>Peto</i> OR=6,99 (0,44; 112,26)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy		OBS, mediana (zakres) [mies.]	KOB+WEM		WEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
	Zmniejszenie frakcji wyrzutowej	2. stopnia		14 (5,5)	254	4 (1,7)	239	3,43 (1,11; 10,56)	0,04 (0,01; 0,07)	NNH=25 (14; 100)	TAK
		3. stopnia		3 (1,2)		3 (1,3)	239	0,94 (0,19; 4,70)	-0,0007 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
		4. stopnia		0 (0,0)	0 (0,0)	239	<i>Peto</i> OR=Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE	
<i>coBRIM</i> (ChPL Cotellic®)	Rabdomioliza ze zwiększeniem stężenia fosfokinazy kreatynowej we krwi	Ogółem	14,2 (0,5; 24,8)	1 (0,4)	254	1 (0,4)	239	0,94 (0,06; 15,12)	-0,0002 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE

GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna

6.3. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa badanej interwencji została wykonana, na podstawie następujących dokumentów:

- ⊗ *Charakterystyka Produktu Leczniczego Cotellic®;*
- ⊗ *FDA 2015;*
- ⊗ *dane z Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków.*

6.3.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL Cotellic®

6.3.1.1. Specjalne ostrzeżenie i środki ostrożności

Przed zastosowaniem produktu leczniczego Cotellic® w skojarzeniu z wemurafenibem, u chorego należy potwierdzić obecność w komórkach czerniaka mutacji V600 genu *BRAF* za pomocą zwalidowanego testu.

Kobimetynib w skojarzeniu z wemurafenibem u chorych, u których stwierdzono progresję w czasie uprzedniego leczenia inhibitorem *BRAF*

Według dostępnych, ograniczonych danych dotyczących stosowania produktu Cotellic® w skojarzeniu z wemurafenibem u chorych, u których stwierdzono progresję w czasie uprzedniego leczenia inhibitorem *BRAF*, skuteczność leczenia skojarzonego będzie mniejsza w tej populacji chorych. Dlatego też należy najpierw rozważyć inne opcje leczenia przed zastosowaniem leczenia skojarzonego u chorych leczonych uprzednio inhibitorem *BRAF*. Nie ustalono sekwencji leczenia po progresji w czasie leczenia inhibitorem *BRAF*.

Kobimetynib w skojarzeniu z wemurafenibem u chorych z przerzutami do mózgu

Nie przeprowadzono badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia skojarzonego produktem Cotellic® i wemurafenibem u chorych na przerzutowego czerniaka (z przerzutami do mózgu) wykazującego mutację V600 genu *BRAF*. Obecnie brak jest danych dotyczących aktywności kobimetynibu w ośrodkowym układzie nerwowym.

Retinopatia surowicza

U chorych leczonych inhibitorami MEK, w tym produktem Cotellic®, obserwowano występowanie retinopatii surowicznej. W większości przypadków zgłaszane zdarzenia obejmowały chorioretinopatię i odwarstwienie siatkówki. Mediana czasu do wystąpienia retinopatii surowicznej wynosiła 1 miesiąc (zakres 0-9 miesięcy). Po przerwaniu leczenia lub zmniejszeniu dawki większość zdarzeń obserwowanych w badaniach klinicznych ustępowało lub ulegało poprawie do 1. stopnia nasilenia (brak objawów).

W czasie każdej wizyty kontrolnej chorych stosujących produkt leczniczy Cotellic® należy oceniać pod kątem nowych objawów dotyczących wzroku lub pogorszenia zaburzeń widzenia. W przypadku wystąpienia nowych objawów lub nasilenia dotychczasowych zaburzeń widzenia, zalecane jest badanie okulistyczne. Jeśli rozpoznana zostanie retinopatia surowicza, należy przerwać leczenie produktem Cotellic® do momentu złagodzenia objawów związanych z upośledzeniem ostrości wzroku do ≤ 1 . stopnia nasilenia. Retinopatię surowiczą można opanować poprzez wstrzymanie leczenia, zmniejszenie dawki lub zakończenie leczenia.

Zaburzenia czynności lewej komory

U chorych przyjmujących produkt leczniczy Cotellic® odnotowano zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory w porównaniu do stanu wyjściowego. Mediana czasu do wystąpienia zaburzeń wynosiła 4 miesiące (1-7 miesięcy). Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Cotellic® należy dokonać pomiaru frakcji wyrzutowej lewej komory w celu ustalenia wartości wyjściowych. Następnie pomiary należy wykonać po pierwszym miesiącu leczenia i przynajmniej co 3 miesiące lub zgodnie ze wskazaniami klinicznymi, aż do zakończenia leczenia. Zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory względem wartości wyjściowej może być opanowane poprzez wstrzymanie leczenia, zmniejszenie dawki lub zakończenie leczenia.

Wszyscy chorzy wznawiający leczenie po redukcji dawki produktu Cotellic® powinni mieć wykonany pomiar frakcji wyrzutowej lewej komory po około 2, 4, 10 i 16 tygodniach, a następnie zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. Chorzy z wartością wyjściową frakcji wyrzutowej lewej komory poniżej dolnej granicy normy przyjętej w ośrodku lub poniżej 50% nie byli przedmiotem badań.

Nieprawidłowe parametry laboratoryjne wątroby

Nieprawidłowości w parametrach laboratoryjnych wątroby mogą wystąpić zarówno w przypadku stosowania produktu Cotellic® w skojarzeniu z wemurafenibem, jak i w przypadku stosowania wemurafenibu w monoterapii. U chorych stosujących produkt Cotellic® w połączeniu z wemurafenibem obserwowano nieprawidłowe parametry laboratoryjne wątroby, w szczególności podwyższenie aktywności ALAT, AspAT i fosfatazy zasadowej. Przed rozpoczęciem leczenia skojarzonego oraz raz w miesiącu podczas terapii lub częściej, w zależności od wskazań klinicznych, należy monitorować wyniki testów laboratoryjnych wątroby.

Nieprawidłowości w parametrach laboratoryjnych wątroby o 3. stopniu nasilenia należy opanować poprzez wstrzymanie leczenia wemurafenibem lub zmniejszenie dawki. Nieprawidłowości w parametrach laboratoryjnych wątroby o 4. stopniu nasilenia należy opanować poprzez wstrzymanie leczenia, zmniejszenie dawki lub zakończenie stosowania zarówno produktu Cotellic®, jak i wemurafenibu.

Biegunka

U chorych przyjmujących produkt leczniczy Cotellic® zgłaszano ciężkie przypadki biegunki o ≥ 3 . stopniu nasilenia. W przypadku wystąpienia biegunki, należy u chorych stosować środki przeciwbiegunkowe i leczenie podtrzymujące. Jeżeli, pomimo leczenia podtrzymującego, u chorego wystąpi biegunka ≥ 3 . stopnia, należy przerwać stosowanie produktu Cotellic® i wemurafenibu, do czasu złagodzenia objawów do ≤ 1 . stopnia. Po ponownym wystąpieniu biegunki o ≥ 3 . stopniu nasilenia, należy zredukować dawkę produktu Cotellic® i wemurafenibu.

Nietolerancja laktozy

Ponieważ produkt leczniczy Cotellic® zawiera laktozę, chorzy u których występuje dziedziczna nietolerancja galaktozy, wrodzony niedobór laktazy lub zespół złego wchłaniania glukozy-galaktozy powinni skonsultować ze swoim lekarzem, czy w ich indywidualnym przypadku korzyść z leczenia przewyższa ryzyko.

Interakcje typu lek-lek: inhibitory CYP3A³⁹

Należy unikać jednoczesnego podawania silnych inhibitorów CYP3A w czasie stosowania produktu Cotellic® oraz należy zachować ostrożność w przypadku stosowania umiarkowanych inhibitorów CYP3A jednocześnie z produktem Cotellic®. Jeżeli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania leku z silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A, bezpieczeństwo chorych powinno być szczególnie monitorowane. W zależności od wskazań klinicznych może zająć potrzeba modyfikacji dawki.

Wydłużenie odstępu QT

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w *ChPL Zelbora*® [3], jeżeli w czasie leczenia odstęp QTc wydłuży się powyżej 500 ms, należy czasowo przerwać leczenie wemurafenibem, wyrównać zaburzenia elektrolitowe (w tym magnezu) i skontrolować sercowe czynniki ryzyka wydłużenia odstępu QT (tj. zastoinowa niewydolność serca, bradyarytmia). Po zmniejszeniu odstępu QTc poniżej 500 ms, należy wznowić leczenie mniejszą dawką produktu.

6.3.1.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych

Bezpieczeństwo produktu leczniczego Cotellic® podawanego w skojarzeniu z wemurafenibem oceniono w badaniu GO28141 u 254 chorych na zaawansowanego czerniaka z mutacją V600 w genie *BRAF*. Mediana czasu do wystąpienia pierwszego zdarzenia niepożądanego ≥ 3 . stopnia nasilenia wynosiła 0,5 miesiąca w grupie chorych przyjmujących KOB+WEM i 0,8 miesiąca w grupie chorych przyjmujących WEM.

Bezpieczeństwo produktu leczniczego Cotellic® przyjmowanego w skojarzeniu z wemurafenibem oceniono również u 129 na zaawansowanego czerniaka z mutacją V600 w genie *BRAF* uczestniczących w badaniu NO25395. Profil bezpieczeństwa w badaniu NO25395 był zgodny z profilem zaobserwowanym w badaniu GO28141. W badaniu GO28141 do najczęstszych działań niepożądanych leku tj. występujących u >20% chorych i obserwowanych częściej w grupie otrzymującej KOB+WEM należały: biegunka, wysypka, nudności, gorączka, nadwrażliwość na światło, podwyższenie wartości ALAT, AspAT, podwyższenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi oraz wymioty. Do najczęstszych

³⁹ang. *cytochrome P450, family 3, subfamily A* – cytochrom należący do grupy P450

działań niepożądanych leku (>20%) obserwowanych częściej w grupie WEM należały natomiast: ból stawów, łysienie i hiperkeratoza. Zmęczenie raportowano z podobną częstością w obu grupach.

Działania niepożądane leku określono na podstawie wyników wielośrodkowego, randomizowanego badania fazy III prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby, z grupą kontrolną przyjmującą placebo, oceniającego bezpieczeństwo i skuteczność produktu Cotellic® w skojarzeniu z wemurafenibem, w porównaniu z wemurafenibem stosowanym w monoterapii u wcześniej nieleczonych chorych na nieresekcyjnego miejscowo zaawansowanego (stopień IIIc) lub przerzutowego czerniaka (stopień IV) wykazującego mutację V600 genu *BRAF*. W tabeli poniżej przedstawiono bardzo częste ($\geq 1/10$), częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt częste ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadkie ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) oraz bardzo rzadkie ($< 1/10\ 000$) działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu leczniczego Cotellic®.

Tabela 43.

Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Cotellic® w skojarzeniu z wemurafenibem

	Interwencja	
	Działania niepożądane	Częstość występowania
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Rak podstawnomórkowy, rak kolczystokomórkowy skóry, rogowiak kolczystokomórkowy	Często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość	Bardzo często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Odwodnienie, hipofosfatemia, hiponatremia, hiperglikemia	Często
Zaburzenia w obrębie oka	Retinopatia surowicza*	Bardzo często
	Nieostre widzenie, zaburzenia widzenia	Często
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie, krwotok	Bardzo często
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Zapalenie płuc	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka, nudności, wymioty	Bardzo często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Fotowrażliwość**, wysypka, wysypka plamkowo-grudkowa, trądzikowe zapalenie skóry, hiperkeratoza	Bardzo często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka	Bardzo często
	Dreszcze	Często

	Interwencja	
	Działania niepożądane	Częstość występowania
Badania diagnostyczne	Zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej we krwi, zwiększenie aktywności ALAT, zwiększenie aktywności AspAT, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi	Bardzo często
	Zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi	Często

*obejmuje przypadki chorioretinopatii i odwarstwienia siatkówki wskazujące na retinopatię surowiczą

**obejmuje przypadki reakcji nadwrażliwości na światło, oparzenia słoneczne, posłoneczne zapalenie skóry, elastozę posłoneczną

6.3.1.3. Opis poszczególnych zdarzeń niepożądanych

Krwotok

Przypadki krwawień były zgłaszane częściej w grupie chorych przyjmujących produkt leczniczy Cotellic® i wemurafenib niż w grupie przyjmującej wemurafenib (zdarzenia niepożądane wszystkich typów i stopni występowały z częstością wynoszącą odpowiednio 10% i 6%). W ramieniu badania, w którym podawano produkt Cotellic® i wemurafenib, w porównaniu do chorych stosujących WEM, obserwowano wyższą częstość występowania zdarzeń takich jak krwotok mózgowy (odpowiednio 1% vs 0%), krwotok z przewodu pokarmowego (3% vs 1%), krwotok z narządów układu rozrodczego (2% vs 1%) i krwiomocz (2% vs 1%). W większości przypadków obserwowano zdarzenia o 1. lub 2. stopniu nasilenia oraz zdarzenia inne niż ciężkie (9% chorych w ramieniu przyjmującym KOB+WEM vs 5% chorych w ramieniu przyjmującym WEM). Zdarzenia o 3.-5. stopniu nasilenia wystąpiły odpowiednio u 1% i 0,4% chorych. Mediana czasu do pierwszego wystąpienia zdarzenia w grupie chorych przyjmujących KOB+WEM wynosiła 2,8 miesiąca (zakres od 0,0 do 12,7 miesiąca).

Nadwrażliwość na światło

Częstość występowania nadwrażliwości na światło była wyższa w grupie chorych przyjmujących KOB+WEM niż w grupie przyjmującej WEM (41% vs 31%). W większości przypadków były to zdarzenia o 1. lub 2. stopniu nasilenia, natomiast zdarzenia ≥ 3 . stopnia wystąpiły u 3% chorych przyjmujących KOB+WEM i nie wystąpiły u chorych przyjmujących WEM.

Nie zaobserwowano żadnych wyraźnych tendencji odnoszących się do czasu wystąpienia zdarzeń o ≥ 3 . stopniu nasilenia. Nadwrażliwość na światło ≥ 3 . stopnia w grupie chorych przyjmujących KOB+WEM leczono podstawowymi produktami leczniczymi stosowanymi miejscowo oraz poprzez czasowe przerwanie podawania KOB+WEM. W przypadku chorych przyjmujących KOB w monoterapii nie zaobserwowano oznak fototoksyczności.

Rak kolczystkomórkowy skóry, rogowiak kolczystkomórkowy i hiperkeratoza

Częstość występowania raka kolczystkomórkowego skóry była niższa w grupie chorych przyjmujących KOB+WEM niż w grupie przyjmującej WEM (zdarzenia wszystkich stopni nasilenia wystąpiły odpowiednio u 3% vs 11%). Częstość występowania rogowiaka kolczystkomórkowego była niższa w grupie chorych przyjmujących KOB+WEM niż w grupie przyjmującej WEM (wszystkie stopnie: 1% vs 8%). Częstość występowania hiperkeratozy była niższa w grupie chorych stosujących KOB+WEM niż w grupie przyjmującej WEM (wszystkie stopnie: 10% vs 29%).

Retinopatia surowicza

W przypadku chorych leczonych produktem Cotellic® obserwowano przypadki występowania retinopatii surowicznej. U chorych zgłaszających nowe lub nasilające się zaburzenia widzenia, zalecane jest badanie okulistyczne. Retinopatię surowiczą można opanować poprzez wstrzymanie leczenia, zmniejszenie dawki lub zaprzestanie leczenia.

Zaburzenia czynności lewej komory

U chorych przyjmujących produkt Cotellic® odnotowano zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory w porównaniu do stanu wyjściowego. Należy dokonać pomiaru frakcji wyrzutowej lewej komory przed rozpoczęciem leczenia w celu ustalenia wartości wyjściowych, następnie po pierwszym miesiącu leczenia i przynajmniej co 3 miesiące lub zgodnie ze wskazaniami klinicznymi, aż do zakończenia leczenia. Zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory względem wartości wyjściowej może być opanowane poprzez wstrzymanie leczenia, zmniejszenie dawki lub zaprzestanie leczenia.

Nieprawidłowe parametry laboratoryjne

U chorych stosujących KOB+WEM obserwowano wyższą częstość występowania nieprawidłowych parametrów laboratoryjnych, w szczególności ALAT (wszystkie stopnie

odpowiednio: 66% vs 53%; 3.-4. stopień: 10% vs 6%), AspAT (wszystkie stopnie: 69% vs 42%; 3.-4. stopień: 7% vs 2%), fosfatazy zasadowej (wszystkie stopnie: 69% vs 54%; 3.-4. stopień: 7% vs 3%) oraz GGT (wszystkie stopnie: 60% vs 59%; 3.-4. stopień: 19% vs 17%). Należy monitorować wyniki testów laboratoryjnych wątroby przed rozpoczęciem leczenia skojarzonego oraz raz w miesiącu w czasie leczenia lub częściej, jeśli istnieją wskazania kliniczne.

Podwyższona wartość kinazy kreatynowej we krwi

W badaniu GO28141 częściej raportowano wzrost kinazy kreatynowej u chorych leczonych KOB+WEM w porównaniu z grupą otrzymującą WEM (wszystkie stopnie: 65% vs 13%; 3.-4. stopień: 11% vs <1%). W każdym z ramion badania obserwowano jeden przypadek rhabdomyolizy z równoczesnym zwiększeniem wartości kinazy kreatynowej we krwi.

6.3.2. Ocena bezpieczeństwa na podstawie dokumentu FDA

W dokumencie odnalezionym na stronie FDA zamieszczono informację, że stosowanie kobimetynibu może być związane z ryzykiem wystąpienia przedstawionych poniżej działań niepożądanych.

Nowotwory złośliwe

Skórne

Zgodnie z wynikami wielośrodkowego, randomizowanego badania oceniającego bezpieczeństwo i skuteczność produktu Cotellic® w skojarzeniu z wemurafenibem częstość występowania raka kolczystokomórkowego skóry lub rogowiaka wynosiła odpowiednio 6% chorych w grupie KOB+WEM vs 20% chorych w grupie WEM, raka podstawnokomórkowego (4,5% vs 2,4%) oraz wtórnych nowotworów złośliwych (0,8% vs 2,4%). Wśród chorych stosujących KOB+WEM mediana czasu do wystąpienia raka kolczystokomórkowego/rogowiaka kolczystokomórkowego wynosiła 4 miesiące (zakres od 2 do 11 miesięcy), raka podstawnokomórkowego 4 miesiące (zakres od 27 dni do 13 miesięcy) a wtórnego czerniaka 9 i 12 miesięcy. Przed rozpoczęciem terapii oraz co 2 miesiące w czasie trwania leczenia należy wykonywać u chorych kontrolę dermatologiczną. W przypadku występowania podejrzanych zmian należy je wyciąć oraz poddać ocenie histopatologicznej. W przypadku

stosowania terapii skojarzonej KOB+WEM kontrolę dermatologiczną należy wykonywać przez 6 miesięcy od zakończenia leczenia.

Inne niż skórne

Z uwagi na mechanizm działania WEM może stymulować wzrost i rozwój nowotworów złośliwych. W badaniu klinicznym nowotwory złośliwe inne niż skórne występowały u 0,8% chorych stosujących KOB+WEM oraz u 1,2% chorych otrzymujących WEM. W przypadku stosowania terapii skojarzonej KOB+WEM należy monitorować chorych pod kątem objawów występowania nowotworów złośliwych.

Krwotok

W czasie stosowania produktu leczniczego Cotellic® u chorych mogą występować krwotoki, w tym rozległe krwotoki definiowane jako objawowe krwawienie w miejscach lub narządach o znaczeniu krytycznym. W badaniu klinicznym częstość występowania krwotoków o 3.-4. stopniu nasilenia wynosiła 1,2% u chorych stosujących KOB+WEM oraz 0,8% u chorych stosujących WEM. Krwotoki ogółem (wszystkie stopnie nasilenia) wystąpiły u 13% chorych stosujących KOB+WEM oraz u 7% chorych stosujących WEM. Krwotok mózgowy odnotowano u 0,8% chorych stosujących KOB+WEM, natomiast w grupie stosującej WEM zdarzenie to nie wystąpiło. W przypadku chorych stosujących KOB+WEM w porównaniu do grupy stosującej WEM częściej występował krwotok w obrębie żołądka i jelit (odpowiednio 3,6% i 1,2% chorych), krwotok w układzie rozrodczym (2,0% i 0,4%) oraz krwimocz (2,4% i 0,8%). Należy wstrzymać stosowanie produktu Cotellic® u chorych, u których wystąpi krwotok o 3. stopniu nasilenia (w przypadku zmniejszenia stopnia nasilenia do 0. lub 1. w czasie 4 tygodni można wznowić stosowanie leczenia przy obniżonej dawce leku). Należy zakończyć stosowanie produktu Cotellic® u chorych, u których wystąpi krwotok o 4. stopniu nasilenia lub krwotok o 3. stopniu nasilenia, który nie ulega zmniejszeniu.

Kardiomiopatia

W czasie stosowania produktu leczniczego Cotellic® u chorych może wystąpić kardiomiopatia, definiowana jako objawowe lub bezobjawowe obniżenie frakcji wyrzutowej lewej komory. Bezpieczeństwo produktu leczniczego Cotellic® nie zostało określone u chorych, u których w chwili rozpoczęcia leczenia frakcja wyrzutowa lewej komory jest poniżej dolnej granicy normy lub poniżej wartości 50%. W badaniu klinicznym obniżenie frakcji wyrzutowej lewej komory o

2. lub 3. stopniu nasilenia odnotowano w przypadku 26% chorych stosujących KOB+WEM oraz u 19% chorych otrzymujących WEM. Mediana czasu do pierwszego wystąpienia zdarzenia wynosiła 4 miesiące (zakres od 23 dni do 13 miesięcy). Wśród chorych, u których odnotowano obniżenie frakcji wyrzutowej u 22% zastosowano czasowe przerwanie leczenia i/lub obniżenie dawki, a u 14% całkowite przerwanie leczenia. U 62% chorych stosujących produkt leczniczy Cotellic® obserwowano przywrócenie objętości frakcji wyrzutowej ponad dolną granicę normy lub do 10% wartości początkowej (mediana czasu do wystąpienia poprawy wynosiła 3 miesiące). Przed rozpoczęciem leczenia, 1 miesiąc po rozpoczęciu terapii oraz następnie co 3 miesiące aż do zakończenia terapii należy ocenić u chorych objętość frakcji wyrzutowej lewej komory. U chorych ponownie rozpoczynających terapię po czasowym przerwaniu leczenia lub obniżeniu dawki leku, monitorowanie frakcji wyrzutowej należy prowadzić co 2, 4, 10 i 16 tygodni, a następnie według wskazań klinicznych.

Reakcje skórne o ciężkim nasileniu

W przypadku chorych leczonych produktem Cotellic® obserwowano przypadki wystąpienia wysypki o ciężkim nasileniu oraz innych reakcji skórnych. W badaniu klinicznym wysypka o 3.-4. stopniu nasilenia wystąpiła u 16% chorych w grupie KOB+WEM oraz u 17% chorych w grupie WEM. Wysypkę wymagającą hospitalizacji odnotowano u 3,2% chorych stosujących KOB+WEM oraz u 2,0% chorych w grupie WEM. W przypadku chorych leczonych produktem Cotellic® mediana czasu do wystąpienia wysypki o 3.-4. stopniu nasilenia wynosiła 11 dni (zakres od 3 dni do 2,8 miesiąca). U większości chorych (95%), u których odnotowano wysypkę o 3.-4. stopniu nasilenia ustąpiła ona całkowicie (mediana czasu do ustąpienia zdarzenia wynosiła 21 dni).

Retinopatia surowicza oraz zamknięcie naczyń siatkówki

U chorych leczonych produktem Cotellic® może dojść do wystąpienia zdarzeń niepożądanych w obrębie oka, w tym retinopatii surowicznej. W badaniu klinicznym objawową lub bezobjawową retinopatię surowiczną odnotowano u 26% chorych w grupie KOB+WEM. W większości przypadków u chorych odnotowywano chorioretinopatię (13%) lub odwarstwienie siatkówki (12%). Czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia z kategorii retinopatii surowicznej mieścił się w zakresie od 2 dni do 9 miesięcy, a czas trwania retinopatii surowicznej wynosił od 1 dnia do 15 miesięcy. Zamknięcie naczyń siatkówki odnotowano w przypadku 1 chorego w każdej z grup uczestniczących w badaniu. U chorych stosujących produkt Cotellic® należy regularnie wykonywać badanie okulistyczne, zwłaszcza w przypadku zgłaszania przez chorego

pojawienia się owych objawów lub pogorszenia ostrości widzenia. W przypadku rozpoznania retinopatii surowiczej należy u chorych przerwać stosowanie produktu Cotellic® do czasu ustąpienia objawów.

Hepatotoksyczność

W czasie stosowania produktu Cotellic® może dojść do rozwoju hepatotoksyczności. W badaniu klinicznym w grupie KOB+WEM oraz WEM odnotowano zaburzenia wyników badań laboratoryjnych o następującej częstości występowania: ALAT odpowiednio 11% vs 6%, AspAT 7% i 2,1%, bilirubina całkowita 1,6% i 1,2% oraz fosfataza zasadowa 7% vs 3,3% chorych. U 1 chorego w grupie KOB+WEM odnotowano wzrost ALAT >3x GGN i bilirubiny >2x GGN przy braku istotnego wzrostu stężenia fosfatazy (zdarzenie nie wystąpiło w grupie WEM). Przed rozpoczęciem stosowania produktu Cotellic® oraz co miesiąc w czasie trwania leczenia należy u chorych monitorować wyniki badań laboratoryjnych czynności wątroby. W przypadku wystąpienia zdarzeń o 3.-4. stopniu nasilenia należy zastosować czasowe odstawienie leku, redukcję dawki lub całkowite przerwanie leczenia.

Rabdomioliza

W czasie stosowania produktu Cotellic® może dojść do wystąpienia rabdomiolizy. W badaniu klinicznym wzrost stężenia kinazy kreatynowej o 3.-4. stopniu nasilenia (w tym bezobjawowy) odnotowano u 12% chorych w grupie KOB+WEM oraz u 0,4% chorych w grupie WEM. Mediana czasu do wystąpienia pierwszego zdarzenia wynosiła 16 dni (zakres od 12 dni do 11 miesięcy), a mediana czasu do ustąpienia zdarzenia wynosiła w grupie KOB+WEM 15 dni (zakres od 9 dni do 11 miesięcy). W przypadku 3,6% chorych w grupie KOB+WEM oraz 0,4% chorych w grupie WEM odnotowano zwieszenie stężenia kinazy kreatynowej o ponad 10 razy względem wartości początkowej przy jednoczesnym zwiększeniu stężenia kreatyniny o co najmniej 1,5 x względem wartości początkowej. Przed rozpoczęciem leczenia produktem Cotellic®, w czasie trwania leczenia oraz według wskazań klinicznych należy monitorować u chorych stężenie kinazy kreatynowej oraz kreatyniny. W przypadku wzrostu stężenia kinazy kreatynowej należy monitorować chorych pod kątem wystąpienia objawów rabdomiolizy. W zależności od stopnia nasilenia objawów w przypadku nieprawidłowego stężenia fosfatazy należy przerwać lub całkowicie zakończyć stosowanie produktu Cotellic®.

Nadwrażliwość na światło o ciężkim stopniu nasilenia

U chorych leczonych produktem Cotellic® obserwowano przypadki nadwrażliwości na światło (w tym o ciężkim stopniu nasilenia). W badaniu klinicznym nadwrażliwość na światło wystąpiła u 47% chorych w grupie KOB+WEM, w tym o 1.-2. stopniu nasilenia u 43% chorych, a u pozostałych 4% chorych o 3. stopniu nasilenia. Mediana czasu do wystąpienia pierwszego zdarzenia wynosiła 2 miesiące (zakres od 1 dnia do 14 miesięcy), a czas trwania zdarzenia wynosił 3 miesiące (mediana). W grupie KOB+WEM wśród chorych, u których wystąpiła nadwrażliwość na światło w przypadku 63% zdarzenie ustąpiło. W czasie trwania leczenia należy zalecić chorym unikanie ekspozycji na światło, noszenie ubrań zabezpieczających, stosowanie kremów o szerokim spektrum filtrów UVA-UVB oraz balsamów do ust z filtrem SPF co najmniej 30. W przypadku wystąpienia zdarzeń o co najmniej 2. stopniu nasilenia należy zastosować modyfikacje dawki.

Toksyczne działania na zarodek i płód

Z uwagi na mechanizm działania oraz zgodnie z wynikami badań przeprowadzonych u zwierząt produkt Cotellic® może wywoływać ciężkie uszkodzenie płodu u kobiet w ciąży. W czasie stosowania produktu Cotellic® oraz do 2 tygodni od zakończenia leczenia należy stosować skuteczną formę antykoncepcji.

Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych

Bezpieczeństwo produktu leczniczego Cotellic® oceniano na podstawie randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania przeprowadzonego u uprzednio nieleczonych chorych na nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka z mutacją V600 w genie *BRAF*. W badaniu tym wśród chorych stosujących KOB zdarzenia niepożądane wymagające całkowitego zakończenia leczenia wystąpiły u 15% chorych, w tym najczęściej było to zwiększenie wartości AspAT u 2,4%, zwiększenie GGT u 1,6%, zwiększenie ALAT u 1,6% a także wysypka u 1,6% chorych, gorączka u 1,2% oraz odwarstwienie siatkówki u 2% chorych. U 55% chorych wystąpiły zdarzenia wymagające jedynie przerwania leczenia lub zmniejszenia dawki m.in. wysypka u 11%, biegunka u 9%, chorioretinopatia u 7%, gorączka u 6%, wymioty u 6%, nudności u 5% oraz zwiększenie stężenia kinazy kreatynowej u 4,9% chorych. Ogólnie u chorych stosujących KOB najczęściej odnotowywano występowanie biegunki, nadwrażliwości na światło, nudności, gorączki i wymiotów.

6.3.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy *ADRReports*

W bazie *ADRReports* odnotowano liczby przypadków zdarzeń niepożądanych wskazane w poniższej tabeli. Dane te zbierano do marca 2016. Jak podano na stronie internetowej bazy zamieszczone informacje dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych, tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być konieczne związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek, w związku z tym, zgodnie z przyjętym założeniem, dalej nazywane będą zdarzeniami niepożądanymi.

Tabela 44.

Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych kobimetynibem

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	9
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	6
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	8
Zaburzenia układu immunologicznego	2
Zaburzenia endokrynologiczne	0
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	4
Zaburzenia psychiczne	2
Zaburzenia układu nerwowego	13
Zaburzenia w obrębie oka	15
Zaburzenia ucha i błędnika	0
Zaburzenia serca	10
Zaburzenia naczyńiowe	3
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	8
Zaburzenia żołądka i jelit	25
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	7
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	24
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	7
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	6
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	0
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	0
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	0
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	24
Badania diagnostyczne	17

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	3
Uwarunkowania społeczne	0
Procedury medyczne i chirurgiczne	0

Najczęściej występującymi przypadkami były zdarzenia z kategorii zaburzeń żołądka i jelit, zaburzeń skóry i tkanki podskórnej oraz zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania.

7. Ograniczenia

Biorąc pod uwagę wszystkie posiadane informacje, autorzy wskazują następujące ograniczenia analizy:

- ⊗ w ramach przeglądu nie odnaleziono opracowań wtórnych tj. przeglądów systematycznych z metaanalizami lub bez nich dla ocenianej interwencji w analizowanej populacji chorych;
- ⊗ nie odnaleziono także badań obserwacyjnych w populacji docelowej przez co niemożliwa była ocena skuteczności praktycznej, jednak analiza została uzupełniona o dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa;
- ⊗ część danych z badania *coBRIM* została odczytana z wykresu, w związku z czym wiąże się z nimi pewno ryzyko niepewności;
- ⊗ ograniczenie metodyki badania *coBRIM*: brak opisu metody zaślepienia;
- ⊗ sposób prezentacji części wyników dotyczących zmiennych ciągłych dla KOB+WEM – brak wartości SD (lub liczby chorych) umożliwiających wykonanie obliczeń bez ryzyka niepewności;
- ⊗ część wyników które nie zostały opublikowane w ramach pełnotekstowej publikacji na dzień złożenia wniosku, przedstawiono na podstawie danych z abstraktów konferencyjnych, publikacji *EMA 2015* lub *danych otrzymanych od Zamawiającego*;
- ⊗ ze względu na fakt, że kobimetynib jest lekiem nowym, dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa nie są jeszcze pełne – okresowy raport o bezpieczeństwie (PSUR, ang. *Periodic Safety Update Report*) nie został opublikowany na dzień złożenia wniosku.

8. Podsumowanie i wnioski końcowe

Na podstawie *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* oraz w oparciu o opinie ekspertów klinicznych uczestniczących w badaniu ankietowym, uznano, iż w populacji docelowej wemurafenib stosowany w monoterapii jest najlepiej odzwierciedlającym aktualną praktykę kliniczną komparatorem dla leku Cotellic® (kobimetynib) stosowanego w skojarzeniu z wemurafenibem. W ramach analizy klinicznej oceniono skuteczność i bezpieczeństwo kobimetynibu w skojarzeniu z wemurafenibem w porównaniu z wemurafenibem stosowanym w monoterapii. Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie ocenianej interwencji w praktyce klinicznej.

KOB+WEM vs WEM

Ocena skuteczności

W ramach oceny skuteczności wykazano, że terapia skojarzona jest skuteczniejsza niż stosowanie wemurafenibu w monoterapii. Istotną statystycznie różnicę między grupami, na korzyść grupy KOB+WEM, odnotowano dla średniej zmiany wyniku kwestionariusza EORTC QLQ-C30 w przypadku funkcjonowania fizycznego, emocjonalnego i społecznego oraz zmęczenia, bólu, bezsenności i zaparć. Ponadto w odniesieniu do funkcjonowania emocjonalnego, bólu, bezsenności i zaparć różnice między grupami są także istotne klinicznie. Dla pozostałych ocenianych domen kwestionariusza EORTC QLQ-C30 różnice między grupami nie są istotne statystycznie. W grupie KOB+WEM wykazano istotną klinicznie poprawę wyniku kwestionariusza EORTC QLQ-C30 względem wartości początkowej dla bezsenności. Częstość występowania istotnej klinicznie poprawy wyniku kwestionariusza EORTC QLQ-C30 względem wartości początkowych jest większa w grupie chorych stosujących KOB+WEM w porównaniu do grupy otrzymującej WEM. W przypadku funkcjonowania społecznego oraz bezsenności odnotowano istotną statystycznie różnicę między grupami na korzyść KOB+WEM.

Zgony ogółem występowały istotnie statystycznie rzadziej u chorych w grupie KOB+WEM w porównaniu do grupy stosującej WEM w monoterapii. Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosiła zależnie od okresu obserwacji 15 i 9. W badaniu *coBRIM* w grupie KOB+WEM dla estymacji czasu dla daty odcięcia 9 maja 2014 i 16 stycznia 2015 roku w grupie KOB+WEM wykazano istotne statycznie oraz istotne klinicznie wydłużenie OS w porównaniu

do grupy otrzymującej WEM. W grupie KOB+WEM odnotowano zmniejszenie ryzyka zgonu o 35% (12 miesięcy) i [REDACTED]

[REDACTED] Dla wszystkich ocenianych okresów obserwacji prawdopodobieństwo przeżycia ogółem było statystycznie wyższe w grupie KOB+WEM (dla oceny w 12 [REDACTED] wartość NNT nie przekroczyła 10).

W przypadku PFS dla analizy z datą odcięcia danych 9 maja 2014 roku i 16 stycznia 2015 roku (dane estymowane) odnotowano istotną klinicznie i statystycznie różnicę między grupami na korzyść grupy KOB+WEM, a zmniejszenie ryzyka progresji choroby lub zgonu dla podanych czasów estymacji w grupie KOB+WEM wynosiło odpowiednio 49% i 42%. Należy zauważyć, że dla analizy z datą odcięcia 16 stycznia 2015 roku w przypadku wyniku ogółem oraz podgrupy kobiet, chorych o rasie białej, chorych <65 r.ż., mieszkańców Australii, Nowej Zelandii lub Izraela, chorych, u których stan sprawności wynosił 0, chorych, u których stężenie LDH wynosiło <GGN, chorych stosujących terapię adjuwantową, chorych, u których występował nieresekcyjny (IIIc) lub przerzutowy (M1a lub M1b) czerniak oraz chorych, u których występowała mutacja V600K oraz u chorych, u których nie leczono przerzutów do mózgu, PFS w grupie KOB+WEM przekracza rok. Progresja choroby lub zgon w przypadku oceny ogółem (ocena badacza oraz ocena niezależnego ośrodka) i zdecydowanej większości analizowanych podgrup występowały istotnie statystycznie rzadziej u chorych w grupie KOB+WEM względem chorych w grupie WEM, a niskie wartości NNT tj. nie przekraczające 10, oznaczają dużą siłę interwencji.

ORR w ocenie badacza zarówno dla okresu obserwacji wynoszącego 7,3 miesiąca jak i dla okresu 14,2 miesiąca jest istotnie statystycznie wyższy u chorych stosujących KOB+WEM w porównaniu do chorych otrzymujących WEM (wartość NNT wynosiła 5). Istotną statystycznie przewagę grupy badanej wykazano także dla częstości występowania CR (tylko dla okresu obserwacji wynoszącego 7,3 miesiąca), PR oraz SD. ORR w ocenie niezależnego ośrodka w okresie obserwacji wynoszącym 7,3 miesiąca odnotowano istotnie statystycznie częściej w grupie KOB+WEM w porównaniu z grupą WEM, a wartość NNT wynosząca 7 świadczy o dużej sile interwencji. W przypadku oceny czasu trwania odpowiedzi na leczenie, dłuższą medianę odnotowano w grupie KOB+WEM w porównaniu do grupy WEM (odpowiednio około 13 i 9 miesięcy).

Ocena bezpieczeństwa

W grupie KOB+WEM istotnie statystycznie rzadziej niż w grupie kontrolnej odnotowano występowanie takich działań niepożądanych jak: rak kolczystokomórkowy skóry, rogowiak kolczystokomórkowy i hiperkeratoza. Częściej w grupie KOB+WEM występowały natomiast odwodnienie (ogółem oraz w 3.-4. stopniu nasilenia), hipofosfatemia (ogółem oraz w 3.-4. stopniu nasilenia), hiponatremia (ogółem), chorioretinopatia (ogółem), niewyraźne widzenie (ogółem), odwarstwienie siatkówki (ogółem oraz w 3.-4. stopniu nasilenia), upośledzenie widzenia (ogółem), nadciśnienie (ogółem), biegunka (ogółem oraz w 3.-4. stopniu nasilenia), nudności (ogółem), nudności (ogółem), wymioty (ogółem), nadwrażliwość na światło (ogółem oraz w 3.-4. stopniu nasilenia), gorączka (w 3.-4. stopniu nasilenia), zwiększone stężenie kinazy kreatynowej (ogółem oraz w 3.-4. stopniu nasilenia), zwiększone stężenie ALAT (w 3.-4. stopniu nasilenia), zwiększone stężenie AspAT (ogółem oraz w 3.-4. stopniu nasilenia), zwiększone stężenie fosfatazy zasadowej (ogółem) i zmniejszenie frakcji wyrzutowej (ogółem).

Wśród ciężkich zdarzeń niepożądanych jedynie zdarzenia ogółem (dłuższy okres obserwacji) i odwodnienie (oba okresy obserwacji) występowały znamienne statystycznie częściej u chorych w grupie KOB+WEM. Dla pozostałych ciężkich zdarzeń nie odnotowano znamienych statystycznie różnic między grupami. Wśród zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania w badaniu *coBRIM* istotnie statystycznie rzadziej u chorych w grupie KOB+WEM występowały pierwotny nowotwór złośliwy skóry (oba okresy obserwacji) i pierwotny nowotwór złośliwy inny niż skórny (krótszy okres obserwacji). Znamienne statystycznie częściej w porównaniu do grupy kontrolnej występowały zaś: retinopatia surowicza, nadwrażliwość na światło o co najmniej 3. stopniu nasilenia, zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory serca o co najmniej 2. stopniu nasilenia, zwiększone parametry laboratoryjne wątroby o co najmniej 3. stopniu nasilenia (tylko przy dłuższym okresie obserwacji) i zwiększenie stężenia fosfokinazy kreatynowej we krwi o co najmniej 3. stopniu nasilenia.

Istotnych statystycznie różnic między grupami nie odnotowano w przypadku następujących kategorii zdarzeń: zaburzenia krwi i układu chłonnego, zaburzenia układu nerwowego, zaburzenia serca, zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia i zaburzenia nerek i dróg moczowych oraz zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania. Częstość występowania istotnego klinicznie zdarzenia tj. wydłużenia odcinka QT była niska i porównywalna w obu grupach.

Znamienną statystycznie przewagę grupy badanej wykazano m.in. dla częstości występowania raka kolczystokomórkowego skóry ogółem (wszystkie dostępne okresy obserwacji) i rogowiaka kolczystokomórkowego ogółem (mediana okresu obserwacji 14,2 miesiąca), hiperkeratozy, a także dla łysienia. Podwyższone stężenie bilirubiny we krwi występowało istotnie statystycznie rzadziej w grupie KOB+WEM w porównaniu do grupy WEM.

Istotną statystycznie różnicę na niekorzyść grupy KOB+WEM wykazano m.in. w przypadku częstości występowania centralnej retinopatii surowiczej ogółem, chorioretinopatii ogółem, niewyraźnego widzenia ogółem, odwarstwienia siatkówki ogółem oraz odwarstwienia nabłonka barwnikowego siatkówki ogółem. Należy jednak zauważyć, że inhibitory MEK są związane z występowaniem zaburzeń oka należących do kategorii CRS, a większość przypadków CRS odnotowanych w badaniu *coBRIM* była klinicznie bezobjawowa lub powodowała umiarkowane obniżenie ostrości widzenia. CRS oraz nadwrażliwość na światło w większości przypadków ustąpiły bez konieczności zastosowania leczenia, po zmniejszeniu dawki KOB lub po czasowym przerwaniu podawania kobimetynibu i wemurafenibu.

Istotnie statystycznie częściej w grupie KOB+WEM w porównaniu do grupy kontrolnej występowały także biegunka o 1. i 3. oraz o co najmniej 3. stopniu nasilenia, nudności ogółem oraz o 1. stopniu nasilenia oraz wymioty ogółem oraz o 1. stopniu nasilenia. Znamienną statystycznie różnicę na niekorzyść grupy badanej odnotowano w przypadku zwiększonego stężenia kreatyniny we krwi (okres obserwacji 10,7 miesiąca), stężenia fosfatazy zasadowej ogółem (mediana okresu obserwacji 7,3 miesiąca oraz 14,2 miesiąca), zwiększonego stężenia AspAT ogółem (we wszystkich okresach obserwacji), w 3.-4. stopniu nasilenia (okres obserwacji 14,2 miesiąca), o co najmniej 3. stopniu nasilenia (okres obserwacji 7,3 miesiąca i 10,7 miesiąca) oraz 3. stopnia (okres obserwacji 7,3 miesiąca), zwiększonego stężenia ALAT ogółem (okres obserwacji 14,2 miesiąca), 3. stopnia (okres obserwacji 7,3 miesiąca) oraz co najmniej 3. stopnia nasilenia (okres obserwacji 7,3 miesiąca i 10,7 miesiąca), zwiększonego stężenia kinazy kreatynowej (wszystkie analizowane stopnie nasilenia w obu okresach obserwacji) oraz zmniejszenia frakcji wyrzutowej o 2. stopniu nasilenia (okres obserwacji 7,3 miesiąca). Zwiększenie stężenia kinazy kreatynowej jest rozpoznany zagrożeniem związanym ze stosowaniem inhibitorów MEK. W badaniu *coBRIM* większość przypadków zwiększenia stężenia kinazy kreatynowej miała jednak 1. lub 2. stopień nasilenia i były to zdarzenia, które szybko ustąpiły.

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

W dokumentach odnalezionych podczas dodatkowej oceny bezpieczeństwa wskazano na związek terapii skojarzonej KOB+WEM z większym ryzykiem wystąpienia: biegunki, wysypki, nudności, gorączki, nadwrażliwości na światło, podwyższenia wartości ALAT i AspAT, podwyższenia aktywności kinazy kreatynowej, wymiotów, krwotoku, raka kolczystkomórkowego skóry, rogowiaka kolczystkomórkowego i hiperkeratozy, retinopatii surowiczej a także zaburzeń czynności lewej komory. Należy jednak wspomnieć, że u chorych uczestniczących w badaniu klinicznym dla produktu leczniczego Cotellic® wymienione zdarzenia występowały zarówno w grupie KOB+WEM, jak i u chorych stosujących WEM w monoterapii. Co więcej, w większości przypadków występowały zaburzenia o 1. lub 2. stopniu nasilenia i zdarzenia te ustąpiły po krótkotrwałym przerwaniu leczenia lub zmniejszeniu dawki leków. W związku z powyższym profil bezpieczeństwa terapii skojarzonej należy uznać za porównywalny do profilu bezpieczeństwa wemurafenibu stosowanego w monoterapii.

Wnioski

Analiza skuteczności KOB+WEM względem WEM stosowanego w ramach monoterapii wykazała znamienne przewagę terapii skojarzonej dla kluczowych efektów zdrowotnych tj. czasu przeżycia całkowitego i czasu przeżycia wolnego od progresji choroby.

Analiza profilu bezpieczeństwa KOB+WEM wykazała, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych w porównaniu z komparatorem jest porównywalna. Mając na uwadze korzyści płynące z zastosowania KOB+WEM i jednocześnie uwzględniając obszary ryzyka związane z jego zastosowaniem, można wnioskować, że profil bezpieczeństwa kobimetynibu stosowanego w skojarzeniu z wemurafenibem jest akceptowalny.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie terapii skojarzonej KOB+WEM w praktyce klinicznej i należy ją uznać za najskuteczniejszą metodę dostępną obecnie w leczeniu uprzednio nieleczonych dorosłych chorych na nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka wykazującego mutację V600 genu *BRAF*.

9. Dyskusja

Zgodnie z wnioskowaniem przeprowadzonym w rozdziale 5, uznano, iż w populacji docelowej wemurafenib stosowany w monoterapii jest najlepiej odzwierciedlającym aktualną praktykę kliniczną komparatorem, dla leku Cotellic® (kobimetynib) stosowanego w skojarzeniu z wemurafenibem. [REDACTED]

[REDACTED] Dlatego też obecnie kobimetynib w skojarzeniu z wemurafenibem mógłby zastąpić przede wszystkim terapię wemurafenibem (finansowaną u chorych uprzednio nieleczonych).

W związku z powyższym w ramach analizy klinicznej oceniono skuteczność i bezpieczeństwo kobimetynibu w skojarzeniu z wemurafenibem w porównaniu z wemurafenibem stosowanym w monoterapii u chorych uprzednio nieleczonych. Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie ocenianej interwencji w praktyce klinicznej. Wyniki porównania KOB+WEM vs WEM przeprowadzonego w ramach niniejszej analizy wskazują na znaczną przewagę skuteczności kobimetynibu stosowanego w skojarzeniu z wemurafenibem (m.in. w zakresie wydłużenia OS i PFS) w porównaniu do WEM stosowanego w monoterapii. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu analizowanej interwencji pozwala ponadto wnioskować, iż bezpieczeństwo KOB+WEM jest porównywalne z bezpieczeństwem WEM stosowanego w monoterapii.

Na podstawie oceny jakości danych według zaleceń GRADE stwierdzono, iż punkty końcowe oceniane w analizie skuteczności i bezpieczeństwa mają wagę krytyczną, ponieważ wpływają na istotne klinicznie wyniki, takie jak OS, PFS czy częstość występowania zdarzeń niepożądanych, a także są niezbędne do wnioskowania na temat skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji w populacji docelowej. Jakość wyników oceniono jako wysoką (porównanie bezpośrednie na podstawie badania RCT) lub średnią (dane z abstraktów konferencyjnych, dane od Zamawiającego). Szczegółowa ocena znajduje się w podrozdziałach 6.5 i 6.7.3.

Wiarygodność wewnętrzna analizy oceniona była na podstawie jakości badań. Jej wyniki oparte zostały na badaniu randomizowanym z podwójnym zaślepieniem i z liczną grupą chorych. Populacja analizowana w badaniu odpowiadała populacji będącej przedmiotem niniejszej analizy (uprzednio nieleczeni dorośli chorzy na nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka wykazującego mutację V600 genu *BRAF*). Stwierdzono tym samym, że wiarygodność wewnętrzną analizy należy ocenić jako wysoką.

Wiarygodność zewnętrzna analizy oceniona została jako średnia, ponieważ w raporcie uwzględniono jedynie randomizowane badanie kliniczne. Warto jednak wspomnieć, że wykonano uzupełniającą ocenę bezpieczeństwa dla terapii skojarzonej KOB+WEM na podstawie dokumentu *ChPL Cotellic®* oraz dokumentu *FDA 2015*. Badana w analizie

populacja może zostać uznana za reprezentatywną, a wyniki końcowe mogą mieć odniesienie w polskiej praktyce klinicznej.

Nie odnaleziono badań oceniających skuteczność praktyczną KOB+WEM, spełniających kryteria włączenia do analizy.

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej nie odnaleziono przeglądów systematycznych, w którym analizowane były wyniki skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej KOB+WEM w populacji docelowej.

W rejestrze badań klinicznych odnaleziono jedno trwające badanie (*coBRIM*) dotyczące zastosowania terapii KOB+WEM w populacji docelowej. Badanie to zostało uwzględnione w niniejszej analizie, jednak nie opublikowano na dzień złożenia wniosku danych z datą odcięcia 16 stycznia 2015 roku oraz danych [REDACTED]

[REDACTED] Planowany czas zakończenia badania przypada na grudzień 2017 r. Nie odnaleziono innych niezakończonych lub zakończonych i nieopublikowanych badań oceniających analizowaną interwencję w populacji docelowej, spełniających kryteria włączenia.

Istotną klinicznie zmianę w grupie KOB+WEM odnotowano w przypadku funkcjonowania emocjonalnego, bólu, bezsenności oraz zapaść ocenianych kwestionariuszem EORTC QLQ-30, a także w przypadku OS oraz PFS. W grupie KOB+WEM wykazano istotną klinicznie poprawę wyniku kwestionariusza EORTC QLQ-C30 względem wartości początkowej dla bezsenności. Niskie wartości NNT, m.in. dla prawdopodobieństwa przeżycia całkowitego lub prawdopodobieństwa progresji lub zgonu, wskazują na dużą siłę interwencji.

Nieresekcyjny czerniak w III lub IV stopniu zaawansowania odznacza się bardzo niekorzystnym średnim czasem przeżycia (6-10 miesięcy) [14]. W analizowanej populacji chorych istnieje potrzeba wprowadzenia terapii znacząco wpływającej na wydłużenie czasu przeżycia całkowitego chorych oraz czasu przeżycia wolnego od progresji choroby. W publikacji *Rutkowski 2015*, stanowiącej swojego rodzaju aktualizację zaleceń *PUO 2013* wskazano, że obecnie nie ma ostatecznych danych dotyczących optymalnego algorytmu stosowania terapii celowanej oraz immunoterapii u chorych na czerniaki z obecnością mutacji genu *BRAF*, jednak aktywność immunoterapii jest zachowana po uprzednim zastosowaniu inhibitorów *BRAF*. Stosowanie terapii skojarzonej pozwala uzyskać wysoki odsetek odpowiedzi na leczenie oraz szybkie złagodzenie objawów choroby, natomiast przeciwciała

anty-PD-1 powodują występowanie mniejszej częstości odpowiedzi na leczenie, ale
odpowiedź ta jest długotrwała.

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

[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[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 text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[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 text block]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
	[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]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

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

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

[REDACTED]	[REDACTED]
█	█

[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]
█	█
█	█
█	█

█

[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	
█	[REDACTED]	[REDACTED]
█	█	█
█	█	█
█	█	█
█	█	█
█	█	█

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	█	█
[REDACTED]	█	█
[REDACTED]	█	█
[REDACTED]	█	█
[REDACTED]	█	█

[REDACTED]

[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	█	█
[REDACTED]	█	█
[REDACTED]	█	█

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

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

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

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

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

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

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

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

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

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

[Redacted]

[Redacted]

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

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

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

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

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

10.1. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne

Tabela 45

Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla terapii skojarzonej KOB+WEM w populacji docelowej

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
A Phase III Double-blind, Placebo-controlled Study of Vemurafenib Versus Vemurafenib Plus GDC-0973 in Previously Untreated BRAF V600-mutation Positive Patients With Unresectable Locally Advanced or Metastatic Melanoma	NCT01689519	Badanie trwające, w fazie po zakończonej rekrutacji chorych	Hoffmann-La Roche	Randomizowane, podwójnie zaślepienie	Analiza skuteczności i bezpieczeństwa stosowania terapii skojarzonej KOB+WEM w porównaniu do WEM podawanego w monoterapii w leczeniu dorosłych, uprzednio nieleczonych chorych na nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka wykazującego mutację V600 genu BRAF.	Styczeń 2013	Grudzień 2017

Data ostatniego wyszukiwania: 19.04.2016 r.

10.2. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

Tabela 46.

Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I i II etap

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, ot, kw] oraz tn dla #2 i #3 i pt dla #6
#1	(melanoma OR melanoma* OR melanomatosis OR melanocarcinoma OR melanomalignoma OR naevocarcinoma OR nevocarcinoma OR "pigmentary cancer")	108 524	2 842	120 123
#2	(cobimetinib OR Cotellic OR XL518 OR "GDC-0973" OR "gdc 0973" OR gdc0973 OR "xl 518" OR xl518 OR "rg 7204" OR rg7204)	733	11	366
#3	(vemurafenib OR Zelboraf OR R05185426 OR RG7204 OR "PLX 4032" OR PLX4032 OR "r 7204" OR r7204 OR "ro 5185426" OR "rg 7204")	31 036	53	3 068
#4	#2 AND #3	733	9	214
#5	#1 AND #4	619	8 [#]	172
#6	random* OR randomised OR randomized OR RCT OR controlled OR control OR prospective OR prospectiv* OR comparative OR comparativ* OR study OR studies OR cohort OR cohort* OR retrospective OR retrospectiv* OR observational OR experimental OR "cross-sectional" OR "cross sectional" OR "follow up" OR "follow-up" OR trial OR trial* OR blind OR blind* OR mask OR mask* OR "systematic overview" OR "systematic review" OR metaanalysis OR "meta-analysis" OR "meta analysis"	11 967 047	n/d	12 146 217
#7	#5 AND #6	346	n/d	115

^{#6} publikacji odnalezionych w bazie CENTRAL (II etap), w pozostałych bazach The Cochrane Library liczba trafień wynosiła 2 (I etap)

Data wyszukiwania: 15.04.2016 r.

10.1. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 47.

Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

Baza	Strategia	Wynik
I etap		
CRD (Centre for Reviews and Dissemination) http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/	cobimetinib OR Cotellic	1
II etap		
EMA (European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu	cobimetinib OR Cotellic	249
FDA (Food and Drug Administration) http://www.fda.gov/default.htm	cobimetinib OR Cotellic	21
Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (ADRReports) http://www.adrreports.eu/pl/	cobimetinib	1
	Cotellic	1
The U.S. National Institutes of Health www.clinicaltrials.gov	cobimetinib OR Cotellic	34
URPLWMIPB* (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) http://www.urpl.gov.pl/	kobimetynib	0
	Cotellic	0

*zastosowano zapytania w języku polskim ponieważ jest to polska strona internetowa
 Data wyszukiwania: 19.04.2016 r.

10.2. Charakterystyka badania coBRIM

Badanie coBRIM (publikacja Larkin 2014 [100], abstrakty konferencyjne De La Cruz-Merino 2015 [96], Dréno 2015 [98] i Larkin 2015 [101], ChPL Cotellic® [96] oraz [102, 103])
METODYKA
<p>Badanie randomizowane, wieloośrodkowe, międzynarodowe, podwójnie zaślepienie;</p> <p>Opis metody randomizacji: tak; przy pomocy systemu umożliwiającego interaktywną obsługę osoby dzwoniącej (IVR, ang. <i>interactive voice response</i>) chorych za pomocą metody permutowanych bloków przydzielano w stosunku 1:1 do grupy badanej (KOB+WEM) i kontrolnej (WEM); przeprowadzono stratyfikację względem stopnia zaawansowania według klasyfikacji TNM oraz regionu geograficznego;</p> <p>Zaślepienie: tak, podwójne;</p> <p>Opis metody zaślepienia: brak; podano jedynie informację, że zaślepieno badaczy, chorych i sponsora;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: tak, z badania nie utracono żadnego z 495 zrandomizowanych chorych (analizę wykonano dla wszystkich chorych). Jednak u 1 (0,4%) chorego w każdej z grup nie zastosowano przydzielonego leczenia, a z okresu obserwacji utracono 1 (0,4%) chorego w grupie KOB+WEM oraz 3 (1,2%) chorych w grupie WEM;</p> <p>Skala Jadad: 4/5 (brak opisu metody zaślepienia);</p> <p>Wyniki dla populacji ITT⁴⁰: tak dla oceny skuteczności leczenia, profil bezpieczeństwa oceniany był natomiast w grupie chorych, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanych leków;</p> <p>Klasyfikacja AOTMIT: IIA;</p> <p>Sponsor: F. Hoffmann-La Roche/Genentech;</p> <p>Liczba ośrodków: 135(USA, Kanada, Australia, Nowa Zelandia, Europa, Rosja, Turcja, Izrael);</p> <p>Okres obserwacji: mediana (zakres): 7,3 (0,5; 16,5) miesiąca⁴¹, przedstawiono dane także dla wydłużonego okresu obserwacji – mediana (zakres): 14,2 (0,5; 24,8) miesiąca⁴²; [redacted]⁴³ oraz dla okresu obserwacji 10,7 miesiąca (mediana)⁴⁴;</p> <p>Analiza statystyczna: p<0,05 (analiza wstępna) oraz p<0,10 [redacted]⁴⁵;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i>.</p>
POPULACJA
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ wiek ≥ 18 r.ż.; ⊗ dorośli chorzy na wcześniej nieleczonym systemowo** potwierdzonym histologicznie czerniaku nieresekcyjnego, miejscowo zaawansowanego w III stopniu zaawansowania klinicznego lub w IV stopniu zaawansowania klinicznego wykazującego mutację V600 genu <i>BRAF</i>, wykrytą przy pomocy łańcuchowej reakcji polimerazy z analizą w czasie rzeczywistym; ⊗ choroba mierzalna przy pomocy kryteriów RECIST wersja 1.1; ⊗ stan sprawności w skali ECOG wynoszący 0 lub 1; ⊗ prawidłowe funkcjonowanie układu krwionośnego, wątroby, nerek i serca, określone na podstawie wyników badań laboratoryjnych: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ bezwzględna liczba neutrofilii ≥ 1,5 x 10⁹/l;

⁴⁰ang. *intention-to-treat* – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem

⁴¹dane po wystąpieniu 206 zgonów (data odcięcia maj 2014 roku)

⁴²dane po wystąpieniu 256 zgonów (data odcięcia styczeń 2015 roku)

⁴³[redacted]

⁴⁴data odcięcia wrzesień 2014 roku

⁴⁵[redacted]

Badanie coBRIM

(publikacja *Larkin 2014* [100], abstrakty konferencyjne *De La Cruz-Merino 2015* [96], *Dréno 2015* [98] i *Larkin 2015* [101], *ChPL Cotellic®* [96] oraz [102, 103])

- * liczba płytek krwi $\geq 100 \times 10^9/l$;
- * stężenie hemoglobiny ≥ 9 g/dl;
- * stężenie albumin $\geq 2,5$ g/dl;
- * stężenie bilirubiny $\leq 1,5 \times$ GGN;
- * stężenie AspAT i ALAT, a także fosfatazy zasadowej $\leq 3 \times$ GGN (wyjątki: chorzy z udokumentowanymi przerzutami do wątroby: stężenie aminotransferazy asparaginianowej i/lub alaninowej $\leq 5 \times$ GGN; chorzy z udokumentowanymi przerzutami do wątroby lub kości: stężenie fosfatazy zasadowej $\leq 5 \times$ GGN);
- * stężenie kreatyniny w osoczu $\leq 1,5$ GGN lub klirens kreatyniny ≥ 40 ml/min. na podstawie zmierzonego klirensu kreatyniny z 24-godzinnej zbiórki moczu lub szacunkowego współczynnika przesączania kłębuszkowego obliczonego ze wzoru Cockcrofta-Gaulta;
- * ≥ 3 tygodnie stabilnej choroby w przypadku chorych u których uprzednio leczono przerzuty do mózgu;
- * przewidywana długość życia ≥ 12 tygodni;
- * kobiety w wieku rozrodczym i mężczyźni będący w związku z kobietami w wieku rozrodczym wyrażający zgodę na stosowanie zawsze 2 środków antykoncepcyjnych podczas trwania badania oraz co najmniej przez 6 miesięcy po zakończeniu badania;
- * u kobiet w wieku rozrodczym negatywny wynik testu ciążyowego z osocza w czasie 2 tyg. przed rozpoczęciem leczenia;
- * brak zaburzeń psychicznych, rodzinnych, socjologicznych lub geograficznych, które mogłyby potencjalnie utrudniać postępowanie zgodne z protokołem badania – stany te powinny zostać omówione z chorym przed rozpoczęciem udziału w badaniu.

Kryteria wykluczenia:

- * leczenie inhibitorami RAF lub MEK w wywiadzie;
- * radioterapia paliatywna w czasie 2 tyg. przed pierwszą dawką badanego leczenia;
- * poważny zabieg chirurgiczny lub uraz w czasie 2 tyg. przed pierwszą dawką badanego leczenia;
- * nowotwór inny niż czerniak z mutacją genu *BRAF* aktywny lub występujący w czasie poprzednich 3 lat (wyjątek: czerniak po resekcji, rak podstawnokomórkowy po resekcji, rak płaskonabłonkowy skóry po resekcji, nowotwór szyjki macicy *in situ* po resekcji lub nowotwór piersi *in situ* po resekcji);
- * stan patologiczny siatkówki oka będący czynnikiem ryzyka neuroczuciowego odwarstwienia siatkówki, centralnej retinopatii surowiczej, niedrożności żyły siatkówki lub wysiękowej postaci zwyrodnienia plamki żółtej;
- * inne czynniki ryzyka niedrożności żyły siatkówki;
- * istotne klinicznie zaburzenia czynności serca w wywiadzie;
- * aktywne zmiany w ośrodkowym układzie nerwowym (wyjątek: leczone wcześniej terapią stereotaktyczną lub operacyjnie; brak dowodu na kliniczną lub radiograficzną progresję choroby w obrębie ośrodkowego układu nerwowego w czasie co najmniej 13 tygodni po radioterapii lub operacji; przeciwwskazania do radioterapii całego mózgu z wyjątkiem chorych po całkowitej resekcji lub terapii stereotaktycznej wszystkich wykrywalnych radiologicznie uszkodzeń mięszu mózgu);
- * trwająca uogólniona niepoddająca się kontroli choroba o ciężkim nasileniu;
- * zaburzenia wchłaniania lub inne stany, mogące utrudniać wchłanianie badanych leków w wywiadzie;
- * kobiety w ciąży lub karmiące;
- * brak chęci lub brak możliwości stosowania się do procedur badania;
- * przyjmowanie w czasie 7 dni do rozpoczęcia badania lub w jego trakcie dziurawca, hiperforyny lub soku grejpfrutowego.

Dane demograficzne (ogólna populacja chorych)

Parametr	Grupa badana (KOB+WEM)	Grupa kontrolna (WEM)
Liczba chorych	247	248

Badanie coBRIM (publikacja <i>Larkin 2014</i> [100], abstrakty konferencyjne <i>De La Cruz-Merino 2015</i> [96], <i>Dréno 2015</i> [98] i <i>Larkin 2015</i> [101], <i>ChPL Cotellic®</i> [96] oraz [102, 103])			
Mężczyźni, n (%)		146 (59,1)	140 (56,5)
Wiek	Mediana (zakres) [lata]	56 (23; 88)	55 (25; 85)
	<65 r.ż., n (%)	183 (74,1)	179 (72,2)
	≥65 r.ż., n (%)	64 (25,9)	69 (27,8)
Rasa biała [^] , n (%)		227 (91,9)	235 (94,8)
Pochodzenie, n (%)	Australia, Nowa Zelandia, Izrael	40 (16,2)	38 (15,3)
	Europa (w tym Rosja, Turcja)	182 (73,7)	184 (74,2)
	Ameryka Północna	25 (10,1)	26 (10,5)
ECOG, n (%)	0	184 (74,5)	164 (66,1)
	1	58 (23,5)	80 (32,3)
	2	1 (0,4)	0 (0,0)
	Brak danych	4 (1,6)	4 (1,6)
Stopień zaawansowania TNM, n (%)	Nieoperacyjny IIIC	21 (14,3)	13 (5,2)
	M1a	40 (16,2)	40 (16,1)
	M1b	40 (16,2)	42 (16,9)
	M1c	146 (59,1)	153 (61,7)
Stężenie dehydrogenazy mleczanowej, n (%)	≥GGN	112 (46,3)*	104 (42,1)*
	<GGN	130 (53,7)*	138 (57,0)*
Przerzuty do mózgu w wywiadzie, n (%)		1 (0,4)	2 (0,8)
Przerzuty do narządów trzewnych w wywiadzie, n (%)		146 (59,1)	154 (62,1)
Typ mutacji genu <i>BRAF</i> , n (%)	V600E	170 (68,8)	174 (70,2)
	V600K	24 (9,7)	32 (12,9)
	Nie oceniono	53 (21,5)	42 (16,9)
Terapia adjuwantowa w wywiadzie, n (%)	TAK	24 (9,7)	24 (9,7)
	NIE	223 (90,3)	224 (90,3)
Współwystępowanie mutacji w innych genach, n (%)		55 (13,0) ^{^^}	
Współwystępowanie mutacji genach <i>RAS</i> , <i>RAF</i> , <i>RTK</i> , n (%)		46 (10,9) ^{^^}	
Zaburzenia w obrębie siatkówki, n (%)		0 (0,0)	0 (0,0) ^{^^}
Dane demograficzne (podgrupa chorych, u których w czasie badania wystąpiła CRS) ^{***}			
Liczba chorych		63	7
Mężczyźni, n (%)		37 (58,7)	2 (28,6)
Wiek, mediana (zakres) [lata]		59 (30; 78)	62 (33; 76)

Badanie coBRIM (publikacja <i>Larkin 2014</i> [100], abstrakty konferencyjne <i>De La Cruz-Merino 2015</i> [96], <i>Dréno 2015</i> [98] i <i>Larkin 2015</i> [101], <i>ChPL Cotellic®</i> [96] oraz [102, 103])			
Pochodzenie, n (%)	Europa	51 (81,0)	5 (71,4)
	Australia/Nowa Zelandia	8 (12,7)	2 (28,6)
	Ameryka Północna	4 (6,3)	0 (0,0)
INTERWENCJA			
<p>Interwencja badana: KOB+WEM KOB p.o. w dawce 60 mg/dobę przez 21 dni, następnie 7 dni przerwy + WEM p.o. w dawce 960 mg dwa razy na dobę przez 28 dni. Dopuszczana była modyfikacja dawki w celu kontroli zdarzeń niepożądanych.</p> <p>Interwencja kontrolna: WEM (+PLC) WEM podawany jak w grupie badanej w skojarzeniu z PLC. Leczenie kontynuowano do czasu wycofania zgody przez chorego, wystąpienia nieakceptowalnych zdarzeń niepożądanych lub progresji choroby. Kontynuacja leczenia lub przejście krzyżowe między grupami po progresji choroby nie były dozwolone. W czasie trwania badania dozwolone było modyfikowanie dawki KOB lub WEM w zależności od stopnia nasilenia zdarzeń niepożądanych (od ≥ 2. stopnia nasilenia). Stosowanie KOB+WEM przerwano u 102 (41,3%) chorych w grupie KOB+WEM zaś WEM przerwano u 138 (55,6%) chorych w grupie WEM (+PLC).</p>			
PUNKTY KOŃCOWE			
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ zmiana wyniku kwestionariusza EORTC QLQ-C30 względem wartości początkowych; ⊗ istotna klinicznie poprawa wyniku według kwestionariusza EORTC QLQ-C30 względem wartości początkowych; ⊗ zgony; ⊗ czas przeżycia całkowitego (ogółem oraz ocena w podgrupach); ⊗ prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego (ogółem oraz ocena w podgrupach); ⊗ prawdopodobieństwo wystąpienia progresji choroby lub zgonu (ogółem oraz ocena w podgrupach) ⊗ czas przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu (ogółem oraz ocena w podgrupach) – ocena według badacza; ⊗ czas przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu (wynik ogółem) – ocena niezależnego ośrodka; ⊗ najlepsza odpowiedź na leczenie w ocenie badaczy; ⊗ czas trwania odpowiedzi na leczenie; ⊗ profil bezpieczeństwa. <p>Punkty końcowe nie uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ zdarzenia niepożądane w podziale na grupy wiekowe; ⊗ zdarzenia niepożądane prowadzące o przerwania leczenia. 			

*odsetek obliczono dla N=242 chorych

**dopuszczalne było wcześniejsze leczenie adjuwantowe, w tym immunoterapia

***dane na podstawie abstraktu konferencyjnego *de La Cruz-Merino 2015*

^rasa określona została przez badaczy

^wynik dla N=423 chorych

^^dane dla N= 246 w grupie WEM

10.1. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

Tabela 48.
Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – I etap

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Dossett 2015</i> [106]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności.
<i>Jarkowski 2014</i> [107]	Niewłaściwa interwencja	W przeglądzie nie oceniano skuteczności i/lub bezpieczeństwa terapii skojarzonej KOB+WEM
<i>Jordan 2012</i> [108]	Niewłaściwa interwencja	W przeglądzie nie oceniano skuteczności i/lub bezpieczeństwa terapii skojarzonej KOB+WEM
<i>Ma 2014</i> [109]	Niewłaściwa interwencja	W przeglądzie nie oceniano skuteczności i/lub bezpieczeństwa terapii skojarzonej KOB+WEM
<i>Palathinkal 2014</i> [110]	Niewłaściwa interwencja	W przeglądzie nie oceniano skuteczności i/lub bezpieczeństwa terapii skojarzonej KOB+WEM
<i>Ravnan 2012</i> [111]	Niewłaściwa interwencja	W przeglądzie nie oceniano skuteczności i/lub bezpieczeństwa terapii skojarzonej KOB+WEM

Tabela 49.
Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – II etap

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Grimaldi 2015</i> [112]	Niewłaściwa metodyka	Publikacja do badania <i>coBRIM</i> , nie zawiera dodatkowych danych.
<i>Ribas 2014</i> [113]	Niewłaściwa metodyka	Jednoramienne badanie I fazy (BRIM7), oceniające maksymalną tolerowaną dawkę KOB+WEM. W publikacji wyniki przedstawiono łącznie dla różnych dawek KOB+WEM, wydzielając jedynie podgrupę chorych niestosujących uprzednio inhibitorów BRAF (n=63 chorych) oraz podgrupę chorych po progresji po zastosowaniu WEM (n=66 chorych). Wśród chorych niestosujących uprzednio inhibitorów BRAF, chorzy uprzednio nieleczeni systemowo, stosujący KOB+WEM w dawce zgodnej z ChPL Cotellic® stanowili jedynie 42,9% (27 z 63 chorych) - dane dla tych chorych nie zostały jednak wyszczególnione (także w przypadku publikacji <i>EMA 2015</i> zawierającej dodatkowe dane do publikacji <i>Ribas 2014</i>).
<i>Sanlorenzo 2014</i> [114]	Niewłaściwa metodyka	W grupach uczestniczących w badaniu było poniżej 10 chorych.
<i>Schmitt 2015</i> [115]	Niewłaściwa metodyka	Wyniki przedstawiono łącznie dla wszystkich chorych stosujących inhibitory BRAF+MEK.

10.2. Skale oceny jakości badań

Tabela 50.
Kryteria Cook

Kryteria Cook	Tak/Nie
Sprecyzowane pytanie badawcze:	
Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania:	
Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych:	
Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy:	
Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań:	
Podsumowanie (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych powyżej kryteriów)	

Tabela 51.
Ocena jakości danych wg skali Jadad

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
Czy badanie opisano jako randomizowane?		
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?		
Czy podano informacje o utracie chorych z badania?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 52.
Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE

Rodzaj badania:
<ul style="list-style-type: none"> - badanie z randomizacją = jakość wysoka - badanie obserwacyjne = jakość niska - jakiegokolwiek inne dane = jakość bardzo niska
Czynniki obniżające jakość danych:
<ul style="list-style-type: none"> - poważne (-1) albo bardzo poważne (-2) ograniczenie jakości badania - ważna niezgodność wyników (-1) - umiarkowana (-1) lub duża (-2) niepewność co do możliwości odniesienia danych - nieprecyzyjne oszacowanie efektów lub zbyt mała liczba danych (-1) - duże prawdopodobieństwo, że część badań na dany temat nie została opublikowana (-1)

Czynniki zwiększające jakość danych:
<ul style="list-style-type: none"> – silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne >2 (albo <0,5) oszacowane na podstawie zgodnych wyników ≥ 2 badań obserwacyjnych, bez prawdopodobnych czynników zakłócających mogących zmniejszyć zaobserwowany efekt (+1) – bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne >5 (albo <0,2) na podstawie danych bezpośrednich, bez poważnych zastrzeżeń co do ich wiarygodności (+2) – wykazanie zależności efektu od dawki (+1) – wszystkie prawdopodobne, ale niewzięte pod uwagę czynniki zakłócające najprawdopodobniej zmniejszyły zaobserwowany efekt (+1)

Tabela 53.
Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją ²
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji ³
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest ⁴
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest ⁵
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów
	IVD	Opis przypadku
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów

¹modyfikacja własna na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews*. CRD report #4, University of York, York 1996;

²kontrolowana próba kliniczna z randomizacją, RCT;

³kontrolowana próba kliniczna, ang. *clinical controlled trial*, CCT;

⁴badanie typu pretest/posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim;

⁵badanie typu posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania

10.3. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ

Tabela 54.
 Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Opis problemu zdrowotnego	Tak, rozdział 3
2.	Przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego (chorobowość) wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji	Tak, podrozdział 3.3
3.	Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	Tak, rozdział 5
4.	Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> • charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym; • charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią; • parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; • metodyki badań 	Tak, podrozdziały 6.4, 6.7 i 10.1
5.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	Tak, podrozdział 6.3
6.	Porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Tak, podrozdziały 6.1 i 6.2
7.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Tak, podrozdział 0
8.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Tak, podrozdziały 10.1 i 10.1
9.	Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu	Tak, podrozdziały 6.3 i 6.4

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
10.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu <u>w postaci tabelarycznej</u> , z uwzględnieniem:	
10.1	Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	Tak, podrozdziały 6.7.1 i 10.1
10.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	Tak, podrozdziały 6.7.1 i 10.1
10.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	Tak, podrozdziały 6.7.1 i 10.1
10.4	Charakterystyki grupy osób badanych	Tak, podrozdziały 6.7.1 i 10.1
10.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	Tak, podrozdziały 6.7.1 i 10.1
10.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	Tak, podrozdziały 6.7.2 i 10.1
10.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	Tak, podrozdział 10.1
10.8	Wskazania źródeł finansowania badania	Tak, podrozdział 10.1
11.	Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej	Tak, podrozdziały 6.1 i 6.2
12.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków)	Tak, podrozdział 6.3

Źródło: opracowanie własne

11. Spis tabel

Tabela 1. Klasyfikacja czerniaków według ICD-10.....	20
Tabela 2. Klasyfikacja klinicznego zaawansowania czerniaka skóry według TNM.....	22
Tabela 3. Czynniki rokownicze w czerniaku w III lub IV stopniu zaawansowania.....	31
Tabela 4. Podsumowanie zagranicznych i polskich wytycznych klinicznych dotyczących leczenia dorosłych chorych na nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka skóry.....	37
Tabela 5. Charakterystyka rekomendacji finansowych dla technologii opcjonalnych wydanych przez zagraniczne organizacje	54
Tabela 6. Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych przez AOTMiT	65
Tabela 7. Charakterystyka produktu leczniczego Cotellic® (<i>ChPL Cotellic®</i>)	72
Tabela 8. Charakterystyka produktu leczniczego Zelboraf®	77
Tabela 9. Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych – Etap I	80
Tabela 10. Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych – Etap II	84
Tabela 11. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje.....	90
Tabela 12. Charakterystyka badania <i>coBRIM</i>.....	95
Tabela 13. Punkty końcowe oceniane w badaniu <i>coBRIM</i>	98
Tabela 14. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badania <i>coBRIM</i>.....	99
Tabela 15. Zmiana wyniku kwestionariusza EORTC QLQ-C30 względem wartości początkowych	108

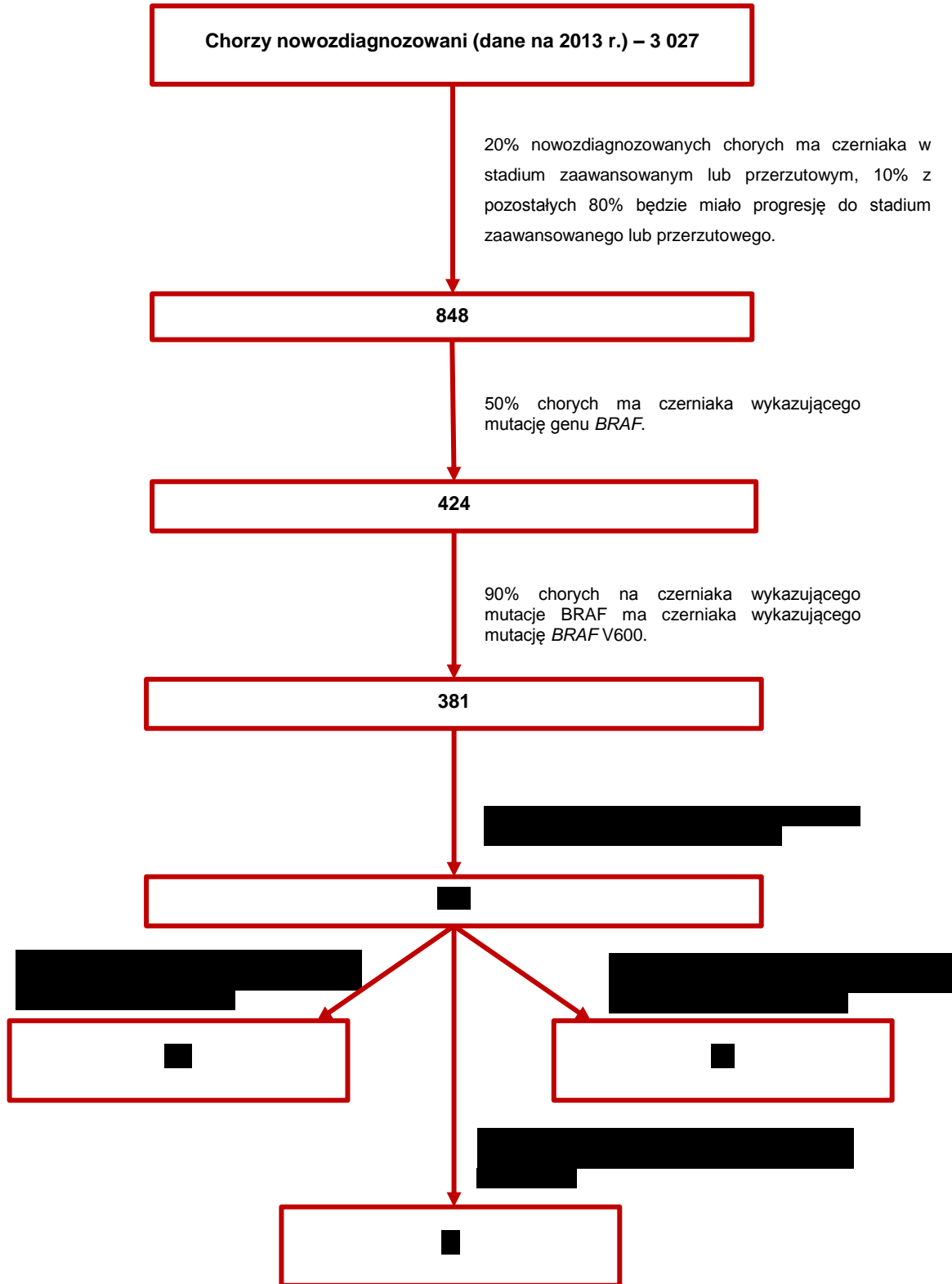
Tabela 16. Częstość występowania istotnej klinicznie poprawy wyniku kwestionariusza EORTC QLQ-C30 względem wartości początkowych ...	110
Tabela 17. Częstość występowania zgonów	112
Tabela 18. Czas przeżycia całkowitego (wynik ogółem oraz wynik w podgrupach)....	115
Tabela 19. Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego (wynik ogółem oraz w podgrupach).....	117
Tabela 20. Prawdopodobieństwo wystąpienia progresji choroby lub zgonu (wynik ogółem oraz w podgrupach)	119
Tabela 21. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu (wynik ogółem oraz w podgrupach).....	124
Tabela 22. Częstość występowania najlepszej odpowiedzi na leczenie.....	130
Tabela 23. Czas trwania odpowiedzi na leczenie	133
Tabela 24. Częstość występowania działań niepożądanych	136
Tabela 25. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych	143
Tabela 26. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania	148
Tabela 27. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem	152
Tabela 28. Częstość występowania zakażeń i zarażeń pasożytniczych	154
Tabela 29. Częstość występowania nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych (w tym torbieli i polipów)	156
Tabela 30. Częstość występowania zaburzeń krwi i układu chłonnego	159
Tabela 31. Częstość występowania zaburzeń metabolizmu i odżywiania	161
Tabela 32. Częstość występowania zaburzeń układu nerwowego	163

Tabela 33. Częstość występowania zaburzeń oka	166
Tabela 34. Częstość występowania zaburzeń serca	170
Tabela 35. Częstość występowania zaburzeń naczyniowych	172
Tabela 36. Częstość występowania zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	174
Tabela 37. Częstość występowania zaburzeń żołądka i jelit	176
Tabela 38. Częstość występowania zaburzeń skóry i tkanki podskórnej.....	179
Tabela 39. Częstość występowania zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej.....	184
Tabela 40. Częstość występowania zaburzeń nerek i dróg moczowych	187
Tabela 41. Częstość występowania zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania	189
Tabela 42. Częstość występowania zaburzeń w wynikach badań diagnostycznych...192	
Tabela 43. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Cotellic® w skojarzeniu z wemurafenibem	201
Tabela 44. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych kobimetynibem.....	209
Tabela 45 Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla terapii skojarzonej KOB+WEM w populacji docelowej.....	254
Tabela 46. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I i II etap	255
Tabela 47. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych	256
Tabela 48. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – I etap.....	261
Tabela 49. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – II etap.....	261

Tabela 50. Kryteria Cook.....	262
Tabela 51. Ocena jakości danych wg skali Jadad.....	262
Tabela 52. Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE.....	262
Tabela 53. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii ¹	263
Tabela 54. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem MZ</i>	265

12. Spis rysunków

Rysunek 1. Szacunkowe obliczenia wielkości populacji docelowej



.....	26
Rysunek 2. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap I	82
Rysunek 3. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap II	88

13. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA)*, Warszawa 2009
2. Ascierto P., Kirkwood J., Grob J. i in., *The role of BRAF V600 mutation in melanoma*, Journal of Translational Medicine 2012, 10:85
3. *Charakterystyka produktu leczniczego Zelboraf®*, http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002409/WC500124317.pdf (data dostępu 13.04.2016 r.)
4. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.0 Published: May 28, 2009 (v4.03: June 14, 2010)
5. Cook D. J., Mulrow C.D., Haynes R.B., *Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions*, Ann Intern Med. 1997 Mar 1;126(5):376-80
6. Food and Drug administration, *FDA Public Workshop on Clinical Trial Endpoints in Prostate Cancer*, <http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/CentersOffices/CDER/ucm120859.pdf> (data dostępu 11.04.2016 r.)
7. GRADE Working Group, *Grading quality of evidence and strength of recommendations*, BMJ 2004; 328:1490
8. Higgins J.P.T., Green S. (editors), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0*, The Cochrane Collaboration 2011, www.cochrane-handbook.org (data dostępu 5.04.2016 r.)
9. Horizon Scanning Centre, *Vemurafenib and cobimetinib for previously untreated BRAFV600-mutation positive, unresectable, locally advanced or metastatic melanoma – first line. NIHR HSC ID: 8492*, 2014, 1-8
10. Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D. i in., *Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?*, Control of Clinical Trials 1996; 17: 1-12.
11. Jani A. B., Kao J., Heimann R. i in., *Hormone therapy and radiotherapy for early prostate cancer: a utility-adjusted number needed to treat (NNT) analysis*, Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 2005, Vol. 61, No. 3, pp. 687–694,

12. Jani A. B., Sokoloff M., Shalhav A. i in., *Androgen ablation adjuvant to postprostatectomy radiotherapy: complication adjusted number needed to treat analysis*, *Urology* 2004, 64: 976–981
13. Klasyfikacja patomorfologiczna czerniaka skóry, http://www.onkonet.pl/dp_czerniakzs2.html (data dostępu 9.04.2016 r.)
14. Kosęła H., Świtaj T., Rutkowski P., *Zastosowanie inhibitorów BRAF i MEK w terapii zaawansowanego czerniaka*, *Onkol. Prak. Klin.* 2011; 7, 5: 246–253
15. Kozłowski R., *Cytostatyki oraz inne metody stosowane w terapii hormonoopornego raka stercza*, <http://www.przeglad-urologiczny.pl/artukul.php?1661> (data dostępu: 16.04.2016 r.)
16. Krajowy Rejestr Nowotworów, Czerniak skóry (C43), <http://onkologia.org.pl/czerniak-skory-c43/> (data dostępu 9.04.2016 r.)
17. Larkin J., Del Vecchio M., Ascierto P. A. i in., *Vemurafenib in patients with BRAFV600 mutated metastatic melanoma: an open-label, multicentre, safety study*, *Lancet Oncol* 2014; 15: 436–44
18. Michalska-Jakubus M., Jakubus T., Krasowska D., *Czerniak – epidemiologia, etiopatogeneza i rokowanie*, *Medycyna Rodzinna* 2006, 45-53
19. Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ICD-10), <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en#/C43.9> (data dostępu 9.04.2016 r.)
20. *Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2015 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2015 roku*
21. *Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 lutego 2016 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2016 roku*
22. Ocana A., Tannock I. F., *When Are “Positive” Clinical Trials in Oncology Truly Positive?*, *JNCI*, Vol. 103, Issue 1 January 5, 2011, 16-20
23. PRISMA Statement <http://www.prisma-statement.org/documents/PRISMA%202009%20flow%20diagram.pdf> (data dostępu 16.04.2016 r.)

24. Raporty na podstawie danych Centrum Onkologii, <http://85.128.14.124/Krn/> (data dostępu 13.04.2016 r.)
25. RECIST, Perceptive Informatics, Version *Recist 1.1. Update: Criteria Comparison Tools*, <http://www.recist.com/recist-comparative/01.html> (data dostępu 14.04.2016 r.)
26. *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*
27. Scher HI, Warren M, Heller G, *The Association between Measures of Progression and Survival in Castrate-Metastatic Prostate Cancer*, Clin Cancer Res, 2007;13:1488-1492
28. Skórzewska M., Stępak E., Polkowski W., *Stan obecny oraz perspektywy leczenia uogólnionego czerniaka*, Nowotwory Journal of Oncology 2011, volume 61: Number 4, 367–379
29. Szczeklik A., *Choroby wewnętrzne 2012*, Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, Kraków 2012
30. Telka E., Szczepanik K., *Czerniak skóry – nowe zasady postępowania diagnostycznoterapeutycznego*, Nowa medycyna 2014, 125-129
31. *Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych*, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696
32. Wysocka J., Komorowski A., Wysocki W., Rutkowski P., *Czerniak skóry. Klasyfikacja TNM*, Medycyna Praktyczna 2015, 1-7

Wytyczne i rekomendacje

33. Alberta Health Services, *Systemic therapy for unresectable stage III or metastatic cutaneous melanoma. Clinical practice guideline CU-012*, version 3, August 2015, 1-14
34. Dummer R., Hauschild A., Lindenblatt N. i in., *Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*, Annals of Oncology 2015, 26 (5): 126-132
35. Giacomantonio C.; Morris S.; Langley R.; i in., *Guidelines for the Management of Malignant Melanoma. Melanoma Cancer Site Team*, Cancer Care Nova Scotia, 2013, 1-79

36. National Comprehensive Cancer Network, *Clinical Practice Guidelines in Oncology, Melanoma version 2.2016*, 15.04.2016, 1-71
37. National Institute for Health and Care Excellence, *Melanoma: assessment and management NICE guideline (NG14)*, 29 July 2015, 1-58
38. Nessim C., Rotstein L., Goldstein D., i in., *Princess Margaret Cancer Centre Clinical Practice Guidelines – Melanoma*, August 2015, 1-21
39. Pflugfelder A., Kochs C., Blum A. i in., *Malignant melanoma. S3-guideline – diagnosis, therapy and follow-up of melanoma, version 1.1*, February 2013, 1-116
40. Rutkowski P., Wysocki J., *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Czerniak skóry*, Polska Unia Onkologii, Warszawa 2013, 418-438
41. Rutkowski P., Wysocki P., Nasierowska-Guttmejer A. i in., *Cutaneous melanoma – diagnostic and therapeutic guidelines in 2016*, *Oncol Clin Pract* 2015; 11, 4: 216–231

Rekomendacje

42. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Rekomendacja nr 1/2016 z dnia 8 stycznia 2016 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania do infuzji, 10 mg/ml, a'4 ml, Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania do infuzji, 10 mg/ml, a'10 ml, w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV u dorosłych”*, 2016, 1-12
43. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Rekomendacja nr 2/2016 z dnia 7 stycznia 2016 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Keytruda (pembrolizumab), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 50 mg, 1 fiołka, w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych pembrolizumabem (ICD-10 C43)”*, 2016, 1-10
44. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Rekomendacja nr 202/2014 z dnia 25 sierpnia 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej Treosulfan we wskazaniu: leczenie czerniaka złośliwego skóry (kod ICD-10: C43 z rozszerzeniami), jako świadczenia gwarantowanego*, 2014, 1-6
45. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Rekomendacja nr 170/2014 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 7 lipca 2014 r. w sprawie objęcia refundacją*

produktu leczniczego: Tafinlar®, dabrafenib, 50 mg, 28 tabl; Tafinlar®, dabrafenib, 75 mg, 28 tabl; Tafinlar®, dabrafenib, 120 mg, 28 tabl; w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka złośliwego dabrafenibem (ICD-10 C43)”, 2014, 1-10

46. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Rekomendacja nr 138/2013 z dnia 14 października 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie fotemustyny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C.43 z rozszerzeniami, rozumianego, jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej*, 2013, 1-5
47. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Rekomendacja nr 49/2013 z dnia 29 kwietnia 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „elektrochemioterapia (ECT)”, jako świadczenia gwarantowanego do realizacji w zakresie leczenie szpitalne*, 2013, 1-7
48. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Rekomendacja nr 36/2013 z dnia 25 marca 2013r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie zakwalifikowania jako świadczenia gwarantowanego świadczenia opieki zdrowotnej „Chemioterapia perfuzyjna kończynowa w hipertermii (KCPH)”, do realizacji w zakresie leczenie szpitalne*, 2013, 1-9
49. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Rekomendacja nr 121/2012 z dnia 26 listopada 2012 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Zelboraf® 240 mg; 56 tabl., tabletki powlekane kod EAN 5909990935581 w ramach programu lekowego: WEMURAFENIB*, 2012, 1-10
50. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Rekomendacja nr 41/2012 z dnia 22 sierpnia 2012 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Yervoy® (ipilimumab) w ramach programu lekowego „leczenie zaawansowanego czerniaka”*, 2012, 1-9
51. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Rekomendacja nr 16/2012 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 23 kwietnia 2012 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej lub zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „podanie ipilimumabu w leczeniu zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub z przerzutami) u dorosłych, którzy byli wcześniej leczeni”*, 2012, 1-10

-
52. Haute Autorité de Santé, *Commission de la Transparence Avis*, 13 janvier 2016, *OPDIVO 10 mg/mL, solution à diluer pour perfusion B/1 Flacon (verre) 4 mL (CIP : 34009550 057 9 7) B/1 Flacon (verre) 10 mL (CIP : 34009 550 058 0 3)*
 53. Haute Autorité de Santé, *Commission de la Transparence Avis*, 16 mars 2016, *COTELLIC 20 mg, comprimés pelliculés, Boîte de 63 comprimés (CIP : 34009 300 375 5 3)*
 54. Haute Autorité de Santé, *Commission de la Transparence Avis*, 16 mars 2016, *KEYTRUDA 50 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion B/1 flacon (verre) 15 ml (CIP : 34009 550 065 5 8)*
 55. Haute Autorité de Santé, *Transparency Committee Opinion 19 November 2014 YERVOY® 5 mg/ml, concentrate for solution for infusion B/1 10 ml vial (CIP: 34009 580 877 0 7), B/1 40 ml vial (CIP: 34009 580 878 7 5), 2014, 1-21*
 56. Haute Autorité de Santé, *Transparency Committee Opinion 3 October 2012, ZELBORAF® 240 mg, film-coated tablet B/56 (CIP code : 220 875-6), 2012, 1-12*
 57. Haute Autorité de Santé, *Transparency Committee Opinion 7 May 2014 TAFINLAR® 50 mg, hard capsule Vial of 120 hard capsules (CIP: 34009275496 7 0), TAFINLAR® 75 mg, hard capsule Vial (HDPE) of 120 hard capsules (CIP: 34009275497 31), 2014, 1-17*
 58. National Health Service - Avon, Somerset and Wiltshire, *Ipilimumab for Advanced Melanoma*, 2013, 1-5
 59. National Health Service South East London, *Dabrafenib for Unresectable or Metastatic Melanoma*, 2014, 1-4
 60. National Health Service South East London, *Ipilimumab in Melanoma*, 2011, 1-5
 61. National Health Service South East London, *Vemurafenib in Unresectable Metastatic Melanoma*, 2013, 1-4
 62. National Institute for Health and Care Excellence, *Dabrafenib for treating unresectable or metastatic BRAF V600 mutation-positive melanoma. Technology appraisal guidance 321*, 22 October 2014, 1-34
 63. National Institute for Health and Care Excellence, *Ipilimumab for previously untreated advanced (unresectable or metastatic) melanoma. Technology appraisal guidance 319*, 23 July 2014, 1-49
 64. National Institute for Health and Care Excellence, *Ipilimumab for previously treated advanced (unresectable or metastatic) melanoma. Technology appraisal guidance 268*, 12 December 2012, 1-43

-
65. National Institute for Health and Care Excellence, *Melanoma (BRAF V600E mutation positive, unresectable, metastatic) - dabrafenib and trametinib [ID661]*, <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-tag365> (data dostępu 12.04.2016 r.)
 66. National Institute for Health and Care Excellence, *Melanoma (untreated, advanced, unresectable, metastatic) - nivolumab (with ipilimumab) [ID848]*, <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-tag522> (data dostępu 12.04.2016 r.)
 67. National Institute for Health and Care Excellence, *Nivolumab for treating advanced (unresectable or metastatic) melanoma. Technology appraisal guidance (TA384)*, 18 February 2016, 1-35
 68. National Institute for Health and Care Excellence, *Pembrolizumab for advanced melanoma not previously treated with ipilimumab. Technology appraisal guidance 366*, November 2015
 69. National Institute for Health and Care Excellence, *Pembrolizumab for treating advanced melanoma after disease progression with ipilimumab. Technology appraisal guidance 357*, 7 October 2015, 1-33
 70. National Institute for Health and Care Excellence, *Proposed Health Technology Appraisal Nanoparticle albumin bound paclitaxel for the first-line treatment of metastatic malignant melanoma. Draft scope (pre-referral)*, April 2013, 1-4
 71. National Institute for Health and Care Excellence, *Single Technology Appraisal Cobimetinib in combination with vemurafenib for treating advanced (unresectable or metastatic) BRAF V600 mutation-positive melanoma. Final Scope*, August 2015, 1-4
 72. National Institute for Health and Care Excellence, *Single Technology Appraisal Talimogene laherparepvec for treating metastatic melanoma. Final scope*, September 2015, 1-5
 73. National Institute for Health and Care Excellence, *Vemurafenib for treating locally advanced or metastatic BRAF V600 mutation-positive malignant melanoma. Technology appraisal guidance 269*, 12 December 2012, 1-43
 74. Pan-Canadian Oncology Drug Review, *Aldesleukin (Proleukin®)*, June 2015, 1-11
 75. Pan-Canadian Oncology Drug Review, *Dabrafenib (Tafinlar®)*, December 2013, 1-11
 76. Pan-Canadian Oncology Drug Review, *Dabrafenib (Tafinlar®)*, July 2015, 1-11
 77. Pan-Canadian Oncology Drug Review, *Initial recommendation for Nivolumab (Opdivo®)*, January 2016, 1-11
 78. Pan-Canadian Oncology Drug Review, *Ipilimumab (Yervoy®)*, April 2012, 1-10
 79. Pan-Canadian Oncology Drug Review, *Ipilimumab (Yervoy®)*, December 2014, 1-11

80. Pan-Canadian Oncology Drug Review, *Pembrolizumab (Keytruda®)*, October 2015, 1-12
81. Pan-Canadian Oncology Drug Review, *Vemurafenib (Zelboraf®)*, June 2012, 1-10
82. Public Summary Document, *Dabrafenib; capsule, 50 mg and 75 mg, Tafinlar®*, March 2013, 1-8
83. Public Summary Document, *Ipilimumab, concentrate solution for I.V. infusion, 50 mg in 10mL, 200 mg in 40 mL, Yervoy®*, November 2012, 1-11
84. Public Summary Document, *Nivolumab, concentrate solution for infusion, 10 mg/mL, 1 x 4 mL vial, concentrate solution for infusion, 10 mg/mL, 1 x 10 mL vial, Opdivo®*, July 2015, 1-25
85. Public Summary Document, *Pembrolizumab 50 mg vial, 100 mg vial; Keytruda®*, March 2015, 1-44
86. Public Summary Document, *Trametinib 500 microgram tablet, 30, 2 mg tablet, 30; Mekinist®*, November 2014, 1-20
87. Public Summary Document, *Vemurafenib, tablet, 240 mg, Zelboraf®*, July 2012, 1-9
88. Public Summary Document, *Vemurafenib; tablet, 240 mg, Zelboraf®*, March 2013, 1-7
89. Scottish Medicines Consortium, *Dabrafenib, 50mg and 75mg hard capsules (Tafinlar®)* SMC No. (No.1023/15), 06 February 2015, 1-12
90. Scottish Medicines Consortium, *Ipilimumab 5mg/mL concentrate for solution for infusion (Yervoy®)* SMC No. (997/14), 10 October 2014, 1-12
91. Scottish Medicines Consortium, *Ipilimumab 5mg/mL concentrate for solution for infusion (Yervoy®)* SMC No. (779/12), 08 March 2013, 1-11
92. Scottish Medicines Consortium, *Nivolumab, 10mg/mL, concentrate for solution for infusion (Opdivo®)* SMC No. (1120/16), 7.03.2016 r.
93. Scottish Medicines Consortium, *Pembrolizumab 50mg powder for concentrate for solution for infusion (Keytruda®)* SMC No. (1086/15), 9 October 2015, 1-13
94. Scottish Medicines Consortium, *Pembrolizumab 50mg powder for concentrate for solution for infusion (Keytruda®)* SMC No. (1087/15), 9 October 2015, 1-13
95. Scottish Medicines Consortium, *Vemurafenib 240mg film-coated tablet (Zelboraf®)* SMC No. (792/12), 08 November 2013, 1-10

Badania włączone do analizy – II etap:

- | | | | |
|--|----------|-------------|-----------|
| 96. Charakterystyka | Produktu | Leczniczego | Cotellic® |
| http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003960/WC500198563.pdf (data dostępu: 19.04.2016) | | | |

97. De La Cruz-Merino L., Di Guardo L., Grob J. i in., *Clinical features of cobimetinib (COBI)-associated serous retinopathy (SR) in BRAF-mutated melanoma patients (pts) treated in the coBRIM study*, Journal of Clinical Oncology. Conference: 2015 Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, ASCO Chicago, IL United States. Conference Publication: (var.pagings). 33 (15 SUPPL. 1), 1-2
98. Dreno B., Bartley K., Ascierto P. i in., *Quality-of-life (QOL) assessment in patients (pts) with metastatic melanoma receiving vemurafenib (V) and cobimetinib (C)*, Journal of Clinical Oncology. Conference: 2015 Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, ASCO Chicago, IL United States. Conference Publication: (var.pagings). 33 (15 SUPPL. 1), 1-2
99. European Medicines Agency, *Assessment report. Cotellic*, 2015, 1-139
100. Larkin J., Ascierto P., Dreno B. i in., *Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma*, New England Journal of Medicine. 2014 371 (20): 1867-1876
101. Larkin J., Yan Y., McArthur G.A i in., *Update of progression-free survival (PFS) and correlative biomarker analysis from coBRIM: Phase III study of cobimetinib (cobi) plus vemurafenib (vem) in advanced BRAF-mutated melanoma*, Journal of Clinical Oncology. Conference: 2015 Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, ASCO Chicago, IL United States. Conference Publication: (var.pagings). 33 (15 SUPPL. 1): 1-2
102. [REDACTED]
103. [REDACTED]

Publikacje uwzględnione w ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa:

104. *Dane zgłoszone do Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków* <http://www.adrreports.eu/pl/index.html> (data dostępu: 19.04.2016)

105. Food and Drug Administration, *Highlights of prescribing information. Cotellic® (cobimetinib) tablets, for oral use*, 2015, 1-19

Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów – I etap:

106. Dossett L., Kudchadkar R., Zager J., *BRAF and MEK inhibition in melanoma*, Expert Opinion on Drug Safety, 2015, 14 (4), 559-570

107. Jarkowski A., Norris L., Trinh V., *Controversies in the management of advanced melanoma: "gray" areas amid the "black and blue"*, Ann Pharmacother. 2014 Nov;48(11): 1456-68

108. Jordan E., Kelly C., *Vemurafenib for the treatment of melanoma*, Expert Opin Pharmacother. 2012 Dec;13(17): 2533-43

109. Ma C., Armstrong A., *Severe adverse events from the treatment of advanced melanoma: a systematic review of severe side effects associated with ipilimumab, vemurafenib, interferon alfa-2b, dacarbazine and interleukin-2*, J Dermatolog Treat. 2014, 25(5): 401-8

110. Palathinkal D., Sharma T., Koon H., Bordeaux J., *Current systemic therapies for melanoma*, Dermatol Surg. 2014 Sep;40(9): 948-63

111. Ravnán M., Matalka M., *Vemurafenib in patients with BRAF V600E mutation-positive advanced melanoma*, Clin Ther. 2012 Jul;34(7): 1474-86

Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów – II etap:

112. Grimaldi A. M., Simeone E., Ascierto P. A., *Vemurafenib plus cobimetinib in the treatment of mutated metastatic melanoma: the CoBRIM trial*, Melanoma Manag 2015, 2 (3)

113. Ribas A., Gonzalez R., Pavlick A. i in., *Combination of vemurafenib and cobimetinib in patients with advanced BRAFV600-mutated melanoma: A phase 1b study*, The Lancet Oncology. 2014, 15 (9), 954-965

114. Sanlorenzo M., Choudhry A., Vujic I. i in., *Comparative profile of cutaneous adverse events: BRAF/MEK inhibitor combination therapy versus BRAF monotherapy in melanoma*, Journal of the American Academy of Dermatology. 2014, 71 (6), 1102-1109

115. Schmitt R., Kreidler S., Glueck D. i in., *Correlation between early 18F-FDG PET/CT response to BRAF and MEK inhibition and survival in patients with BRAF-mutant metastatic melanoma*, Nucl Med Commun. 2015, 1-7