

# Analiza Kliniczna

## BRAFTOVI<sup>®</sup> (enkorafenib) w skojarzeniu z MEKTOVI<sup>®</sup> (binimetynib)

w leczeniu nieresekcyjnego lub uogólnionego czerniaka  
z obecnością mutacji BRAF V600

## Wykonawca

---

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik  
ul. Krakowska 36/3  
31-062 Kraków  
Tel./fax. 12 430 08 73  
Tel. kom. 608 392 029, 728 993 999  
Internet: <http://www.aestimo.eu>  
E-mail: [biuro@aestimo.eu](mailto:biuro@aestimo.eu)

## Autorzy

---

[Redacted]

## Konflikt interesów

---

[Redacted]

[Redacted]

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 28 listopada 2018 r.

## Spis treści

Wykaz skrótów.....	9
Streszczenie .....	13
ANALIZA KLINICZNA .....	24
1 Cel opracowania.....	25
2 Metodyka .....	25
2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych .....	25
2.1.1 Źródła danych pierwotnych.....	26
2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych .....	26
2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych .....	29
2.1.4 Źródła danych wtórnych.....	30
2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych .....	30
2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych .....	31
2.2 Ocena bezpieczeństwa .....	31
2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników.....	31
2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych .....	31
2.5 Analiza statystyczna.....	32
3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych.....	34
4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych.....	34
5 Enkorafenib z binimetynibem versus wemurafenib – badania z randomizacją.....	37
5.1 Opis metodyki włączonych badań .....	38
5.2 Charakterystyka włączonej populacji.....	44
5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania .....	44
5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych .....	47
5.2.3 Zgodność populacji badania <i>COLUMBUS</i> z wnioskowanym programem lekowym .....	49
5.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji.....	52
5.4 Skuteczność kliniczna.....	55
5.4.1 Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS).....	56
5.4.1.1 Analiza w podgrupach.....	58
5.4.2 Przeżycie całkowite (OS).....	60
5.4.2.1 Analiza w podgrupach.....	61
5.4.3 Odpowiedź na leczenie .....	62

5.4.4	Kontrola choroby (DCR).....	65
5.4.5	Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR).....	66
5.4.6	Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (TTR).....	67
5.4.7	Jakość życia .....	67
5.4.7.1	Analiza w podgrupach – wyjściowa punktacja .....	69
5.4.7.2	Analiza w podgrupach – wyjściowa aktywność LDH .....	70
5.4.7.3	Czas do pogorszenia jakości życia o 10% .....	70
5.4.8	Zużycie zasobów.....	71
5.4.8.1	Częstość hospitalizacji .....	71
5.4.8.2	Czas trwania hospitalizacji .....	72
5.4.8.3	Czas do pierwszej hospitalizacji .....	72
5.4.9	Zużycie leku (czas ekspozycji, względna i rzeczywista intensywność dawki) .....	73
5.5	Bezpieczeństwo .....	74
5.5.1	Poszczególne zdarzenia niepożądane (AEs) .....	74
5.5.2	Zdanie niepożądane w stopniu 3 i 4 .....	88
5.5.3	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAEs) .....	97
5.5.4	Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia lub modyfikacji dawki leku .....	100
5.5.5	Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs).....	102
5.5.6	Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania .....	103
5.5.7	Czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia niepożądanego w stopniu 3 lub 4 .....	106
5.5.8	Czas do przerwania terapii ze względu na AEs .....	107
5.5.9	Zgony.....	108
6	Enkorafenib z binimetynibem versus inne terapie skojarzone – porównanie pośrednie .....	110
6.1	Zakres przeprowadzonych analiz .....	112
6.1.1	Oceniane punkty końcowe .....	115
6.2	Charakterystyka badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim .....	123
6.3	Porównanie populacji badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim .....	133
6.3.1	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania .....	133
6.3.2	Porównanie charakterystyk populacji badań uwzględnianych w porównaniu pośrednim .....	143
6.4	Opis interwencji.....	151
6.5	Zgodność populacji badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim z kryteriami obowiązujących i wnioskowanych programów lekowych.....	156
6.6	Wyniki porównania pośredniego .....	161

6.6.1	Przeżycie całkowite .....	161
6.6.1.1	Analiza w podgrupie chorych bez podwyższonej wyjściowo aktywności LDH .....	163
6.6.1.2	Analiza w podgrupie chorych z podwyższoną aktywnością LDH .....	165
6.6.1.3	Analizy wrażliwości .....	168
6.6.1.3.1	Ograniczona sieć porównania .....	168
6.6.1.3.2	Dopasowanie z uwagi na <i>cross-over</i> .....	170
6.6.1.3.3	Analiza post-hoc nr 1 .....	173
6.6.1.3.4	Analiza post-hoc nr 2 .....	175
6.6.2	Przeżycie wolne od progresji choroby .....	178
6.6.2.1	Analiza w podgrupie bez podwyższonej wyjściowo aktywności LDH .....	181
6.6.2.2	Analiza w podgrupie z podwyższoną aktywnością LDH .....	183
6.6.2.3	Analizy wrażliwości .....	185
6.6.2.3.1	Ograniczona sieć porównania .....	185
6.6.2.3.2	Analiza post-hoc nr 1 .....	188
6.6.2.3.3	Analiza post-hoc nr 2 .....	191
6.6.3	Odpowiedź na leczenie .....	193
6.6.3.1	Obiektywna odpowiedź na leczenie .....	193
6.6.3.2	Całkowita odpowiedź .....	195
6.6.3.3	Częściowa odpowiedź .....	198
6.6.3.4	Choroba stabilna .....	200
6.6.4	Jakość życia .....	202
6.6.4.1	Kwestionariusz FACT-M .....	202
6.6.4.1.1	Zmiana wyniku kwestionariusza FACT-M, ocena w 32 tygodniu .....	202
6.6.4.1.2	Zmiana wyniku kwestionariusza FACT-M, ocena w momencie progresji choroby .....	204
6.6.4.1	Kwestionariusz EQ-5D .....	206
6.6.4.1.1	Zmiana wyniku kwestionariusza EQ-5D, ocena w 32 tygodniu .....	206
6.6.4.1.2	Zmiana wyniku kwestionariusza EQ-5D, ocena w 32 tygodniu, rozszerzona .....	208
6.6.4.1.3	Zmiana wyniku kwestionariusza EQ-5D, ocena w momencie progresji choroby ..	210
6.6.4.1.4	Zmiana wyniku kwestionariusza EQ-5D, ocena w momencie progresji choroby, rozszerzona .....	212
6.6.4.2	Kwestionariusz QLQ-C30 .....	214
6.6.4.2.1	Zmiana wyniku kwestionariusza QLQ-C30, zdrowie ogólne, ocena w 32 tygodniu .....	214

6.6.4.2.1.1	Zmiana wyniku kwestionariusza QLQ-C30, zdrowie ogólne, ocena w 32 tyg., rozszerzona	216
6.6.4.2.2	Zmiana wyniku kwestionariusza QLQ-C30, zdrowie ogólne, ocena w momencie progresji choroby.....	218
6.6.4.2.3	Zmiana wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania fizycznego, ocena w 32 tyg.	220
6.6.4.2.3.1	Zmiana wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania fizycznego, ocena w 32 tyg., rozszerzona .....	222
6.6.4.2.4	Zmiana wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania fizycznego, ocena w momencie progresji choroby .....	224
6.6.4.2.4.1	Zmiana wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania fizycznego – analiza w podgrupie o prawidłowym stężeniu LDH .....	226
6.6.4.2.4.2	Zmiana wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania fizycznego – analiza w podgrupie o podwyższonym stężeniu LDH .....	228
6.6.4.2.5	Zmiana wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania emocjonalnego, ocena w 32 tyg.....	230
6.6.4.2.5.1	Zmiana wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania emocjonalnego, ocena w 32 tyg., rozszerzona.....	232
6.6.4.2.6	Zmiana wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania emocjonalnego, ocena w momencie progresji choroby.....	234
6.6.4.2.6.1	Zmiana wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania emocjonalnego – analiza w podgrupie o prawidłowym stężeniu LDH.....	236
6.6.4.2.6.2	Zmiana wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania emocjonalnego – analiza w podgrupie o podwyższonym stężeniu LDH.....	238
6.6.4.2.7	Zmiana wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania socjalnego, ocena w 32 tygodniu .....	240
6.6.4.2.7.1	Zmiana wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania socjalnego, ocena w 32 tyg., rozszerzona .....	242
6.6.4.2.8	Zmiana wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania socjalnego, ocena w momencie progresji choroby .....	244
6.6.4.2.8.1	Zmiana wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania socjalnego – analiza w podgrupie o prawidłowym stężeniu LDH .....	246

6.6.4.2.8.2	Zmiana wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania socjalnego – analiza w podgrupie o podwyższonym stężeniu LDH .....	248
6.6.5	Bezpieczeństwo.....	250
6.6.5.1	Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia .....	250
6.6.5.2	Ciężkie zdarzenia niepożądane .....	252
6.6.5.3	Zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia.....	254
6.6.5.4	Ból stawów jako zdarzenie niepożądane 3-4 stopnia .....	257
6.6.5.5	Zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy jako zdarzenie niepożądane 3-4 stopnia .....	259
6.6.6	Tabelaryczne podsumowanie wyników porównania pośredniego.....	262
7	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego.....	265
8	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA .....	273
9	Badania w toku.....	274
10	Wyniki .....	275
11	Dyskusja .....	285
12	Ograniczenia przeprowadzonej analizy.....	294
13	Wnioski końcowe .....	296
14	Załączniki.....	298
14.1	Enkorafenib z binimetynibem versus wemurafenib – badania z randomizacją – ocena bezpieczeństwa (data odcięcia 19.05.2016 r.) .....	298
14.1.1	Poszczególne zdarzenia niepożądane (AEs) .....	298
14.1.2	Zdarzenia niepożądane w stopniu 3 i 4.....	312
14.1.3	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAEs).....	323
14.2	Opis skal wykorzystanych w raporcie .....	326
14.2.1	Narzędzie „risk of bias” .....	326
14.2.2	Skala Jadad.....	327
14.2.3	Skala NICE .....	328
14.2.4	FACT-M Melanoma Subscale .....	328
14.2.1	EORTC QLQ C30 .....	329
14.2.1	EQ-5D.....	329
14.3	Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa.....	331
14.4	Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń .....	335

---

14.5	Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń .....	338
14.6	Liczba trafień dla poszczególnych kwerend.....	341
14.7	Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raportu .....	343
	Wkład autorów w opracowanie raportu.....	372
	Spis Tabel.....	373
	Spis Wykresów.....	382
	Piśmiennictwo .....	389



## Wykaz skrótów

<b>AEs</b>	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i> )
<b>AESI</b>	Zdarzenia niepożądane specjalnego znaczenia (z ang. <i>Adverse Events Of Special Interest</i> )
<b>ALP</b>	Fosfataza zasadowa (z ang. <i>Alkaline Phosphatase</i> )
<b>ALT</b>	Aminotransferaza alaninowa (z ang. <i>Alanine Aminotransferase</i> )
<b>ANC</b>	Całkowita liczba neutrofilii (z ang. <i>Absolute Neutrophil Count</i> )
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>APD</b>	Analiza Problemu Decyzyjnego
<b>AST</b>	Aminotransferaza asparaginianowa (z ang. <i>Aspartate Transaminase</i> )
<b>ATP</b>	Adenozynotrójfosforan (z ang. <i>Adenosine Triphosphate</i> )
<b>AWA</b>	Analiza Weryfikacyjna Agencji
<b>BASIQ</b>	<i>Brain Symptom and Impact Questionnaire</i>
<b>bd.</b>	Brak danych
<b>BID</b>	Dwa razy dziennie (z ang. <i>Twice Daily</i> )
<b>BIRC</b>	Zaślepiąca centralna niezależna komisja nadzorująca (z ang. <i>Blinded Independent Central Review Committee</i> )
<b>BOR</b>	Najlepsza odpowiedź na leczenie (z ang. <i>Best Overall Response</i> )
<b>BSC</b>	Najlepsza opieka medyczna (z ang. <i>Best Supportive Care</i> )
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	Przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i> )
<b>CK</b>	Kinaza kreatynowa (z ang. <i>Creatine Kinase</i> )
<b>COB</b>	Kobimetynib
<b>CPP</b>	Produkt fosforanu wapnia (z ang. <i>Calcium Phosphate Product</i> )
<b>CR</b>	Odpowiedź całkowita (z ang. <i>Complete Response</i> )
<b>CrI</b>	Przedział wiarygodności (z ang. <i>Credible Interval</i> )
<b>DB</b>	Dabrafenib
<b>DB + TM</b>	Dabrafenib + trametynib, terapia skojarzona
<b>DC</b>	Kontrola choroby (z ang. <i>Disease Control</i> )
<b>DCR</b>	Kontrola choroby (z ang. <i>Disease Control Rate</i> )
<b>DOR</b>	Czas trwania odpowiedzi (z ang. <i>Duration Of Response</i> )
<b>DTIC</b>	Dakarbazyne
<b>EBM</b>	<i>Evidence Based Medicine</i>
<b>EKG</b>	Elektrokardiografia
<b>EMA</b>	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i> )
<b>EncoBini</b>	Enkorafenib + Binimetynib, terapia skojarzona

EORTC	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i>
EQ-5D	<i>Euroqol-5 dimensions questionnaire</i>
FAERS	FDA Adverse Event Reporting System
FAS	<i>Full analysis set</i>
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i> )
GFR	Współczynnik przesączania kłębuszkowego, wskaźnik filtracji kłębuszkowej (z ang. <i>Glomerular Filtration Rate</i> )
GGN	Górna granica normy
GGT, $\gamma$ -GT	$\gamma$ -Glutamylotranspeptydaza, gamma-glutamylotranspeptydaza, $\gamma$ -glutamylotransferaza, gamma-glutamylotransferaza (z ang. <i>Gamma-Glutamyltransferase, <math>\gamma</math>-Glutamyltransferase, gamma-GT</i> )
GKS	Glikokortykosteroidy
HBV	Wirus zapalenia wątroby typu D (z ang. <i>Hepatitis D Virus</i> )
HCV	Wirus zapalenia wątroby typu C (z ang. <i>Hepatitis C Virus</i> )
HIV	Ludzki wirus niedoboru odporności, ludzki wirus upośledzenia odporności (z ang. <i>Human Immunodeficiency Virus</i> )
HPV	Wirus brodawczaka ludzkiego (z ang. <i>Human Papillomavirus Infection</i> )
HR	Hazard względny (z ang. <i>Hazard Ratio</i> )
HRQoL	Jakość życia zależna od zdrowia (z ang. <i>Health Related Quality of Life</i> )
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
IDMC	Niezależna komisja monitorująca dane (z ang. <i>Independent Data Monitoring Committee</i> )
IFN	Interferon
IL	Interleukina
IQR	Rozstęp ćwiartkowy, rozstęp międzykwartyłowy, przedział międzykwartyłowy, rozstęp kwartylny (z ang. <i>Interquartile Range</i> )
IRT	Interaktywny system głosowy (z ang. <i>Interactive response technology</i> )
ITT	Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Intention To Treat</i> )
IUD	Wkładka wewnątrzmaciczna (z ang. <i>Intrauterine Device</i> )
IUS	Wewnątrzmaciczny system hormonalny (z ang. <i>Intrauterine System</i> )
IVRS	Interaktywny system głosowy (z ang. <i>Interactive Voice Response System</i> )
LCI	Dolna granica 95% przedziału ufności (z ang. <i>Lower Confidence Interval</i> )
LDH	Dehydrogenaza mleczanowa (z ang. <i>Lactate Dehydrogenase</i> )
LVEF	Frakcja wyrzutowa lewej komory (z ang. <i>Left Ventricular Ejection Fraction</i> )
MD	Średnia różnica (z ang. <i>Mean Difference</i> )
mITT	Zmodyfikowana analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Modified Intention To Treat</i> )
MTC	Porównanie pośrednie modelem efektów mieszanych (z ang. <i>Mixed Treatment Comparison</i> )
MTD	Maksymalna tolerowana dawka (z ang. <i>Maximum Tolerated Dose</i> )
MZ	Ministerstwo Zdrowia

ND	Nie dotyczy
NE	Nie do oszacowania (z ang. <i>Not Estimable</i> )
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NMA	Metaanaliza sieciowa (z ang. <i>Network Meta-Analysis</i> )
NNH	Liczba pacjentów leczonych, u których wystąpił dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed to Harm</i> )
NNT	Liczba pacjentów, których należy leczyć, aby wystąpił dodatkowy punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed to Treat</i> )
NO	Nie osiągnięto
NR	Nie osiągnięto (z ang. <i>Not Reached</i> )
NS	Nieistotne statystycznie
OR	Iloraz szans (z ang. <i>Odds Ratio</i> )
ORR	Obiektywna odpowiedź na leczenie (z ang. <i>Overall Response Rate</i> )
OS	Przeżycie całkowite (z ang. <i>Overall Survival</i> )
OUN	Ośrodkowy układ nerwowy
p.p.	Punkt procentowy
PBO	Placebo
PD	Progresja choroby (z ang. <i>Progressive Disease</i> )
per	Percentyl
PFS	Przeżycie wolne od progresji choroby (z ang. <i>Progression Free Survival</i> )
PICO	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i> )
PO	Podanie doustne ( <i>Per Orale</i> )
PP	Populacja zgodna z założeniami protokołu (z ang. <i>Per-Protocol</i> )
PR	Odpowiedź częściowa (z ang. <i>Partial Response</i> )
PRO	Punkt końcowy oceniany samodzielnie przez pacjenta (z ang. <i>Patient-Reported Outcome</i> )
PS	Przegląd systematyczny
PSA	Swoisty antygen sterczowy (z ang. <i>Prostate-Specific Antigen</i> )
QD	Raz dziennie (z ang. <i>Once Daily</i> )
QoL	Jakość życia (z ang. <i>Quality of Life</i> )
QUOROM	<i>Quality of Reporting of Meta-analyses</i>
RB	Korzyść względna (z ang. <i>Relative Benefit</i> )
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i> )
RD	Różnica ryzyka (z ang. <i>Risk Difference</i> )
RPED	Odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki (z ang. <i>Retinal Pigment Epithelial Dystrophy</i> )
RR	Ryzyko względne (z ang. <i>Relative Risk</i> )
RVO	Zamknięcie żyły siatkówki (z ang. <i>retinal vein occlusion</i> )

SAEs	Ciężkie zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Serious Adverse Events</i> )
SAESI	Ciężkie zdarzenia niepożądane specjalnego znaczenia (z ang. <i>Serious Adverse Events Of Special Interest</i> )
SD	Odchylenie standardowe (z ang. <i>Standard Deviation</i> )
SE	Błąd standardowy (z ang. <i>Standard Error</i> )
SLR	Przegląd systematyczny literatury (z ang. <i>Systematic Literature Review</i> )
StD	Choroba stabilna, stabilizacja choroby (z ang. <i>Stable Disease</i> )
TEAEs	Zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia (z ang. <i>Treatment-Emergent Adverse Events</i> )
TM	Trametynib
TNM	Klasyfikacja TNM – system służący do określania stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu
TRAEs	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (z ang. <i>Treatment-Related Adverse Events</i> )
TTR	Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (z ang. <i>Time To Overall Response</i> )
UCI	Górna granica 95% przedziału ufności (z ang. <i>Upper Confidence Interval</i> )
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Leczniczych i Produktów Biobójczych
VAS	Wizualna skala analogowa (z ang. <i>Visual Analog Scale</i> )
VM	Wemurafenib
VM + COB	Wemurafenib + kobimetynib, terapia skojarzona
VTE	Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (z ang. <i>Venous Thromboembolism</i> )
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i> )
WMD	Średnia ważona różnica (z ang. <i>Weighted Mean Difference</i> )

## Streszczenie

### Cel

Celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktów leczniczych Braftovi + Mektovi (enkorafenib + binimetynib, terapia skojarzona dalej nazywana EncoBini) w leczeniu skojarzonym u dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem z mutacją BRAF V600, w związku z oceną zasadności ich finansowania w ramach proponowanego programu lekowego.

Niniejszy raport stanowi adaptację i aktualizację analiz wykonanych przez firmę IQVIA, na potrzeby wniosku o refundację terapii EncoBini w krajach europejskich, w tym złożonych również do brytyjskiej agencji NICE (██████████).

### Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine* (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook*

*for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.2.0.

Analizę rozpoczęto od wyszukiwania badań wtórnych (przeглядów systematycznych i metaanaliz) dotyczących oceny terapii skojarzonej enkorafenibem z binimetynibem w docelowej populacji chorych.

Do analizy skuteczności klinicznej terapii skojarzonej enkorafenibem z binimetynibem włączano badania kliniczne według schematu PICOS:

**Populacja (P, z ang. *population*)** – dorośli chorzy na czerniaka nieresekcyjnego lub przerzutowego z mutacją genu *BRAF V600*;

**Interwencja (I, z ang. *Intervention*)** – enkorafenib + binimetynib [EncoBini] stosowane w dawkowaniu opisanym w ChPL;

**Komparatory (C, z ang. *Comparison*):**

- inhibitor BRAF + inhibitor MEK (wemurafenib + kobimetynib [VM + COB]; dabrafenib + trametynib [DB + TM]) stosowane w dawkowaniu zalecanym w ChPL
- inhibitor BRAF w monoterapii (dabrafenib [DB], wemurafenib [VM]) stosowane w dawkowaniu opisanym w ChPL

**Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O, z ang. *Outcome*)** –

- czas do progresji choroby (PFS, z ang. *progression free survival*)
- przeżycie całkowite (OS, z ang. *overall survival*)
- najlepsza odpowiedź na leczenie:
  - odpowiedź całkowita (CR, z ang. *complete response*),
  - odpowiedź częściowa (PR, z ang. *partial response*)

- stabilizacja choroby (SD, z ang. *stable disease*)
- obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR, z ang. *objective response rate*) – CR + PR
- kontrola choroby (DC, z ang. *disease control*) – CR + PR + SD
- czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (TTR, z ang. *time to overall response*)
- czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR, z ang. *duration of response*)
- zużycie zasobów (hospitalizacje)
- zużycie leków
- ocena jakości życia pacjentów z czerniakiem (kwestionariusze EORTC QLQ-C30, FACT-M, EQ-5D oraz czas do pogorszenia jakości życia)
- ocena bezpieczeństwa: częstości występowania zdarzeń niepożądanych oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych, liczby zgonów, zmian parametrów laboratoryjnych, ocena oznak życiowych, a także ocena dermatologiczna i okulistyczna

#### Rodzaj włączonych badań (S, z ang. *Study*):

- EncoBini: badania RCT (grupy równoległe i naprzemianległe), badania bez randomizacji (jednoramienne i z grupą kontrolną) opublikowane w postaci pełnych tekstów oraz doniesienia konferencyjne prezentujące dodatkowe wyniki;
- w przypadku komparatorów uwzględnionych w porównaniu pośrednim: badania RCT, porównujące dany komparator z inną interwencją, umożliwiające stworzenie sieci porównania pośredniego.

Wykluczano badania niespełniające kryteriów włączenia. Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim

lub angielskim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu PRISMA.

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych URPL, EMA i FDA. Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną.

#### Wyniki

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano przeglądów systematycznych spełniających przyjęte kryteria włączenia do raportu.

#### Enkorafenib z binimetynibem vs wemurafenib w monoterapii – badanie RCT *COLUMBUS*

Odnaleziono jedno wieloośrodkowe badanie RCT z randomizacją, III fazy bez zaślepienia (*open-label*), porównujące produkt leczniczy EncoBini (enkorafenib + binimetynib) z monoterapią wemurafenibem – badanie *COLUMBUS* (NCT01909453, EudraCT: 2013-001176-38). W badaniu obecne było także ramię z enkorafenibem w monoterapii, ale ze względu, że postępowanie to nie stanowi zdefiniowanego komparatora oraz jego uwzględnienie nie wpływało na stworzenie sieci porównania pośredniego, wyniki te nie zostały opisane. Ocenę przeprowadzono w populacji dorosłych chorych z rozpoznaniem histopatologicznie potwierdzonego, miejscowo zaawansowanego, nieresekcyjnego lub przerzutowego (IIIB, IIIC, IV) czerniaka skóry lub pierwotnego czerniaka niewiadomego pochodzenia z potwierdzoną mutacją *BRAF*<sup>V600</sup> (*BRAF*<sup>V600E</sup> lub *BRAF*<sup>V600K</sup>) w stanie sprawności ECOG 0-1, wcześniej nieleczonych lub z progresją w trakcie lub po wcześniejszej

pierwszej linii immunoterapii. Populacja ITT stanowiła 577 chorych (192 vs 191, EncoBini vs VM). Ocena skuteczności interwencji została przeprowadzona w populacji ITT oraz *per protocol* (wszyscy pacjenci z populacji ITT, którzy nie naruszyli założeń protokołu i otrzymali  $\geq 1$  dawkę leczenia). W badaniu *COLUMBUS* wyniki oceny skuteczności klinicznej odnośnie progresji choroby oraz odpowiedzi na leczenie zostały przedstawione na podstawie niezależnej, zaślepionej oceny centralnej (analiza podstawowa) oraz lokalnej. Ponadto, wyniki opisywanej próby pochodzą z dwóch punktów czasowych z datami odcięcia danych: 19.05.2016 oraz 07.11.2017 r. Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono wśród chorych, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku i mieli wykonaną przynajmniej jedną ocenę bezpieczeństwa. Ogółem, analizę bezpieczeństwa przedstawiono dla 378 chorych (191 vs 186, EncoBini vs VM).

### Skuteczność kliniczna

**Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS).** Wyniki obu analiz (centralnej i lokalnej) wskazywały na istotne statystycznie wydłużenie PFS u chorych leczonych terapią skojarzoną w porównaniu do pacjentów otrzymujących wemurafenib w monoterapii. W każdym przypadku parametr HR (hazard względny) progresji lub zgonu był istotnie statystycznie mniejszy w grupie EncoBini w porównaniu do grupy VM. W badaniu *COLUMBUS* wykonano także analizę parametru PFS w podgrupach na podstawie charakterystyki wyjściowej pacjentów oraz z uwzględnieniem czynników stratyfikujących (AJCC oraz ECOG). Wyniki analizy wskazywały na korzyść EncoBini w porównaniu do VM w zakresie wszystkich analizowanych podgrup, z wyjątkiem obecności przerzutów do mózgu

(niska liczebnie podgrupa pacjentów, N = 12 [3,1%]). **EncoBini vs VM:**

- Dane pochodzące z analizy z datą odcięcia danych 19.05.2016 r. (192 vs 191):
  - Ocena centralna:
    - PFS (ITT): 51,0% vs 55,5%, **HR = 0,54 (95% CI: 0,41; 0,71), p < 0,0001;**
    - PFS (PP): 50,5% vs 57,1%, **HR = 0,53 (95% CI: 0,40; 0,70), p < 0,0001;**
  - Ocena lokalna:
    - PFS (ITT): 53,1% vs 63,4%, **HR = 0,49 (95% CI: 0,37; 0,64), p < 0,0001;**
- Dane pochodzące z analizy z datą odcięcia danych 07.11.2017 r. (192 vs 191):
  - Ocena centralna:
    - PFS (ITT): 58,9% vs 61,8%, **HR = 0,51 (95% CI: 0,39; 0,67), p < 0,0001;**
  - Ocena lokalna:
    - PFS (ITT): **HR = 0,47 (0,36; 0,60), p < 0,0001;**

**Przeżycie całkowite (OS).** Leczenie skojarzone enkorafenibem z binimetynibem w porównaniu do pacjentów otrzymujących wemurafenib w monoterapii wydłużało medianę czasu przeżycia całkowitego (data odcięcia danych: listopad 2017 r.) 33,6 miesiący (95% CI: 24,4; 39,2) versus 16,9 mies. (95% CI: 14,0; 24,5). Zaobserwowane różnice były istotne statystycznie: **HR = 0,61 (95% CI: 0,47; 0,79), p < 0,0001.**

Analiza przeżycia całkowitego w podgrupach wyróżnionych na podstawie charakterystyki wyjściowej pacjentów wskazywała na korzyść grupy EncoBini w porównaniu do grupy VM, z wyjątkiem wyjściowej obecności przerzutów do mózgu (niska liczebność podgrupy).

**Odpowiedź na leczenie.** W badaniu *COLUMBUS* prawdopodobieństwo obiektywnej odpowiedzi na leczenie (CR + PR) oraz całkowitej (CR) i częściowej (PR) odpowiedzi na leczenie było

większe w grupie EncoBini w porównaniu do VM. **EncoBini vs VM:**

- Dane pochodzące z analizy z datą odcięcia danych 19.05.2016 r. (192 vs 191):

- Ocena centralna:

- **ORR:** 63,0% vs 40,3%, **RB = 1,56 (95% CI: 1,28; 1,92)**, **p < 0,0001**, **NNT = 5 (95% CI: 4; 8)**;
- **CR:** 7,8% vs 5,8%, **RB = 1,36 (95% CI: 0,64; 2,88)**, **p = 0,4266**;
- **PR:** 55,2% vs 34,6%, **RB = 1,60 (95% CI: 1,27; 2,02)**, **p < 0,0001**, **NNT = 5 (95% CI: 4; 10)**;
- **StD:** 29,2% vs 41,4%, **RB = 0,71 (0,53; 0,93)**, **p = 0,0137**, **NNH = 9 (95% CI: 5; 38)**;
- **PD:** 7,8% vs 18,3%, **RB = 0,43 (95% CI: 0,24; 0,75)**, **p = 0,0034**, **NNT = 10 (95% CI: 6; 27)**.

- Ocena lokalna:

- **ORR:** 75,0% vs 49,2%, **RB = 1,52 (95% CI: 1,29; 1,80)**, **p < 0,0001**, **NNT = 4 (95% CI: 3; 7)**;
- **CR:** 16,1% vs 7,3%, **RB = 2,20 (95% CI: 1,21; 4,01)**, **p = 0,0097**, **NNT = 12 (95% CI: 7; 42)**;
- **PR:** 58,9% vs 41,9%, **RB = 1,41 (95% CI: 1,15; 1,72)**, **p = 0,0011**, **NNT = 6 (95% CI: 4; 15)**;
- **StD:** 18,2% vs 34,6%, **RB = 0,53 (95% CI: 0,37; 0,75)**, **p = 0,0005**, **NNH = 7 (95% CI: 4; 14)**;
- **PD:** 6,8% vs 16,2%, **RB = 0,42 (95% CI: 0,23; 0,77)**, **p = 0,0054**, **NNT = 11 (95% CI: 7; 32)**.

- Dane pochodzące z analizy z datą odcięcia danych 07.11.2017 r. (192 vs 191):

- Ocena centralna:

- **ORR:** 64% vs 41%, **RB = 1,56 (95% CI: 1,27; 1,90)**, **p < 0,0002**, **NNT = 5 (95% CI: 4; 8)**;

- **CR:** 11% vs 8%, **RB = 1,37 (95% CI: 0,74; 2,52)**, **p = 0,3158**;
- **PR:** 52% vs 32%, **RB = 1,60 (95% CI: 1,26; 2,05)**, **p = 0,0002**, **NNT = 6 (95% CI: 4; 11)**;
- **StD:** 29% vs 40%, **RB = 0,71 (95% CI: 0,54; 0,94)**, **p = 0,0176**, **NNH = 9 (95% CI: 5; 46)**;
- **PD:** 8% vs 19%, **RB = 0,41 (95% CI: 0,23; 0,73)**, **p = 0,0024**, **NNT = 10 (95% CI: 6; 24)**.

- Ocena lokalna:

- **ORR:** 76% vs 49%, **RB = 1,55 (95% CI: 1,30; 1,81)**, **p < 0,0001**, **NNT = 4 (95% CI: 3; 6)**;
- **CR:** 19% vs 8%, **RB = 2,30 (95% CI: 1,33; 3,99)**, **p = 0,0031**, **NNT = 10 (95% CI: 6; 25)**;
- **PR:** 56% vs 41%, **RB = 1,38 (95% CI: 1,11; 1,70)**, **p = 0,0030**, **NNT = 7 (95% CI: 4; 19)**;
- **StD:** 17% vs 35%, **RB = 0,50 (95% CI: 0,34; 0,72)**, **p = 0,0002**, **NNH = 6 (95% CI: 4; 12)**;
- **PD:** 7% vs 16%, **RB = 0,45 (95% CI: 0,25; 0,82)**, **p = 0,0088**, **NNT = 12 (95% CI: 7; 40)**.

**Kontrola choroby (DCR).** W badaniu *COLUMBUS* oceniano parametr DCR, który dotyczył chorych, którzy uzyskali CR, PR lub StD. Częstość uzyskiwania powyższego punktu końcowego była większa w grupie otrzymującej EncoBini w porównaniu do VM. **EncoBini vs VM:**

- Dane pochodzące z analizy z datą odcięcia danych 19.05.2016 r. (192 vs 191):

- Ocena centralna:

- **DCR (ITT):** 92,2% vs 81,7%, **RB = 1,13 (95% CI: 1,04; 1,22)**, **p = 0,0026**, **NNT = 10 (95% CI: 6; 27)**;



- Ocena lokalna:
  - DCR (ITT): 93,2% vs 83,8%, **RB = 1,11 (95% CI: 1,03; 1,20), p = 0,0041, NNT = 11 (95% CI: 7; 32);**
- Dane pochodzące z analizy z datą odcięcia danych 07.11.2017 r. (192 vs 191):
  - Ocena centralna:
    - DCR (ITT): 92% vs 81%, **RB = 1,14 (95% CI: 1,05; 1,23), p = 0,0019, NNT = 10 (95% CI: 6; 24);**
  - Ocena lokalna:
    - DCR (ITT): 93% vs 84,0%, **RB = 1,11 (95% CI: 1,03; 1,19), p = 0,0063, NNT = 12 (95% CI: 7; 38).**

#### **Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR).**

Mediana DOR w grupie otrzymującej leczenie skojarzone wynosiła 18,6 miesięcy w porównaniu do 12,3 miesięcy w grupie leczonej monoterapią VM (ocena centralna, data odcięcia danych: 07.11.2018 r.). W ocenie lokalnej mediana DOR wynosiła odpowiednio 16,2 miesięcy vs 7,7 miesięcy. Nie podano istotności statystycznej różnic pomiędzy grupami.

#### **Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (TTR).**

Mediany TTR były podobne w obydwu analizowanych grupach chorych. W analizie centralnej TTR wynosiła 1,8 miesiąca wśród pacjentów leczonych EncoBini w porównaniu z 1,9 mies. w grupie VM, jej wartość była uwarunkowana czasem pierwszej oceny odpowiedzi zaplanowanej protokołem badania. Nie podano istotności statystycznej różnic pomiędzy grupami.

**Ocena jakości życia.** Jakość życia wśród chorych w badaniu *COLUMBUS* była oceniana za pomocą kwestionariuszy FACT-M Melanoma Subscale (FACT-M) oraz EORTC QLQ-C30. Dodatkowo, w ramach analizy *post-hoc* przeprowadzonej przez Zleceniodawcę (██████████) dostępne były dane odnośnie różnic w wyniku zmiany kwestionariusza EQ-5D pomiędzy grupami

EncoBini oraz wemurafenibu. Zaobserwowano poprawę jakości życia na podstawie zmian punktacji w powyższych skali u chorych leczonych EncoBini, w porównaniu do pacjentów leczonych VM, gdzie odnotowano pogorszenie jakości życia w trakcie trwania terapii. Po 6 miesiącach leczenia różnica średnich zmian punktacji w skali FACT-M była istotna statystycznie, **MD = 3,54 pkt (95% CI: 1,02; 6,06), p = 0,0060.** Analiza średnich zmian punktacji w skali EORTC QLQ-C30 również wykazała większą korzyść ze stosowania EncoBini, jednak różnica zmian nie osiągnęła istotności statystycznej, MD = 4,57 (95% CI: -2,68; 11,82), p = 0,2168. Analiza zmiany jakości życia ocenianej w podgrupach w zależności od wyjściowej punktacji w poszczególnych skalach wykazała, że poprawa jest największa wśród chorych z najniższą wyjściową liczbą punktów w zakresie obu narzędzi (FACT-M i EORTC QLQ-C30). Ponadto, u pacjentów z wyższą wyjściową aktywnością LDH odnotowano większą poprawę w zakresie powyższych skali oceniających jakość życia w porównaniu do chorych, którzy mieli prawidłową wyjściową aktywność LDH. W badaniu *COLUMBUS* oceniano także medianę czasu do 10% pogorszenia w punktacji w wyżej wymienionych skali oceny jakości życia. Ryzyko wystąpienia 10% pogorszenia w skali FACT-M było istotnie statystycznie mniejsze w danym czasie wśród chorych otrzymujących EncoBini w porównaniu do VM, mediana nie osiągnięta vs 22,1 mies., **HR = 0,46 (95% CI: 0,29; 0,72).** Podobnie mediana czasu do 10% pogorszenia w zakresie skali EORTC QLQ-C30 (*Global Health Status*) wynosiła wśród chorych otrzymujących leczenie skojarzone 23,9 miesięcy, i była znamienne dłuższa w porównaniu do grupy VM 16,6 miesięcy, **HR = 0,55 (95% CI: 0,37; 0,80).**

**Zużycie zasobów (hospitalizacje).** Częstość hospitalizacji była niższa w grupie EncoBini w porównaniu do VM, odpowiednio: 2,3 (95% CI: 1,6; 3,0) vs 4,4 (95% CI: 3,2; 5,6). Dodatkowo wykazano, że w grupie EncoBini czas trwania hospitalizacji wynosił 30,6 dni/100 osobomiesięcy ekspozycji na lek i był krótszy w porównaniu do grupy chorych otrzymujących VM, gdzie czas trwania hospitalizacji wynosił 46,1 dni/100 osobomiesięcy ekspozycji na lek. Mediana czasu do wystąpienia pierwszej hospitalizacji wśród pacjentów otrzymujących EncoBini wynosiła 5,59 miesiąca (95% CI: 2,99; 6,64), i była dłuższa w porównaniu do wyniku w grupie VM – mediana 3,12 miesiąca (95% CI: 2,20; 4,37).

**Zużycie leku.** Średni czas ekspozycji na leczenie skojarzone wynosił 76,1 tyg. w grupie EncoBini w porównaniu do 43,5 tyg. w grupie VM. Większość chorych w grupie ocenianej interwencji osiągnęła względną intensywność dawki na poziomie 80-100%. Średnia całkowitej względnej intensywności dawki oceniona na podstawie danych do dnia 07.11.2017 w grupie EncoBini wyniosła 90,7% i 87,8% odpowiednio dla enkorafenibu i binimetynibu i była wyższa niż wśród chorych otrzymujących wemurafenib (83,9%).

## Bezpieczeństwo

Ogółem, częstość występowania zdarzeń niepożądanych ( $\geq 1$  AE) bez względu na stopień nasilenia była zbliżona pomiędzy analizowanymi grupami (EncoBini vs VM): 98,4% vs 99,5%, RR = 0,99 (95% CI: 0,97; 1,01),  $p = 0,3272$ . Podobnie, wśród AEs 3 lub 4 stopnia również nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w

częstości występowania (EncoBini vs VM): 57,8% vs 63,4%, RR = 0,91 (95% CI: 0,77; 1,07) (dane pochodzące z odcięcia danych w maju 2016 r.).

Wśród zdarzeń niepożądanych ogółem (niezależnie od stopnia nasilenia) najczęściej odnotowywano zaburzenia ze strony żołądka i jelit (EncoBini vs VM), wśród których najczęściej występowały nudności (43,8% vs 34,9%), biegunka (37,5% vs 34,4%) i zaparcia (29,2% vs 6,5%). Różnice pomiędzy analizowanymi grupami (EncoBini vs VM) nie były istotne statystycznie za wyjątkiem różnicy w częstości występowania zaparć, które znacząco częściej dotyczyły chorych otrzymujących ocenianą interwencję; **RR = 4,52 (95% CI: 2,51; 8,16),  $p < 0,0001$ , NNH = 5 (95% CI: 4; 7)**. Wśród innych zdarzeń niepożądanych istotnie częściej raportowanych w grupie EncoBini w porównaniu do monoterapii wemurafenibem wyróżnia się: astenię, ból pleców, skurcz mięśni, wzrost aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi, ból głowy, zawroty głowy (*dizziness*), niedokrwistość, nieostre widzenie, odwarstwienie siatkówki, obrzęk płamki żółtej oraz zakażenia dróg moczowych. W grupie chorych otrzymujących ocenianą interwencję istotnie rzadziej w porównaniu do grupy chorych otrzymujących VM odnotowano występowanie: zapalenia jamy ustnej, dysfagii, zmniejszenia apetytu, uogólnionego świądu, bólu stawów, hipokaliemii, zaburzeń skóry i tkanki podskórnej (np. wysypki, łysienia, rogowca skóry dłoni i podeszw), reakcji nadwrażliwości, spadku masy ciała oraz raka płaskonabłonkowego (data odcięcia danych: 7 listopad 2017 r.).

Rozpatrując zdarzenia niepożądane w 3 lub 4 stopniu nasilenia, zgodnie z danymi pochodzącymi z analizy z datą odcięcia 7 listopada 2017 roku, najczęściej obserwowano wzrost aktywności gamma-glutamylotransferazy. Istotnie

częściej stwierdzano powyższe zdarzenie niepożądane wśród pacjentów leczonych EncoBini w porównaniu do chorych otrzymujących VM, **RR = 2,91 (95% CI: 1,18; 7,16), p = 0,0204, NNH = 17 (95% CI: 10; 77)**. Podobnie, znacząco częściej odnotowywano wzrost aktywności fosfokinazy kreatynowej (EncoBini vs VM): 7,3% vs 0,0%, **RR = 28,10 (95% CI: 1,69; 467,65), p = 0,0201, NNH = 14 (95% CI: 10; 29)**. Przeciwnie, ból stawów (EncoBini vs VM: 1,0% vs 5,9%; **RR = 0,18 (95% CI: 0,04; 0,78), p = 0,0226, NNT = 21 (95% CI: 12; 84)**), uogólniona wysypka (0% vs 4,3%), wysypka plamisto-grudkowa (0% vs 4,3%) oraz rak płaskonabłonkowy (0% vs 4,3%) istotnie rzadziej stwierdzano w grupie otrzymującej ocenianą interwencję w porównaniu do chorych leczonych VM, dla każdego: **RR = 0,06 (95% CI: 0,00; 0,98), p = 0,0484, NNT = 24 (95% CI: 14; 82)**.

Większość zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TRAEs) występowała rzadziej w grupie otrzymującej EncoBini w porównaniu do monoterapii VM. Podobnie, rzadziej odnotowywano TRAEs prowadzące do przerwania leczenia oraz AEs wymagające przerwy i/lub modyfikacji dawkowania w grupie otrzymującej EncoBini w porównaniu do pacjentów leczonych wemurafenibem. Analizowane różnice nie osiągnęły jednak istotności statystycznej (dane pochodzące z odcięcia danych w listopadzie 2017 r.).

Nie odnotowano istotnych różnic w częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAEs) ogółem (bez względu na nasilenie) pomiędzy analizowanymi grupami chorych: 34,4% vs 37,1%, **RR = 0,93 (95% CI: 0,71; 1,21), p = 0,5810 (EncoBini vs VM)**.

Analiza zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania wykazała zbliżoną częstość występowania powyższego punktu końcowego w obu analizowanych grupach pacjentów:

85,9% vs 88,7%, **RR = 0,97 (95% CI: 0,90; 1,05), p = 0,4180 (EncoBini vs VM)**. Nie odnotowano ciężkich (*serious*) AEs specjalnego zainteresowania wśród chorych biorących udział w badaniu. Najczęściej występującymi AEs specjalnego zainteresowania były zaburzenia skóry i tkanki podskórnej. Wszystkie zdarzenia niepożądane w tej kategorii odnotowywano rzadziej w grupie EncoBini w porównaniu do VM (data odcięcia danych: maj 2016 r.).

Mediana czasu do wystąpienia pierwszych zdarzeń niepożądanych w stopniu 3 lub 4 wśród pacjentów otrzymujących EncoBini wynosiła 8,4 miesiący (95% CI: 6,1; 11,8) w porównaniu do 3,7 miesiący (95% CI: 2,4; 6,5) w grupie otrzymującej wemurafenib. Podobnie, mediana czasu do przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych była dłuższa wśród pacjentów otrzymujących terapię EncoBini w porównaniu do monoterapii VM, 3,8 vs 1,8 mies. [analiza wśród pacjentów z  $\geq 1$  zdarzeniem, dla analizy w całej populacji mediany nie zostały osiągnięte] (data odcięcia danych: maj 2016 r.).

Zgodnie z danymi pochodzącymi z analizy z datą odcięcia danych przypadającą na 7 listopada 2017 r. ogółem odnotowano 12% zgonów wśród chorych otrzymujących EncoBini oraz 11% zgonów w grupie leczonych monoterapią VM. Różnica pomiędzy analizowanymi grupami nie była istotna statystycznie, **RR = 1,11 (95% CI: 0,63; 1,96), p = 0,7075**.

#### **EncoBini versus inne ukierunkowane molekularnie terapie skojarzone (DB + TM oraz VM + COB) – porównanie pośrednie**

W porównaniu pośrednim uwzględniono łącznie 7 badań klinicznych z randomizacją. Badania te pozwoliły na porównanie EncoBini z innymi terapiami skojarzonymi: dabrafenibu z trametynibem (DB+TM) oraz wemurafenibu

z kobimetynibem (VM+COB). Dodatkowo, w sieciach porównania pośredniego były obecne również monoterapie poszczególnych leków wchodzących w skład terapii skojarzonych, a także dakarbazyna (DTIC), które umożliwiały domknięcie sieci porównania pośredniego (w streszczeniu poniżej przedstawiono wyniki jedynie dla porównania z terapiami skojarzonymi). Analiza porównania pośredniego była adaptacją i uaktualnieniem gotowego modelu dostarczonego przez Zleceniodawcę, wykonanego przez firmę IQVIA.

Badania wykorzystane w porównaniu pośrednim to próby: *Co-BRIM* (4 publikacje, VM+COB vs VM), *COMBI-v* (2 publikacje, DB+TM vs VM), *COMBI-d* (4 publikacje, DB+TM vs DB), *BRF113220 part C* (4 publikacje, DB+TM vs DB), *BRIM-3* (3 publikacje, VM vs DTIC), *BREAK-3* (2 publikacje, DB vs DTIC) oraz *COLUMBUS* (2 publikacje, EncoBini vs VM). W badaniach uczestniczyło po kilkuset pacjentów (po ok 200-300 osób w grupie), tylko w badaniu *BRF113220 part C* w analizowanych grupach włączono po 54 pacjentów. Wśród odnalezionych badań, podwójne zaślepienie zastosowano w próbach *COMBI-d* oraz *CoBRIM*, natomiast w pozostałych badaniach nie zastosowano zaślepienia. Kryteria włączenia chorych do badań były spójne (nieresekcyjny lub przerzutowy czerniak skóry, mutacja genu BRAF V600, mierzalna choroba), podobnie jak charakterystyki wyjściowe chorych (mediana wieku około 55 lat, stan sprawności ECOG 0-1, przy czym większość [60-70%] chorych z oceną 0, podobne stadium zaawansowania choroby). Ponadto porównano populację uwzględnioną w ocenianych badaniach z populacją określoną kryteriami opisanymi we wnioskowanym projekcie programu lekowego – uwzględnione w porównaniu pośrednim próby były w większości zgodne z kryteriami włączenia do obowiązują-

cych i wnioskowanych programów lekowych w ramach terapii czerniaka.

W obliczeniach uwzględniono ocenę przeżycia (OS, PFS), odpowiedzi na leczenie (ORR, CR, PR, choroba stabilna StD), a także ocenę jakości życia (kwestionariusze FACT-M, EQ-5D, QLQ-C30) oraz bezpieczeństwa (AEs prowadzące do przerwania leczenia, ciężkie [serious] zdarzenia niepożądane, AEs w stopniu nasilenia 3-4, ból stawów w stopniu 3-4, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy). Ocena w całej analizowanej populacji stanowiła podstawową analizę – dodatkowo wykonano również analizy w podgrupach pacjentów z prawidłową oraz z podwyższoną wyjściowo aktywnością LDH, dla punktów końcowych gdzie takie dane były dostępne. W analizie OS oraz PFS przeprowadzono również szereg analiz wrażliwości, testujących wiarygodność podstawowego oszacowania. W ocenie jakości życia w wariancie podstawowym uwzględniono jedynie badania bez zaślepienia (z uwagi na brak zaślepienia w badaniu *COLUMBUS*), w dodatkowych analizach przetestowano jak uwzględnienie badań z podwójnym zaślepieniem wpłynie na wynik oceny podstawowej (z uwagi na subiektywność oceny, zaślepienie mogło istotnie zakłócać obserwowany wynik).

### Skuteczność kliniczna

**Przeżycie całkowite (OS).** W przypadku porównania z terapiami ukierunkowanymi molekularnie stosowanymi w skojarzeniu, wyniki liczbowo spójnie wskazywały na korzyść EncoBini w ocenie przeżycia całkowitego, ale nie osiągnęły progu znamienności statystycznej: vs DB + TM – HR = 0,89 (95% CrI: 0,65; 1,23); vs VM + COB – HR = 0,87 (95% CrI: 0,61; 1,24). W przeprowadzonych analizach wrażliwości oraz ocenianych podgrupach obserwowano spójność w zakresie kierunku i wielkości efektu, z wyjąt-

kiem podgrupy z podwyższoną wyjściowo aktywnością LDH, gdzie nie potwierdzono korzystnego trendu liczbowego, przy czym różnice także nie były znamienne statystycznie, a podgrupa ta w większości badań była mniej liczna.

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

Zastosowanie EncoBini zmniejszyło ryzyko progresji choroby w porównaniu do komparatorów stosowanych w skojarzeniu, ale wyniki nie osiągnęły znamienności statystycznej: vs DB + TM – HR = 0,79 (95% CrI: 0,05; 11,93); vs VM + COB – HR = 0,81 (95% CrI: 0,58; 1,13). Wyniki przeprowadzonych analiz wrażliwości, a także ocena podgrup wskazywała na spójny i zbliżony liczbowo efekt, a dodatkowo w przypadku podgrupy z podwyższoną aktywnością LDH odnotowano istotny wynik w porównaniu z DB + TM: HR = 0,43 (95% CrI: 0,26; 0,73). W porównaniu z VM + COB w tej podgrupie nie obserwowano znamiennych różnic: HR = 1,09 (95% CrI: 0,64; 1,85). Dodatkowo odnotowano istotny wynik w porównaniu z DB + TM w przypadku analizy uwzględniającej dopasowanie względem czynników wyjściowych badania *COLUMBUS*: HR = 0,737 (95% CrI: 0,543; 0,998).

**Odpowiedź na leczenie.** Szansa wystąpienia obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR = CR + PR) była liczbowo wyższa wśród chorych poddanych terapii EncoBini w odniesieniu do porównywanego leczenia skojarzonego: vs DB + TM – OR = 1,56 (95% CrI: 0,94; 2,59); vs VM + COB – OR = 1,10 (95% CrI: 0,64; 1,92), ale wyniki nie osiągnęły progu znamienności statystycznej. W przypadku odpowiedzi częściowej (PR), stanowiącej większość przypadków ORR, odnotowano znamienne różnice na korzyść EncoBini w porównaniu z DB + TM: OR = 1,73 (95% CrI: 1,04; 2,86). W pozostałych przypadkach oraz w ocenie odpowiedzi całkowitej i

choroby stabilnej obserwowane różnice nie były istotne statystycznie.

#### **Ocena jakości życia**

Ocenę jakości życia w porównaniu pośrednim przeprowadzono w oparciu o trzy narzędzia: kwestionariusze FACT-M, EQ-5D oraz QLQ-C30. Przedstawiono oceny po 32 tygodniach terapii oraz w momencie progresji choroby (PD). Ocena jakości życia była możliwa jedynie w ograniczonej sieci, z wemurafenibem oraz terapią skojarzoną dabrafenib + trametynib jako dostępnymi komparatorami, z uwagi na fakt, że w podstawowym wariancie uwzględniono tylko badania bez zaślepienia, gdyż taką metodykę zastosowano w badaniu *COLUMBUS*, a zaślepienie obecne w innych badaniach mogło wpływać na ocenę subiektywnego punktu końcowego, jakim jest ocena jakości życia. Dodatkowo przeprowadzono również obliczenia w poszerzonej sieci, uwzględniającej próby z podwójnym zaślepieniem, co pozwoliło na dodatkowe porównanie z ramieniem VM+COB.

W przypadku porównania z terapią skojarzoną dabrafenib + trametynib, nie stwierdzono istotnych różnic w ocenie jakości życia, w żadnym z rozpatrywanych kwestionariuszy. Wyniki nie były również istotne w poszerzonej sieci, zarówno dla porównania DB +TM, jak i dla porównania VM + COB.

W przypadku kwestionariusza QLQ-C30 wykonano również porównanie pośrednie dla podskal składających się na ogólną ocenę: skali funkcjonowania fizycznego, emocjonalnego oraz socjalnego. Również w tej analizie odnotowano podobną skuteczność EncoBini, co terapii skojarzonej DB+TM, jak również terapii skojarzonej VM+COB w poszerzonej sieci.

## Bezpieczeństwo

W większości wykonanych porównań, nie stwierdzono znamienych różnic pomiędzy terapią EncoBini oraz pozostałymi komparatorami uwzględnionymi w analizie w szansie pojawienia się określonych zdarzeń niepożądanych, można więc wnioskować o podobnym profilu bezpieczeństwa rozpatrywanych interwencji, choć zaznaczyć należy że w większości przypadków obserwowano mniejsze ryzyko wystąpienia określonych zdarzeń po stronie EncoBini. Istotnie statystycznie różnice obserwowano w porównaniu z wemurafenibem skojarzonym z kobimetynibem, świadczące o mniejszej szansie wystąpienia po stronie EncoBini AEs prowadzących do przerwania leczenia: OR = 0,32 (95% CrI: 0,13; 0,73). Z kolei, zastosowanie EncoBini wiązało się z istotnie większą szansą wystąpienia zwiększenia aktywności GGT zaklasyfikowanego jako zdarzenie niepożądane 3-4 stopnia w porównaniu z terapią skojarzoną dabrafenibem + trametynibem: OR = 3,78 (95% CrI: 1,15; 13,17).

## Wnioski

Skojarzenie enkorafenibu – silnego i wysoce selektywnego inhibitora kinazy BRAF, z binimetynibem – inhibitorem kinaz MEK (Braftovi + Mektovi) – EncoBini, hamuje szlak MAPK, powodując silniejsze działanie przeciwnowotworowe oraz korzystniejszy profil bezpieczeństwa. Efektywność kliniczną EncoBini potwierdzono u dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem z mutacją BRAF V600 w ramach badania klinicznego z randomizacją, gdzie w porównaniu do monoterapii wemurafenibem wykazano istotne wydłużenie przeżycia całkowitego, przeżycia bez progresji choroby, oraz zwiększenia prawdopodobieństwa wystąpienia obiektywnej odpowiedzi na

leczenie (w tym także odpowiedzi całkowitej). Dodatkowo leczenie skojarzone enkorafenibem z binimetynibem było związane z poprawą jakości życia pacjentów, w porównaniu do jego pogorszenia w przypadku monoterapii wemurafenibem. Leczeniu skojarzonemu towarzyszył również korzystny profil bezpieczeństwa na tle monoterapii wemurafenibem – analiza bezpieczeństwa wykazała istotnie mniejszą częstość zdarzeń niepożądanych ogółem oraz w 3 i 4 stopniu ciężkości, a ocena poszczególnych AEs zwraca uwagę na istotnie rzadsze występowanie zaburzeń skóry i tkanki podskórnej. Co istotne, czas do wystąpienia pierwszych zdarzeń niepożądanych w stopniu 3 lub 4 był ponad dwukrotnie dłuższy wśród pacjentów otrzymujących terapię skojarzoną enkorafenibem z binimetynibem w porównaniu do monoterapii wemurafenibem.

Porównanie terapii enkorafenibem z binimetynibem z innymi, refundowanymi w polskich warunkach skojarzeniami inhibitorów BRAF i MEK (wemurafenib + kobimetynib oraz dabrafenib + trametynib), ze względu na brak badań prezentujących bezpośrednie zestawienie rozpatrywanych interwencji (*head-to-head*), przeprowadzone zostało za pomocą porównania pośredniego. W przypadku oceny przeżycia całkowitego wyniki liczbowo wskazywały na korzyść EncoBini, ale nie osiągnęły znamienności statystycznej. Podobną zależność obserwowano w ocenie przeżycia bez progresji choroby oraz obiektywnej odpowiedzi na leczenie, przy czym w niektórych analizach dodatkowych odnotowano znamienne wyższość nad dabrafenibem skojarzonym z trametynibem.

Ocena bezpieczeństwa prowadzona w ramach porównania pośredniego ograniczona była do nielicznych punktów końcowych z uwagi na brak danych umożliwiających przeprowadzenie analizy. Dla większości analizowanych zdarzeń

niepożądanych nie wykazano znamienych różnic dla rozpatrywanych porównań, co sugeruje porównywalny profil bezpieczeństwa, choć zazwyczaj odnotowywano ich mniej w grupie EncoBini. Jedynie szansa wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia była istotnie niższa w przypadku terapii enkorafenibem z binimety nibem w porównaniu do wemurafenibu z kobimety nibem, natomiast znamienne wyższa w ocenie przypadków z podwyższoną aktywnością GGT w 3-4 stopniu w odniesieniu do dabrafenibu + tramety nibu.

**ANALIZA  
KLINICZNA**

**AE**



## 1 Cel opracowania

Celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktów leczniczych Braftovi + Mektovi (enkorafenib + binimetynib, terapia skojarzona dalej nazywana EncoBini) w leczeniu skojarzonym u dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem z mutacją BRAF V600, w związku z oceną zasadności ich finansowania w ramach proponowanego programu lekowego.

Niniejszy raport stanowi adaptację i aktualizację analiz wykonanych przez firmę IQVIA, na potrzeby wniosku o refundację terapii EncoBini w krajach europejskich, w tym złożonych również do brytyjskiej agencji NICE (██████████).

## 2 Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami Evidence Based Medicine (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (*AOTMiT 2016*), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (MZ 02/04/2012) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, wersja 5.2.0 (*Higgins 2017*).

Charakterystyki każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, przedstawiono zarówno w poszczególnych rozdziałach, jak i w załączniku do niniejszego dokumentu, w postaci sumarycznej.

### 2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych

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

### 2.1.1 Źródła danych pierwotnych

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

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

Korzystano także z bibliografii odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Nawiązano kontakt z producentem ocenianego leku celem identyfikacji nieopublikowanych badań, dokonano przeglądu rejestrów badań klinicznych (*National Institutes of Health – clinicaltrials.gov; EU Clinical Trials Register – clinicaltrialsregister.eu*).

Przeszukano również abstrakty z doniesień konferencyjnych następujących towarzystw naukowych (wyszukiwanie do 26.11.2018 r.):

- ESMO Congress: 2018, 2017, 2016, 2014
- European Cancer Congress: 2017, 2015, 2013
- ASCO Annual Meeting: 2018, 2017, 2016, 2015, 2014, 2013
- Society for Melanoma Research Congress: 2018, 2017, 2016, 2015, 2014
- World Cancer Congress: 2018

### 2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych

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

Strategia objęła wyszukiwaniem wszystkie rodzaje badań dotyczących ocenianej technologii medycznej, tj. wtórne i pierwotne, w tym zarówno badania z randomizacją, jak i próby kliniczne bez randomizacji, w tym bez grupy kontrolnej, pragmatyczne i opisy rejestrów (celem poszerzenia oceny skuteczności i bezpieczeństwa). Dodatkowo, w strategii uwzględniono słowa kluczowe służące odnalezieniu badań umożliwiających wykonanie porównania pośredniego z innymi ukierunkowanymi molekularnie

terapia skojarzonymi, refundowanymi w polskich warunkach w leczeniu pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem z obecnością mutacji BRAF V600. W przypadku wyszukiwania badań dla komparatorów włączano jedynie próby RCT umożliwiające zamknięcie sieci porównania pośredniego. W strategii wyszukiwania nie zastosowano ograniczeń czasowych i językowych.

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

Tabela 1. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy
1	binimetinib[all]
2	encorafenib[all]
3	melanoma[all]
4	#1 OR #2
5	#3 AND #4
6	vemurafenib[all]
7	cobimetinib[all]
8	dabrafenib[all]
9	trametinib[all]
10	#6 OR #7 OR #8 OR #9
11	#3 AND #10
12	randomized controlled trial[pt]
13	random allocation[mh]
14	random*[tiab]
15	controlled[tiab]
16	#12 OR #13 OR #14 OR #15
17	#11 AND #16
18	(#5 OR #17)

Tabela 2. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy
1	'binimetinib'/exp AND [embase]/lim
2	'encorafenib'/exp AND [embase]/lim
3	'melanoma'/exp AND [embase]/lim
4	#1 OR #2

Nr	Kwerendy
5	#3 AND #4
6	'vemurafenib'/exp AND [embase]/lim
7	'cobimetinib'/exp AND [embase]/lim
8	'dabrafenib'/exp AND [embase]/lim
9	'trametinib'/exp AND [embase]/lim
10	#6 OR #7 OR #8 OR #9
11	#3 AND #10
12	[randomized controlled trial]/lim AND [embase]/lim
13	randomization:de AND [embase]/lim
14	random*:ab,ti AND [embase]/lim
15	controlled:ab,ti AND [embase]/lim
16	#12 OR #13 OR #14 OR #15
17	#11 AND #16
18	#5 OR #17

Tabela 3. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy
1	binimetinib
2	encorafenib
3	melanoma
4	#1 or #2
5	#3 and #4
6	vemurafenib
7	cobimetinib
8	dabrafenib
9	trametinib
10	#6 or #7 or #8 or #9
11	#3 and #10
12	#5 or #11

Wyszukiwanie przeprowadzono do dnia 26 listopada 2018 r.

### 2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych

Szczegółową dyskusję dotyczącą definicji populacji docelowej i zakres komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (APD *EncoBini 2018*). Stosownie do analizowanego pytania klinicznego zastosowano następujące kryteria selekcji publikacji w oparciu o schemat PICOS:

Tabela 4. Kryteria PICOS.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Populacja</b> (P. z ang. <i>Population</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>dorośli chorzy na czerniaka nieresekcyjnego lub przerzutowego z mutacją genu <i>BRAF V600</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>populacja niezgodna z kryteriami włączenia</li> </ul>
<b>Interwencja</b> (I. z ang. <i>Intervention</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>enkorafenib + binimetynib [EncoBini] stosowane w dawkowaniu opisanym w ChPL</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Interwencja inna niż wymieniona lub stosowana niezgodnie z ChPL</li> </ul>
<b>Komparatory</b> (C. z ang. <i>Comparison</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>inhibitor BRAF + inhibitor MEK (wemurafenib + kobimetynib [VM + COB]; dabrafenib + trametynib [DB + TM]) stosowane w dawkowaniu zalecanym w ChPL</li> <li>inhibitor BRAF w monoterapii (dabrafenib [DB], wemurafenib [VM]) stosowane w dawkowaniu opisanym w ChPL</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>komparator inny niż wymienione lub komparator stosowany niezgodnie z zaleceniami ChPL</li> </ul>
<b>Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych</b> (O. z ang. <i>Outcomes</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>czas do progresji choroby (PFS, z ang. <i>progression free survival</i>)</li> <li>przeżycie całkowite (OS, z ang. <i>overall survival</i>)</li> <li>najlepsza odpowiedź na leczenie:               <ul style="list-style-type: none"> <li>odpowiedź całkowita (CR, z ang. <i>completeresponse</i>),</li> <li>odpowiedź częściowa (PR, z ang. <i>partial response</i>)</li> <li>stabilizacja choroby (SD, z ang. <i>stable disease</i>)</li> </ul> </li> <li>obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR, z ang. <i>objective response rate</i>) – CR + PR</li> <li>kontrola choroby (DC, z ang. <i>disease control</i>) – CR + PR + SD</li> <li>czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (TTR, z ang. <i>time to overall response</i>)</li> <li>czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR, z ang. <i>duration of response</i>)</li> <li>zużycie zasobów (hospitalizacje)</li> <li>zużycie leków</li> <li>ocena jakości życia pacjentów z czerniakiem (dorośli chorzy na czerniaka nieresekcyjnego lub przerzutowego z mutacją genu <i>BRAF V600</i> oraz czas do pogorszenia jakości życia)</li> <li>ocena bezpieczeństwa: częstości występowania zdarzeń niepożądanych oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych, liczby zgonów, zmian parametrów laboratoryjnych, ocena oznak życiowych, a także ocena dermatologiczna i okulistyczna</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>punkty końcowe niezgodne z założonymi</li> <li>ocena farmakokinetyki, farmakodynamiki</li> </ul>
<b>Rodzaj włączonych badań</b> (S. z ang. <i>Study design</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>EncoBini: badania RCT (grupy równoległe i naprzemianległe), badania bez randomizacji (jedno-</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>badania na zwierzętach, badania <i>in vitro</i>, serie przypadków</li> </ul>

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<p>ramienne i z grupą kontrolną) opublikowane w postaci pełnych tekstów oraz doniesienia konferencyjne prezentujące dodatkowe wyniki</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>w przypadku komparatorów uwzględnionych w porównaniu pośrednim: badania RCT, porównujące dany komparator z inną interwencją, umożliwiające stworzenie sieci porównania pośredniego, opublikowane w postaci pełnych tekstów oraz doniesienia konferencyjne prezentujące dodatkowe wyniki punktów końcowych uwzględnionych w porównaniu pośrednim</li> </ul>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>przeglądy systematyczne opisujące ocenianą interwencję</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>opracowania wtórne, w których nie podano dowodów, że wykonano przegląd systematyczny (jedynie informacja o przeszukanych bazach danych, bez szczegółów odnośnie strategii i ram czasowych wyszukiwania) lub nie przedstawiające wyników dla ocenianej interwencji</li> </ul>

Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu PRISMA (*Liberati 2009, Moher 2009*).

#### 2.1.4 Źródła danych wtórnych

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

- Cochrane Library,
  - The Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews),
  - Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews),
  - Health Technology Assessment Database (Technology Assessments);
- Embase;
- MEDLINE przez Pubmed.

#### 2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych

Ponieważ w strategii wyszukiwania badań nie zastosowano słów kluczowych ograniczających wyszukiwanie pod względem rodzaju badania, objęła ona również opracowania wtórne, w związku z czym nie przygotowano osobnej strategii dla takich opracowań.

### 2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych

Do analizy włączano raporty HTA i przeglądy systematyczne dotyczące oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa terapii skojarzonej enkorafenibem i binimetynibem, pod warunkiem, że ich autorzy określili metodykę wyszukiwania (określenie pytania klinicznego, źródeł danych, strategii wyszukiwania, kryteriów włączenia i wykluczenia publikacji) oraz krytycznej oceny wyników oraz ich syntezy (Cook 1997).

Jakość przeglądów systematycznych oceniano za pomocą aktualnej skali AMSTAR (skala AMSTAR 2, opisana w publikacji Shea 2017), której szczegółowy opis przedstawiono w załączniku do niniejszej analizy. Opracowania spełniające te kryteria analizowano następnie, stosując wytyczne oceny przeglądów systematycznych PRISMA (Liberati 2009, Moher 2009).

## 2.2 Ocena bezpieczeństwa

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

## 2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników

Ekstrakcję i analizę danych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa z badań klinicznych przeprowadzało niezależnie dwóch badaczy (■■■■■) za pomocą jednolitego formularza obejmującego informacje na temat populacji, interwencji i punktów końcowych. W przypadku niezgodności analityków starano się dojść do konsensusu z pomocą trzeciej osoby (■■■■■).

## 2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych

Analizy jakości metodologicznej poszczególnych badań dokonywało dwóch niezależnie pracujących badaczy (■■■■■), wątpliwości dyskutowano z udziałem trzeciej osoby (■■■■■) do uzyskania konsensusu. We wnioskowaniu uwzględniono to, czy zastosowano poprawnie randomizację, zaślepienie

i maskowanie próby oraz czy opisano utratę pacjentów z badania. Oceny dokonywano za pomocą jednolitych formularzy opartych na klasycznej skali Jadad (*Jadad 1996*). Dodatkowo przeprowadzono ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (*bias*) za pomocą narzędzia *Risk of Bias*, według wytycznych zamieszczonych w *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.2.0 (*Higgins 2017*). Obok oceny wiarygodności wewnętrznej analizowano także wiarygodność zewnętrzną. Wiarygodność danych następnie hierarchizowano zgodnie z wytycznymi AOTMiT (*AOTMiT 2016*).

## 2.5 Analiza statystyczna

W analizie cech dychotomicznych, metodą Mantela-Haenszela obliczano ryzyko względne (RR) lub korzyść względną (RB), a także parametr bezwzględny – różnicę ryzyka (RD). W przypadku uzyskania istotnego statystycznie wyniku, przedstawiano również parametry NNT/NNH. Ze względu na wielokrotne testowanie hipotezy testami dla parametrów względnych i bezwzględnych, w niektórych skrajnych przypadkach możliwe jest wystąpienie różnic w interpretacji statystycznej wyników – dlatego efekt uznawano za istotny jedynie w przypadku, gdy oba te parametry uzyskiwały istotność statystyczną. Dane ciągłe oceniano jako różnice średnich zmian względem wartości wyjściowych (MD). Dane typu czas do zdarzenia oceniano z kolei za pomocą hazardu względnego (HR).

Metaanalizę wyników wykonywano, gdy istniały podobieństwa dotyczące metodyki ocenianych badań, zdefiniowanych w nich populacji, interwencji i punktów końcowych. W miarę możliwości, metaanalizę wykonywano metodą efektów stałych. Heterogeniczność wyników badań włączonych do analizy oceniano za pomocą testu Q Cochrane'a i statystyką I. W przypadku stwierdzenia heterogeniczności ( $p < 0,1$ ) wykonywano obliczenia metodą efektów zmiennych. Wyniki, gdy było to możliwe, analizowano zgodnie z zasadą zgodności z zaplanowanym leczeniem (*intention-to-treat*) (*Higgins 2017*). Wyniki przedstawiano podając w każdym przypadku 95% przedział ufności (95% CI) oraz poziom istotności statystycznej. Wszystkie obliczenia metaanaliz wykonano za pomocą pakietu statystycznego StatsDirect Statistical Software v. 3.1.18 (StatsDirect Ltd, Altrincham, UK), z wyłączoną opcją dokładnych przedziałów ufności – prezentując wartości zgodne z ogólnie przyjętymi metodami statystycznymi w wytycznych *Cochrane Collaboration* (*Higgins 2017*).

Jeżeli oceniane zdarzenia w jednej z grup nie występowały, do wszystkich wartości analizowanej tablicy dodawano liczbę „0,5” – korekta Haldane'a. Metoda Peto w takiej sytuacji była stosowana, gdy ogólnie częstość zdarzeń była mała, co stanowiło o braku dużych różnic w wielkości efektu w grupach eksperymentalnych versus grupy kontrolne (*Bradburn 2007*).



W ramach analizy porównania pośredniego wykonano obliczenia przy użyciu metaanalizy sieciowej. Metaanaliza sieciowa (model *Mixed Treatment Comparison*, MTC) jest uogólnieniem standardowej metaanalizy porównującej dwa elementy (np. interwencję oraz kontrolę), która dodatkowo uwzględnia dane pochodzące z porównań pośrednich, często bardzo rozbudowanych (stąd nazwa, metaanaliza sieciowa). Model ten można wykorzystać do analizy pośredniej, zamiast standardowego porównania pośredniego przez wspólny komparator (metoda Buchera); tworząc rozbudowane zależności pomiędzy dwoma analizowanymi lekami (często zawierające więcej niż jedno wspólne ogniwo, jak w klasycznym porównaniu pośrednim) (Lu 2004, Hawkins 2009). W piśmiennictwie wskazywane są następujące zalety tej metody (Wells 2009):

- umożliwia porównanie pośrednie więcej niż dwóch różnych interwencji;
- analizy przeprowadzane są na bazie łącznego efektu oszacowanego dla wszystkich włączonych badań, nie dla poszczególnych grup leczenia;
- dzięki kombinacji zarówno pośrednich, jak i bezpośrednich porównań można otrzymać bardziej precyzyjne oszacowanie (węższe przedziały ufności), niż w przypadku porównań opartych wyłącznie na badaniach bezpośrednich;
- metodę MTC można stosować do badań z więcej niż dwoma grupami leczenia (badania o wielu ramionach).

Szczegółowy opis zastosowanych modeli porównania pośredniego przedstawiono w rozdziale poświęconym porównaniu pośredniemu w dalszej części raportu.

### 3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano ogółem 395 opracowań wtórnych, które następnie oceniano na podstawie tytułów oraz streszczeń pod względem przyjętych kryteriów włączenia/wykluczenia. Do analizy w postaci pełnych tekstów wybrano 24 publikacje. Wśród tych opracowań, nie zidentyfikowano żadnego spełniającego przyjęte kryteria. Badania zostały wykluczone z powodu braku poszukiwanych punktów końcowych (10 opracowań), lub nie spełnienia kryteriów przeglądu systematycznego (14 opracowań). Szczegółowe przyczyny wykluczenia opracowań wtórnych analizowanych w postaci tekstów przedstawiono w załączniku do niniejszej analizy.

### 4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W celu identyfikacji badań spełniających przyjęte kryteria włączenia, przeprowadzono wyszukiwanie według założonej strategii z datą odcięcia 26 listopada 2018 roku w trzech bazach danych, uzyskując łącznie 1243 trafienia: 214 w bazie Pubmed, 766 w bazie Embase oraz 263 w bazie Cochrane. Wśród tych rekordów zidentyfikowano 315 duplikatów, które zostały wykluczone z dalszej oceny, natomiast pozostałe 928 publikacji oceniono w postaci tytułów oraz streszczeń.

Analiza tytułów i streszczeń pozwoliła na wstępne wykluczenie 889 rekordów. Wśród nich, 395 dotyczyło opracowań wtórnych (które następnie przeanalizowano w poszukiwaniu przeglądów systematycznych spełniających kryteria włączenia), 280 było abstraktami z doniesień konferencyjnych, natomiast 8 opisano w języku innym niż polski lub angielski. Wykluczono również 180 rekordów opisujących badania o nieodpowiedniej metodyce, 13 opisujących nieodpowiednią interwencję, 8 przedstawiające nieodpowiednią populację oraz 4 w których oceniono nieodpowiedni komparator, a także 1 rekord z uwagi na nieodpowiedni punkt końcowy.

Pozostałe 39 rekordów zakwalifikowano do analizy w pełnym tekście. Wśród nich wykluczono dalsze 18 publikacji: 8 z uwagi na brak poszukiwanych punktów końcowych, 6 opisujących badania w których zastosowano nieodpowiednią metodykę, oraz 3 opisujące badania z nieodpowiednim komparatorem oraz 1 badanie z nieodpowiednią interwencją. Szczegółowe przyczyny wykluczeń poszczególnych pozycji analizowanych w pełnym tekście zebrano w załączniku do niniejszego raportu.

Ostatecznie, w ocenie uwzględniono 21 publikacji, spełniające przyjęte kryteria włączenia. Wśród nich, dwie przedstawiały bezpośrednio ocenę terapii skojarzonej enkorafenibu i binimetynibu:

- 2 publikacje przedstawiające wyniki badania RCT porównującego enkorafenib w skojarzeniu z binimetynibem z monoterapią wemurafenibem i enkorafenibem – próbę *COLUMBUS* (Dummer 2018 i Dummer 2018a);

Pozostałe 19 publikacji przedstawiało badania RCT wykorzystane do przeprowadzenia porównania pośredniego, które obejmowały następujące porównania:

- wemurafenib + kobimetynib vs wemurafenib: 4 publikacji opisujących 1 badanie kliniczne *Co-BRIM* (Ascierto 2016, Dreno 2017, Dreno 2018, Larkin 2014);
- dabrafenib + trametynib vs wemurafenib: 2 publikacje opisujące 1 badanie *COMBI-v* (Grob 2015, Robert 2015);
- dabrafenib + trametynib vs dabrafenib: 8 publikacji opisujących 2 badania kliniczne: *BRF113220 part C* (Flaherty 2012, Latimer 2015b, Long 2016, Long 2018) oraz *COMBI-d* (Long 2014, Long 2015, Long 2017, Schadendorf 2015);
- wemurafenib vs dakarbazyna: 3 publikacje opisujące 1 badanie, *BRIM-3* (Chapman 2011, Chapman 2017, McArthur 2014);
- dabrafenib vs dakarbazyna: 2 publikacje opisujące 1 badanie, *BREAK-3* (Hauschild 2012 oraz Latimer 2015a).

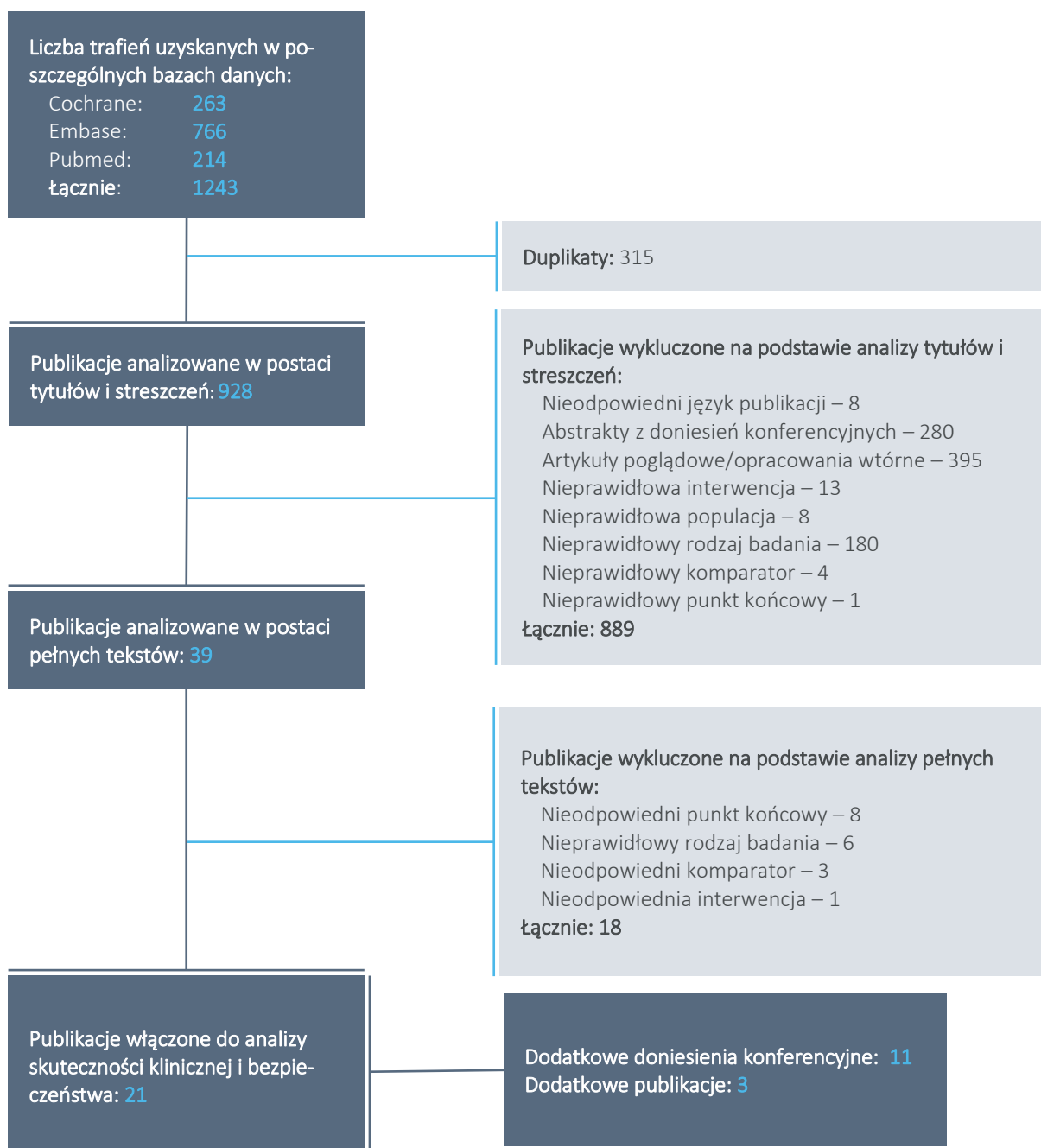
Dodatkowo, wykonano przegląd doniesień konferencyjnych wybranych towarzystw naukowych, i w jego wyniku zidentyfikowano 11 abstraktów przedstawiających dodatkowe bądź uaktualnione dane do odnalezionych badań:

- Badanie *COLUMBUS* – doniesienia konferencyjne Gogas 2017, Arance 2017, Gogas 2018, Dummer 2018b, Dummer 2016;
- Badanie *COMBI-v* – doniesienia konferencyjne Grob 2016, Robert 2016, Robert 2016a, Robert 2016b;
- Badanie *BREAK-3* – doniesienia konferencyjne Hauschild 2013, Hauschild 2014.

Dodatkowo w raporcie uwzględniono materiały prezentujące dodatkowe, nieopublikowane dane do badania *COLUMBUS* dostarczone przez Zleceniodawcę (██████████), a także raport *EPAR 2015* i materiały *NICE 2012* z dodatkowymi danymi do badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim.

Stopień zgodności między analitykami był wysoki (współczynnik kappa = 0,94). Podsumowanie procesu wyszukiwania przedstawiono na wykresie poniżej.

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.



## 5 Enkorafenib z binimetynibem versus wemurafenib – badania z randomizacją

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono jedno badanie *COLUMBUS* (NCT01909453, EudraCT: 2013-001176-38) z randomizacją, fazy III, bez zaślepienia, oceniające efektywność kliniczną skojarzenia enkorafenibu z binimetynibem (EncoBini) w porównaniu z monoterapią wemurafenibem (VM) lub enkorafenibem w leczeniu pacjentów  $\geq 18$  rż. z rozpoznaniem histopatologicznie potwierdzonego, miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego lub przerzutowego (IIIB, IIIC, IV) czerniaka skóry lub pierwotnego czerniaka niewiadomego pochodzenia z potwierdzoną mutacją *BRAF*<sup>V600</sup> (*BRAF* V600E lub *BRAF* V600K), w stanie sprawności ECOG 0-1, wcześniej nieleczonych lub z progresją w trakcie lub po wcześniejszej pierwszej linii immunoterapii choroby zaawansowanej lub przerzutowej.

Badanie przeprowadzono w dwóch częściach, pierwotnie zaplanowano porównanie terapii skojarzonej enkorafenibem (450 mg) z binimetynibem vs wemurafenib i enkorafenib (300 mg, dawka w monoterapii). Na prośbę FDA zaplanowano część 2 z takimi samymi kryteriami włączenia, celem oceny dodania binimetynibu do terapii skojarzonej, która obejmowała podawanie enkorafenibu (w maksymalnej tolerowanej dawce w monoterapii – 300 mg) vs enkorafenib w monoterapii. Rekrutacja do części drugiej z takimi samymi kryteriami włączenia została zaplanowana po zakończeniu rekrutacji do części 1, a wyniki mają być opublikowane oddzielnie. Wyniki części 2 nie stanowią zainteresowania w ramach niniejszego raportu, bo dawka enkorafenibu zastosowana w skojarzeniu nie jest zgodna z dawkowaniem zarejestrowanym.

W badaniu przedstawiono porównanie terapii skojarzonej enkorafenibu z binimetynibem (ocena PFS w niezależnej, zaślepionej, centralnej ocenie – pierwszorzędowy punkt końcowy) z monoterapią wemurafenibem, a także z monoterapią enkorafenibem (w dawce 300 mg) (ocena PFS - kluczowy drugorzędowy punkt końcowy). Zaplanowano hierarchiczną analizę statystyczną, ocenę statystyczną kluczowego drugorzędowego punktu końcowego wykonywano, gdy pierwszorzędowy punkt końcowy uzyskał istotność statystyczną. Ze względu na to, że enkorafenib w monoterapii nie jest rozważanym postępowaniem oraz nie stanowi właściwego komparatora dla ocenianej interwencji, danych dotyczących tej grupy nie przedstawiono w niniejszym raporcie (ramię to również nie umożliwiło poszerzenia sieci porównania pośredniego).

Wyniki kliniczne badania *COLUMBUS* opublikowano w poniższych źródłach:

- *Dummer 2018* (główna publikacja) – efektywność kliniczna, w tym – główna analiza PFS, dla daty odcięcia danych 19 maja 2016 roku;
- *Dummer 2018a* (publikacja) – główna analiza OS dla daty odcięcia danych 7 listopada 2017 roku oraz aktualizacja wyników pozostałych punktów końcowych;
- *Gogas 2017* (plakat konferencyjny) – ocena jakości życia;
- *Arance 2017* (plakat konferencyjny) – zużycie zasobów (częstość hospitalizacji, czas trwania hospitalizacji, czas do wystąpienia pierwszej hospitalizacji, zużycie leku);
- *Gogas 2018* (plakat konferencyjny) – ocena zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania;
- *Dummer 2018b* (prezentacja konferencyjna) – analiza OS dla daty odcięcia danych 7 listopada 2017 roku;
- *Dummer 2016* (prezentacja konferencyjna) – zużycie zasobów (czas ekspozycji, względna intensywność dawki), czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia niepożądanego w stopniu 3 lub 4, czas do przerwania terapii ze względu na AEs,

## 5.1 Opis metodyki włączonych badań

Badanie *COLUMBUS* to międzynarodowe, wieloośrodkowe badanie kliniczne III fazy z randomizacją, bez zaślepienia (*open-label*), przeprowadzone w schemacie grup równoległych. W badaniu weryfikowano hipotezę wyższości (*superiority*) stosowania terapii skojarzonej – EncoBini (enkorafenib oraz binimetynib) nad wemurafenibem (VM) lub enkorafenibem (Enco) w leczeniu pacjentów z rozpoznaniem miejscowo zaawansowanego, nieresekcyjnego lub uogólnionego czerniaka z potwierdzoną mutacją *BRAF V600*.

Badanie *COLUMBUS* prowadzone było w 162 ośrodkach na terenie 28 krajów (w tym 1 w Polsce). Firma Array BioPharma była sponsorem badania.

Pierwszorzędownym punktem końcowym w opisywanym badaniu RCT było przeżycie wolne od progresji (PFS, z ang. *progression free survival*) w grupie EncoBini w porównaniu do VM ocenione przez centralną, niezależną komisję zaślepioną w stosunku do przydzielonej interwencji (BIRC, z ang. *blinded independent central review committee*). Analiza PFS porównująca wyniki w grupie EncoBini vs VM została

przedstawiona z użyciem czynników stratyfikujących (AJCC, z ang. *The American Joint Committee on Cancer* oraz ECOG, z ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*), a także przeprowadzona dodatkowo w podgrupach uwzględniających wyjściowe charakterystyki populacji. Podobnie, analiza przeżycia całkowitego – OS – została przedstawiona z uwzględnieniem podgrup chorych bazujących na podstawie wyjściowych charakterystyk. Kluczowym drugorzędowym punktem końcowym w analizowanym badaniu był parametr PFS oceniany w porównaniu EncoBini vs enkorafenib. Wśród pozostałych drugorzędowych punktów końcowych uwzględniono ocenę przeżycia całkowitego, najlepszej odpowiedzi na leczenie, w ramach której oceniano: odpowiedź całkowitą (CR, z ang. *complete response*), odpowiedź częściową (PR, z ang. *partial response*), chorobę stabilną (StD, z ang. *stable disease*) oraz progresję choroby (PD, z ang. *progressive disease*). Oceniano także obiektywną odpowiedź na leczenie (ORR, z ang. *overall response rate*) – CR + PR, kontrolę choroby (DCR, z ang. *disease control rate*) – CR + PR + StD, czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR, z ang. *duration of response*), czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (TTR, z ang. *time to response*), jakość życia oraz bezpieczeństwo. Analizowano również zużycie zasobów (hospitalizacje) i zużycie leków. Najlepsza odpowiedź na leczenie (CR, PR, StD, PD), ORR, DCR, DOR oraz TTR były oceniane przez centralną, niezależną komisję zaślepioną w stosunku do przydzielonej interwencji (BIRC) oraz komisję lokalną. Definicje poszczególnych punktów końcowych przedstawiono w dalszej części raportu. Główne wyniki badania dotyczące oceny guza oceniane były przez BIRC, wyniki oceny komisji lokalnej wykorzystywano w dodatkowych analizach. W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę metodyki badania *COLUMBUS*.

Tabela 5. Charakterystyka metodyki badania RCT *COLUMBUS* włączonego do analizy; EncoBini vs VM.

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMIT/punktacja Jadad	Okres obserwacji [mies.]	Ocena mocy badania	Liczebność grup EncoBini vs VM	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>COLUMBUS</i> (NCT01909453)	<i>superiority</i>	IIA/4 (R2;B1;W1)	mediana 16,6 mies. (95% CI: 14,8; 16,9) dla daty odcięcia danych 19.05.2016 r. mediana: 32,1 mies. (95% CI: 29,5; 32,3) dla daty odcięcia danych: 07.11.2017 r.	tak	192 vs 191	skuteczność: ITT, <i>per protocol</i> *, bezpieczeństwo: populacja <i>safe-ty</i> <sup>^</sup>	162 ośrodki w 28 krajach (w tym 1 w Polsce)	Array BioPharma

<sup>^</sup> analiza przeprowadzona w populacji wszystkich włączonych pacjentów, którzy otrzymali  $\geq 1$  dawkę leku i zostali poddani  $\geq 1$  ocenie bezpieczeństwa po rozpoczęciu badania;

\* populacja *per-protocol* uwzględniała wszystkich pacjentów z populacji ITT (wszyscy włączeni chorzy poddani randomizacji), którzy nie naruszyli założeń protokołu i otrzymali  $\geq 1$  dawkę leczenia.

Oszacowanie wielkości próby wykonano na podstawie median PFS uzyskanych w innych badaniach klinicznych oceniających skojarzenie enkorafenibu z binimetynibem lub monoterapię enkorafenibem oraz monoterapię wemurafenibem.

W badaniu *COLUMBUS* nie określono z góry okresu obserwacji, a pacjentów obserwowano do momentu uzyskania określonej liczby zdarzeń. Leczenie kontynuowano do stwierdzenia progresji choroby w ocenie centralnej, zgonu, nieakceptowalnej toksyczności lub wycofania zgody. Oszacowanie wielkości populacji wykonano dla porównania oceny PFS dla kluczowego drugorzędowego punktu końcowego (porównanie EncoBini z enkorafenibem) i wymagano 191 zdarzeń progresji choroby do uzyskania HR rzędu 0,667, przy zachowaniu 80% mocy jednostronnego testu log-rank i poziomie istotności 2,5%. Dla głównego porównania EncoBini vs VM, założono, że w celu uzyskania HR na poziomie 0,58, z 90% mocą statystyczną w teście jednostronnym i poziomie istotności 2,5% konieczne jest stwierdzenie 145 zdarzeń PFS. Oszacowano częstość utraty z obserwacji na poziomie 15% i na tej podstawie założono, że do badania należy zakwalifikować 576 chorych (po 192 w każdej z grup). W momencie pierwszego odcięcia danych (19.05.2016 r.) stwierdzono 98 zdarzeń PFS w grupie EncoBini oraz 106 zdarzeń PFS w grupie VM, a mediana okresu obserwacji wyniosła 16,6 miesięcy (*Dummer 2018*). Natomiast w momencie drugiego odcięcia danych (07.11.2017 r.) odnotowano 113 zdarzeń PFS w grupie EncoBini oraz 118 zdarzeń PFS w grupie VM, a mediana okresu obserwacji wynosiła 32,1 miesięcy. Dla przeżycia całkowitego (OS) założono przeprowadzenie analizy *interim* po wystąpieniu 232 zdarzeń w grupie EncoBini i VM (*Dummer 2018a*).

Analizę skuteczności przeprowadzono w populacji ITT (z ang. *intention to treat*), czyli wszystkich pacjentów poddanych randomizacji. Ponadto, w badaniu uwzględniono również populację *per-protocol* dotyczącą wszystkich chorych z populacji ITT, którzy nie naruszyli założeń protokołu i otrzymali przynajmniej jedną dawkę leczenia. Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono wśród wszystkich chorych, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku i zostali poddani przynajmniej jednej ocenie bezpieczeństwa po rozpoczęciu badania.

W badaniu *COLUMBUS* randomizacji poddano 577 osób, z czego 192 pacjentów zostało przydzielonych do grupy EncoBini, a 191 do grupy VM. Do drugiej daty odcięcia danych (listopad 2017 r.) ogółem 78% i 91%, odpowiednio z grup EncoBini i VM przerwało leczenie, w tym odpowiednio 52% vs 57% z powodu progresji choroby, a 10% vs 13% z powodu zdarzeń niepożądanych. Odsetek pacjentów utraconych z obserwacji był niewielki – wyniósł < 1%. W momencie drugiego odcięcia danych 22% w grupie Enco-



Bini i 7% w grupie VM pozostawało w trakcie leczenia. Szczegółowe dane dotyczące przepływu pacjentów w badaniu *COLUMBUS* zawiera poniższa tabela.

Tabela 6. Przepływ chorych w badaniu *COLUMBUS*.

Etap badania		<i>COLUMBUS</i>	
Skrining		1345	
Randomizacja		577	
		EncoBini	VM
Przydział do grup		192	191 (5 pacjentów nie otrzymało leczenia ze względu na decyzję własną lub opiekuna)
Data odcięcia danych: 19.05.2016 ( <i>Dummer 2018</i> )			
<u>Ogółem</u>		124 (64,6)	159 (83,2)
Przerwanie leczenia n (%*)	▪ progresja choroby	83 (43,2)	101 (52,9)
	▪ zdarzenia niepożądane	16 (8,3)	26 (13,6)
	▪ decyzja lekarza	8 (4,2)	13 (6,8)
	▪ decyzja pacjenta lub opiekuna	7 (3,6)	15 (7,9)
	▪ zgon	7 (3,6)	4 (2,1)
	▪ naruszenie protokołu	2 (1,0)	–
	▪ utrata z obserwacji	1 (0,5)	–
	Pacjenci pozostający w trakcie leczenia		68 (35,4)
Data odcięcia danych: 07.11.2017 ( <i>Dummer 2018a</i> )			
<u>Ogółem</u>		149 (77,6)	173 (93)
Przerwanie leczenia n (%*)	▪ progresja choroby	99 (51,6)	109 (58,6)
	▪ zdarzenia niepożądane	20 (10,4)	25 (13,4)
	▪ decyzja lekarza lub pacjenta/opiekuna	20 (10,4)	34 (18,3)
	▪ zgon	8 (4,2)	4 (2,2)
	▪ inne (naruszenie protokołu, utrata z obserwacji, wskazanie do stos. innego leku)	2 (1)	0 (0)
Pacjenci pozostający w trakcie leczenia		43 (22,4)	13 (7%)
Analiza skuteczności, n (%*)		192 (100%)	191 (100%)
Analiza bezpieczeństwa, n (%*)		192 (100%)	186 (97,4%)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Ocenę jakości badania RCT *COLUMBUS* przeprowadzono przy użyciu metody zalecanej przez *Cochrane Collaboration* – ocena ryzyka błędu systematycznego (*risk of bias*). W badaniu przeprowadzono po-

prawną randomizację w stosunku 1:1:1 ze stratyfikacją pod względem stadium zaawansowania wg AJCC, ECOG oraz statusu mutacji *BRAF* (w drugiej modyfikacji protokołu czynnik stratyfikacyjny dotyczący mutacji *BRAF* został zastąpiony przez wcześniejszą immunoterapię I linii [tak vs nie]). Procedura została przeprowadzona za pomocą interaktywnego systemu centralnego, dlatego ryzyko błędu wynikające z selekcji pacjentów uznano za niskie. Analizowana próba była badaniem klinicznym bez zaślepienia (*open-label*) i zarówno badacze jak i pacjenci byli świadomi przyporządkowanej grupy terapeutycznej, jednakże ocena wyników została przeprowadzona poprzez niezależną, zaślepioną komisję centralną. Wobec powyższego ryzyko błędu systematycznego w zakresie zaślepienia pacjentów i personelu medycznego uznano za niejednoznaczne. Ocena punktów końcowych: PFS i odpowiedzi na leczenie była dokonywana przez niezależną, zaślepioną komisję, dlatego ryzyko błędów systematycznych dla tych punktów w kontekście zaślepienia oceny wyników określono jako niskie. OS stanowi obiektywny punkt końcowy, dlatego ryzyko błędu systematycznego w zakresie oceny wyników również jest niskie. Przeciwnie, w przypadku oceny jakości życia, ryzyko błędu systematycznego związane z zaślepieniem wyników opisano jako wysokie, ponieważ wiedza o otrzymywanym leczeniu może mieć wpływ na subiektywną ocenę jakości życia określaną przez pacjenta. W badaniu *COLUMBUS* wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa zostały przedstawione zgodnie z założeniami protokołu, a pacjenci, którzy przerwali leczenie podlegali dalszej obserwacji, dlatego ryzyko błędu systematycznego wynikającego z niekompletności wyników uznano za niskie. Ponadto, przedstawiono również wyniki wszystkich punktów końcowych zadeklarowanych w protokole, a wyniki pozostałych punktów końcowych zostały zaprezentowane w osobnych publikacjach. W niniejszym raporcie uwzględniono także dane pochodzące z nieopublikowanych źródeł. Wobec powyższych, nie zidentyfikowano ryzyka błędu systematycznego w zakresie selektywnej prezentacji wyników. Dodatkowe przyczyny mogące wpływać na ryzyko błędu systematycznego w analizowanej publikacji nie zostały zidentyfikowane.

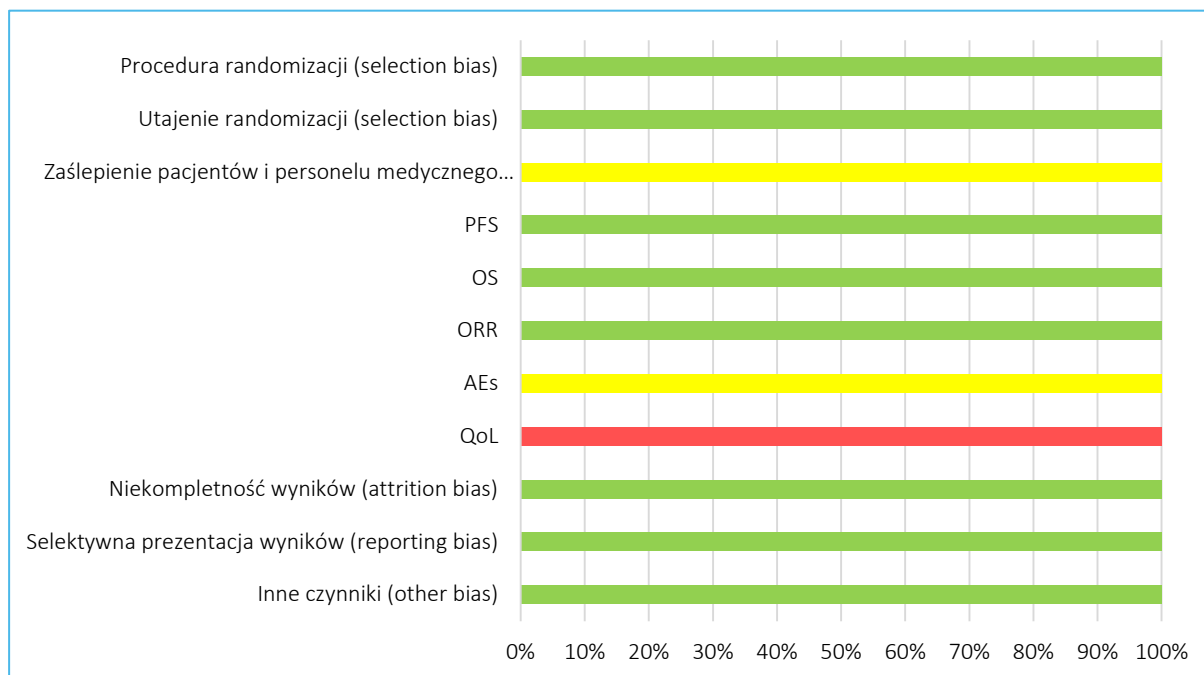
Szczegółowe wyniki oceny badania wraz z uzasadnieniem wyboru zestawiono poniżej w tabeli.

Tabela 7. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu RCT *COLUMBUS*, przy użyciu narzędzia *Cochrane Collaboration*.

Element oceny	Badanie <i>COLUMBUS</i>	
	Ryzyko	Uzasadnienie oceny
Procedura randomizacji ( <i>selection bias</i> )	niskie	randomizacja blokowa (wielkość bloku: 9) przeprowadzona w stosunku 1:1:1 ze stratyfikacją pod względem stadium zaawansowania wg AJCC (IIIB, IIIC, IVM1a, IVM1v lub IVM1c), ECOG (0 lub 1) oraz statusu mutacji <i>BRAF</i> ( <i>BRAF</i> <sup>V600E</sup> , <i>BRAF</i> <sup>V600K</sup> ); Po 2 modyfikacji protokołu (20.12.2013), status mutacji <i>BRAF</i> został zastąpiony przez czynnik stratyfikacyjny dotyczący wcześniejszej immunoterapii I linii (tak vs nie)

Badanie COLUMBUS		
Element oceny	Ryzyko	Uzasadnienie oceny
Utajenie randomizacji ( <i>selection bias</i> )	niskie	alokacja przeprowadzona za pomocą zwalidowanego programu IRT (z ang. <i>Interactive response technology</i> )
Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego ( <i>performance bias</i> )	niejednoznaczne	badanie bez zaślepienia ( <i>open-label</i> ), badacze oraz pacjenci nie byli zaślepieni odnośnie przyporządkowanych grup terapeutycznych, ale należy zaznaczyć, że główna analiza dotycząca oceny guza wykonana była przez niezależną, zaślepioną komisję (BIRC)
PFS	niskie	oceny progresji choroby dokonywała centralna, niezależna komisja zaślepiona w stosunku do przydzielonej interwencji (BIRC), oceny progresji choroby dokonywano zgodnie z wystandaryzowanymi kryteriami (RECIST v.1.1)
OS	niskie	wynik tego punktu końcowego jest w pełni obiektywny, a brak zaślepienia nie wpływa na wiarygodność oceny
Zaślepienie oceny wyników ( <i>detection bias</i> )	ORR	ocena odpowiedzi na leczenie (ORR, PR, CR, SD, PD, DCR, DOR, TTR) przeprowadzona przez niezależną komisję zaślepioną w stosunku do przydzielonej interwencji (BIRC), oceny odpowiedzi na leczenie dokonywano przy pomocy wystandaryzowanych kryteriów RECIST v.1.1
AEs	niejednoznaczne	nasilenie AEs stopniowano wg kryteriów oceny toksyczności terapii onkologicznych (NCI CTC-AE v.4.03), co ogranicza wpływ subiektywnej oceny zdarzeń niepożądanych rozpatrywanych pod kątem nasilenia, w tym poważnych
QoL	wysokie	wiedza o otrzymywanym leczeniu może mieć wpływ na subiektywną ocenę jakości życia dokonywaną przez pacjentów
Niekompletność wyników ( <i>attrition bias</i> )	niskie	Zgodnie z założeniami protokołu badania w analizie skuteczności uwzględniono wszystkich pacjentów poddanych randomizacji. Wyniki analizy bezpieczeństwa przedstawiono dla wszystkich chorych, którzy otrzymali $\geq 1$ dawkę leku (w grupie VM 97,4% chorych zostało włączonych do analizy bezpieczeństwa, ponieważ 5 chorych wycofało zgodę na badania przed otrzymaniem terapii)
Selektywna prezentacja wyników ( <i>reporting bias</i> )	niskie	Wyniki dla wszystkich punktów końcowych zadeklarowanych w protokole zostały przedstawione w publikacji (PFS, ORR, DOR, TTR, bezpieczeństwo), natomiast wyniki pozostałych punktów końcowych: OS, QoL, zużycie zasobów zostaną przedstawione w osobnych publikacjach (wyniki dla tych punktów końcowych dostępne są w źródłach konferencyjnych oraz materiałach dostarczonych przez Podmiot Odpowiedzialny). Nie odnaleziono danych dotyczących wyników analizy farmakokinetycznej oraz oceny wpływu ECOG na uzyskiwane wyniki, ale powyższe punkty końcowe nie wpływają znacząco na analizę kliniczną, dlatego pomimo braku wyników ryzyko błędu systematycznego w zakresie selektywnej prezentacji oceniano jako niskie.
Inne czynniki ( <i>other bias</i> )	niskie	Nie zidentyfikowano innych czynników ryzyka wystąpienia błędu systematycznego

Na wykresie poniżej (Wykres 2) podsumowano wyniki oceny według narzędzia *Cochrane Risk of Bias*.

Wykres 2. Podsumowanie oceny według narzędzia *Cochrane Risk of Bias*; badanie *COLUMBUS*.

## 5.2 Charakterystyka włączonej populacji

### 5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Do badania *COLUMBUS* kwalifikowano dorosłych chorych z rozpoznaniem miejscowo zaawansowanego, nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka skóry lub czerniaka pierwotnego o nieznanym punkcie wyjścia potwierdzonego w badaniu histopatologicznym w stadium IIIB, IIIC lub IV wg AJCC. Wymagano potwierdzonej mutacji *BRAF* w tkance nowotworowej (*BRAF V600E* lub *BRAF V600K*). Ponadto, w badaniach radiologicznych lub fotograficznych konieczne było stwierdzenie przynajmniej jednej zmiany mierzalnej wg kryteriów RECIST v. 1.1.

Do badania kwalifikowano wcześniej nieleczonych chorych lub pacjentów, u których w trakcie lub po pierwszej linii immunoterapii choroby miejscowo zaawansowanej lub przerzutowej wystąpiła progresja. Wcześniejsze leczenie inhibitorami *BRAF* lub *MEK* (>1 linia immunoterapii), stosowanie chemioterapii systemowej lub intensywnej radioterapii miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego czerniaka stanowiło czynnik wykluczający.

Stan sprawności pacjentów włączonych do badania powinien wynosić 0-1. Ponadto, do badania kwalifikowano chorych z prawidłową czynnością poszczególnych narządów, w tym serca, szpiku kostnego oraz prawidłowymi wynikami badań laboratoryjnych. Z badania wykluczano pacjentów z nieleczonymi zmianami w ośrodkowym układzie nerwowym, czerniakiem błony naczyniowej lub śluzowej, przerzu-

tami do opony miękkiej i pajęczynówki mózgu oraz rdzenia kręgowego w wywiadzie. Chorzy z upośledzeniem czynności serca, układu naczyniowego oraz przewodu pokarmowego nie mogli zostać włączeni, podobnie jak pacjenci ze schorzeniami nerwowo-mięśniowymi i wcześniejszą lub obecną chorobą nowotworową.

Do badania nie włączano kobiet w ciąży lub karmiących piersią, a kobiety w wieku rozrodczym musiały wyrazić zgodę na stosowanie powszechnie akceptowalnych, skutecznych metod antykoncepcji.

Szczegóły dotyczące poszczególnych kryteriów włączenia oraz wykluczenia zostały zestawione w tabeli poniżej.

Tabela 8. Kryteria selekcji chorych w badaniu *COLUMBUS*.

Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	
Kryteria włączenia	
Jednostka chorobowa	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Histologicznie potwierdzone rozpoznanie miejscowo zaawansowanego, nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka skóry lub czerniaka o nieznanym punkcie wyjścia w stadium IIIB, IIIC lub IV wg AJCC</li> <li>▪ obecna mutacja <i>BRAF</i><sup>V600E</sup> i/lub <i>BRAF</i><sup>V600K</sup> w tkance nowotworowej</li> <li>▪ przynajmniej jedna zmiana mierzalna za pomocą radiologicznych lub fotograficznych metod zgodnie z wytycznymi RECIST wersja 1.1</li> </ul>
Dotychczasowe leczenie	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ brak wcześniejszego leczenia lub progresja w trakcie lub po pierwszej linii immunoterapii z powodu nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego czerniaka skóry lub czerniaka o nieznanym punkcie wyjścia</li> </ul>
Czynność narządów wewnętrznych/choroby towarzyszące	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ prawidłowe wartości parametrów laboratoryjnych (ANC <math>\geq 1,5 \times 10^9/l</math>, hemoglobina <math>\geq 9</math> g/dl bez przetoczeń krwi, liczba płytek krwi <math>\geq 100 \times 10^9/l</math> bez przetoczeń krwi, AST i ALT <math>\leq 2,5 \times</math> GGN, <math>\leq 5 \times</math> GGN u pacjentów z przerzutami do wątroby, całkowita bilirubina <math>\leq 2</math> GGN, kreatynina <math>\leq 1,5</math> mg/dl lub klirens kreatyniny <math>\geq 50</math> ml/min)</li> <li>▪ ujemny wynik testu <math>\beta</math>-hCG (jedynie u kobiet w wieku rozrodczym) przeprowadzony 72 godziny przed pierwszą dawką</li> <li>▪ prawidłowa czynność szpiku kostnego</li> <li>▪ prawidłowa czynność narządów (w tym również serca: LVEF <math>\geq 50\%</math>, średnia z trzech pomiarów czasu trwania odstępu QTc <math>\leq 480</math> ms)</li> </ul>
Pozostałe kryteria	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ kobiety i mężczyźni w wieku <math>\geq 18</math> lat</li> <li>▪ ECOG 0-1</li> <li>▪ możliwość przyjmowania leków doustnie</li> <li>▪ świadoma zgoda na leczenie</li> </ul>
Kryteria wykluczenia	
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ nieleczone zmiany w OUN (z wyjątkiem znanych zmian OUN, które były leczone radioterapią lub chirurgicznie, nie stwierdzono progresji zmian w OUN w ciągu <math>\geq 4</math> tygodni oraz odstawienie kortykosteroidów <math>\geq 3</math> tygodnie wcześniej)</li> <li>▪ czerniak błony naczyniowej lub śluzowej</li> <li>▪ serododatni wynik na obecność HIV i/lub aktywne zapalenie wątroby typu B lub C</li> <li>▪ przerzuty do opony miękkiej i pajęczynówki mózgu i rdzenia kręgowego w historii choroby</li> <li>▪ zamknięcie żyły siatkówki (RVO, z ang. <i>retinal vein occlusion</i>) lub ryzyko wystąpienia RVO (np. niekontrolowana zaćma lub</li> </ul>	

### Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

nadciśnienie wewnątrzgałkowe, zespół nadmiernej lepkości lub nadkrzepliwość w wywiadzie)

- zespół Gilberta w wywiadzie
- wcześniejsze leczenie inhibitorami BRAF lub MEK (dozwolone wcześniejsze leczenie adiuwantowe IFN, IL-2 oraz inną immuno-, radio- lub chemioterapią), wcześniejsze leczenie chemioterapią systemową, intensywna radioterapia
- stosowanie preparatów będących w fazie badań innych niż immunoterapia stosowana w leczeniu miejscowo zaawansowanego, nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka oraz > 1 linią immunoterapii miejscowo zaawansowanego, nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka (terapia immunologiczna musi zostać zakończona ≥6 tygodni przed randomizacją)
- zaburzenia sercowo-naczyniowe lub istotna choroba sercowo-naczyniowa (ostre zespoły sercowe: zawał serca, niestabilna dławica piersiowa, pomostowanie tętnic wieńcowych, angioplastyka tętnic wieńcowych lub stentowanie < 6 miesięcy przed screeniowaniem; objawowa przewlekła niewydolność serca, klinicznie istotna arytmia obecnie lub w przeszłości i/lub zaburzenia przewodzenia < 6 miesięcy przed screeniowaniem, z wyjątkiem migotania przedsionków i napadowego częstoskurczu nadkomorowego)
- niekontrolowane nadciśnienie tętnicze pomimo leczenia
- zaburzenia nerwowo-mięśniowe związane z wysokim stężeniem kinazy kreatynowej (np. miopatie zapalne, dystrofia mięśniowa, stwardnienie zanikowe boczne, rdzeniowy zanik mięśni)
- allogeniczne przeszczepienie macierzystych komórek krwiotwórczych lub narządów w wywiadzie
- pacjenci planujący forsowny wysiłek fizyczny po pierwszej dawce leczenia; pacjenci powinni unikać wysiłku związanego z dużą aktywnością mięśniową, która może skutkować wzrostem stężenia CK (z ang. *creatine kinase*) w surowicy, podczas leczenia MEK162
- wcześniejszy lub obecny złośliwy nowotwór (z wyjątkiem skutecznie leczonego raka podstawnokomórkowego lub płaskonabłonkowego skóry [przed rozpoczęciem badania konieczne prawidłowe wyleczenie rany]; raka szyjki macicy *in situ* lub innego nowotworu łitego leczonego z intencją całkowitego wyleczenia bez oznak nawrotu przez ≥3 lata przed rozpoczęciem badania)
- zaburzenia żołądkowo-jelitowe (np. aktywna choroba wrzodowa, niekontrolowane nudności, wymioty, biegunka, zespół złego wchłaniania)
- każdy inny stan, który w ocenie lekarza stanowi przeciwwskazanie do uczestnictwa w badaniu ze względu na bezpieczeństwo lub możliwość stosowania się do procedur w badaniu (*compliance*) np. zakażenie, stany zapalne, niedrożność jelit, brak możliwości przełykania leku, problemy socjalne/psychologiczne, itd.
- duże zabiegi chirurgiczne lub radioterapia ≤ 3 tygodnie przed rozpoczęciem badania lub pacjenci z utrzymującymi się objawami niepożądanymi tych procedur
- ciąża (okres od poczęcia do zakończenia ciąży, potwierdzony dodatnim testem hCG) lub laktacja
- kobiety w wieku rozrodczym, wyjątek: równoczesne stosowanie skutecznej antykoncepcji przez okres trwania badania oraz 8 tygodni po zakończeniu stosowania leku (6 miesięcy w przypadku kobiet przydzielonych do grupy otrzymującej wemurafenib); wysoce efektywne metody antykoncepcji to:
  - całkowita abstynencja (okresowa abstynencja, np. metoda kalendarzykowa, owulacyjna, objawowo-termiczna, populacyjna oraz stosunek przerywany nie są akceptowalną metodą antykoncepcji)
  - sterylizacja żeńska (obustronna, chirurgiczna owariektomia z lub bez histerektomii) lub podwiązanie jajowodów ≥6 tygodni przed rozpoczęciem badania. W przypadku owariektomii, tylko po potwierdzeniu stanu reprodukcyjnego w badaniach hormonalnych
  - sterylizacja męska (≥6 miesięcy przed skryningiem), w przypadku kobiet uczestniczących w badaniu, partner poddany wazektomii powinien być jedynym partnerem
  - skojarzenie poniższych metod:
    - metody hormonalne stosowane doustnie, we wstrzyknięciach lub implantach lub inne formy antykoncepcji hormonalnej o porównywalnej skuteczności (wskaźnik niepowodzeń <1%), np. dopochwowy pierścień hormonalny lub przezskórna antykoncepcja hormonalna
    - zastosowanie wkładki wewnątrzmacicznej (IUD, z ang. *intrauterine device*) lub wewnątrzmacicznego systemu hormonalnego (IUS, z ang. *intrauterine system*)
    - metody barierowe: prezerwatywy lub kapturek antykoncepcyjny z żelem/płynem/kremem plemnikobójczym, czopek dopochwowy

Hormonalna antykoncepcja doustna powinna być stosowana równocześnie z metodą barierową ze względu na nieznane efekty interakcji leków. Uznaje się, że kobiety są w okresie pomenopauzalnym bez potencjału rozrodczego, jeśli

### Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

przez 12 miesięcy nie odnotowano spontanicznego, naturalnego krwawienia miesięczkowego (*amenorrhea*) u kobiet z właściwym profilem klinicznym (np. odpowiedni wiek, objawy naczynioruchowe w wywiadzie) lub przebyły chirurgiczną, obustronną owariectomię (z lub bez histerektomii) lub podwiązanie jajowodów  $\geq 6$  tygodni przed badaniem. W przypadku wykonania tylko owariectomii, jedynie po potwierdzeniu stanu rozrodczego pacjentki poprzez ocenę stężenia hormonów można stwierdzić brak potencjału rozrodczego.

- aktywni seksualnie mężczyźni, chyba że stosują prezerwatywy podczas stosunków płciowych w czasie przyjmowania leku oraz 8 tygodni po zakończeniu terapii
- medyczne, psychiatryczne, poznawcze lub inne stany, które mogą wpływać na zdolność pacjenta do zrozumienia informacji, wyrażenia świadomej zgody, stosowania się do protokołu badania oraz zakończenia badania
- pacjenci stosujący nie-miejscowe preparaty, będące silnymi inhibitorami CYP3A4 (wyjątek: pacjenci, którzy przerwali terapię lub zmienili na inny lek  $\geq 3$  dni przed randomizacją)

## 5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W okresie od 30 grudnia 2013 r. do 10 kwietnia 2015 r. do badania COLUMBUS włączono 577 pacjentów, których w wyniku randomizacji przydzielono do grup terapii skojarzonej enkorafenibem i binimetynibem (EncoBini, N = 192), monoterapii wemurafenibem (VM, N = 191) i nieopisywanej w raporcie monoterapii enkorafenibem (N = 194). Wyjściowe charakterystyki demograficzne i kliniczne były dobrze zbalansowane między grupami (brak istotnych statystycznie różnic).

W tabeli poniżej zebrano wyjściowe charakterystyki chorych uczestniczących w badaniu COLUMBUS.

Tabela 9. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniu włączonym do oceny efektywności porównania EncoBini vs VM; badanie COLUMBUS.

Wyjściowa charakterystyka		EncoBini N=192	VM N=191
Mediana wieku (zakres) [lata]		57,0 (20–89)	56,0 (21–82)
Liczba mężczyzn, n (%)		115 (60)	111 (58)
Status ECOG, n (%)	0	136 (71)	140 (73)
	1	56 (29)	51 (27)
Stężenie LDH, n (%)	$\geq$ GGN	55 (29)	52 (27)
	< GGN	137 (71)	139 (73)
Mutacja BRAF, n (%)	BRAF V600E	170 (89)	168 (88)
	BRAF V600K	22 (11)	23 (12)
Stadium zaawansowania wg AJCC <sup>^</sup> , n (%)	IIIB/IIIC	9 (5)	11 (6)
	IVM1a	26 (14)	24 (13)
	IVM1b	34 (18)	31 (16)

Wyjściowa charakterystyka		EncoBini N=192	VM N=191
	IVM1c	123 (64)	125 (65)
Liczba zajętych narządów, n (%)	1	47 (24)	45 (24)
	2	58 (30)	59 (31)
	≥3	87 (45)	87 (46)
Wcześniejsza immunoterapia, n (%)		57 (30)	57 (30)
• ipilimumab		7 (4)	7 (4)
• anty-PD-1 lub anty-PD-L1		1 (1)	0 (0)
• interferon lub interleukiny		51 (27)	52 (27)

LDH dehydrogenaza mleczanowa (z ang. *lactate dehydrogenase*);

GGN górna granica normy;

ECOG skala oceny sprawności (z ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*);

AJCC *American Joint Committee on Cancer*

^ Klasyfikacja TNM, rewizja 8. z 2017 roku: stadium IIIB (T3b N0 M0): zmiana 2,01-4 mm z owrzodzeniem; stadium IIIB (T4a N0 M0): zmiana >4mm bez owrzodzenia; stadium IIIC (T4b N0 M0) zmiana >4 mm z owrzodzeniem; stadium IVM1a: stwierdza się przerzuty odległe w skórze lub w tkankach miękkich, stadium IVM1b: stwierdza się przerzuty odległe w płucach (+/- cechy M1a), stadium IVM1c: stwierdza się przerzuty odległe w innych narządach poza ośrodkowym układem nerwowym (+/- M1a lub M1b) (*Krzemie-niecki 2018*).

Mediana wieku wynosiła 56-57 lat, a większość stanowili mężczyźni (EncoBini 60% vs VM 58%). Większość ocenianych chorych (nieco ponad 70%) była w bardzo dobrym stanie sprawności, ECOG 0. Pozostali mieli status sprawności oceniony na 1. W publikacji nie zamieszczono informacji dotyczących pochodzenia chorych zakwalifikowanych do badania.

Prawidłowe stężenie LDH (nieprzekraczające górnej granicy normy) miało większość włączonych chorych (71-73%). U pozostałych stężenie LDH było równe lub przekraczało GGN.

W badanej grupie chorych dominowała mutacja  $BRAF^{V600E}$  (prawie 90%). Ponad 60% pacjentów miało nowotwór w stadium IVM1c wg kryteriów AJCC, u kilkunastu procent chorych nowotwór oceniono na stadium IVM1a lub IVM1b, a stadium IIIB/IIIC stwierdzono u około 5% pacjentów. Badane grupy nie różniły się między sobą również w zakresie stopnia zajęcia narządów. Zajęcie pojedynczych narządów raportowano u 24% chorych, u ok. 30% pacjentów stwierdzono zajęcie 2 narządów, natomiast zajęcie 3 lub więcej narządów obecne było u ok. 45% chorych.

Trzydzieści procent włączonych chorych było wcześniej leczonych immunoterapią, którą w większości stanowiły interferony lub interleukiny (u 27% pacjentów), natomiast terapia ipilimumabem obecna była u 4% pacjentów, natomiast leki z grupy inhibitorów punktów końcowych stosował tylko jeden pacjent.



### 5.2.3 Zgodność populacji badania *COLUMBUS* z wnioskowanym programem lekowym

W tabeli poniżej zestawiono kryteria włączenia przedstawione w projekcie wnioskowanego programu lekowego oraz te wyszczególnione w badaniu *COLUMBUS*, w celu określenia wiarygodności zewnętrznej badania.

Tabela 10. Ocena zgodności populacji badania *COLUMBUS* z wnioskowanym programem lekowym.

Kryterium	Definicja populacji w badaniu <i>COLUMBUS</i>	Definicja populacji w programie lekowym	Zgodność
Ogólne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> <li>Histologicznie potwierdzone rozpoznanie miejscowo zaawansowanego, nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka skóry lub czerniaka o nieznanym punkcie wyjścia w stadium IIIB, IIIC lub IV wg AJCC</li> <li>Obecna mutacja <i>BRAF V600E</i> i/lub <i>BRAF V600K</i> w tkance nowotworowej</li> <li>Przynajmniej jedna zmiana mierzalna za pomocą radiologicznych lub fotograficznych metod zgodnie z wytycznymi RECIST wersja 1.1</li> <li>Wiek <math>\geq 18</math> lat</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Rozpoznanie nieresekcyjnego (IIIC) lub uogólnionego (IV) czerniaka</li> <li>Potwierdzenie mutacji <i>BRAF V600</i> w komórkach nowotworu za pomocą zwalidowanego testu</li> <li>Zmiany nowotworowe umożliwiające ocenę odpowiedzi na leczenie wg kryteriów RECIST</li> <li>Wiek <math>\geq 18</math> lat</li> </ul>	Kryteria zgodne w zakresie definicji choroby, wieku, stadium zaawansowania czerniaka (por. niżej). Obecność mutacji <i>BRAF V600</i> zgodne z aktualnymi zapisami rejestracyjnymi dla produktów leczniczych Braftovi i Mektovi.
Kryteria wcześniejszego leczenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>Brak wcześniejszego leczenia lub progresja w trakcie lub po pierwszej linii immunoterapii z powodu nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego czerniaka skóry lub czerniaka o nieznanym punkcie wyjścia</li> <li>Brak wcześniejszego leczenia inhibitorami BRAF lub MEK (dozwolone wcześniejsze leczenie adiuwantowe IFN, IL-2 oraz inną immuno-, radio- lub chemioterapią), chemioterapią systemową, intensywna radioterapia</li> <li>Brak stosowania preparatów będących w fazie badań innych niż immunoterapia stosowana w leczeniu miejscowo zaawansowanego, nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka oraz <math>&gt; 1</math> linią immunoterapii miejscowo zaawansowanego, nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wykluczone stosowanie jednoczesnej chemioterapii</li> </ul>	We wnioskowanym programie lekowym brak zdefiniowanych kryteriów dotyczących wcześniejszego leczenia. Terapię mogą otrzymywać pacjenci wcześniej nieleczeni lub po wcześniejszej linii immunoterapii – taka populacja została uwzględniona w badaniu <i>COLUMBUS</i>
Stan ogólny	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sprawność w stopniu 0-1 wg ECOG</li> <li>Wykluczenie ciąży lub karmienia piersią u pacjentek</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sprawność w stopniu 0-1 wg ECOG</li> <li>Wykluczenie ciąży lub karmienia piersią u pacjentek</li> </ul>	Kryteria zgodne
Zmiany w OUN	<ul style="list-style-type: none"> <li>Brak nieleczonych zmian w OUN (z wyjątkiem znanych zmian OUN, które były leczone radioterapią lub chirurgicznie, nie stwierdzono progresji zmian w OUN w ciągu <math>\geq 4</math> tygodni oraz odstawienie kortykosteroidów <math>\geq 3</math> tygodnie wcześniej)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Jeżeli rozpoznano świeże przerzuty do OUN warunkiem włączenia do programu jest ich bezobjawowość. U chorych wcześniej leczonych z powodu zajęcia OUN, brak objawów spowodowanych przerzutami do</li> </ul>	Kryteria zgodne

Kryterium	Definicja populacji w badaniu COLUMBUS	Definicja populacji w programie lekowym	Zgodność
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wykluczano chorych z przerzutami do opony miękkiej i pajęczynówki mózgu i rdzenia kręgowego w historii choroby</li> </ul>	OUN oraz przerzuty do OUN stabilne przez $\geq 1$ miesiąc po leczeniu chirurgicznym lub po radioterapii	
Nowotwory	<p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Czerniak błony naczyniowej lub śluzowej</li> <li>Wcześniejszy lub obecny złośliwy nowotwór (z wyjątkiem skutecznie leczonego raka podstawonokomórkowego lub płaskonabłonkowego skóry [przed rozpoczęciem badania konieczne prawidłowe wyleczenie rany]; raka szyjki macicy <i>in situ</i> lub innego nowotworu łitego leczonego z intencją całkowitego wyleczenia bez oznak nawrotu przez <math>\geq 3</math> lata przed rozpoczęciem badania)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Brak współistniejących schorzeń uniemożliwiających leczenie</li> <li>Wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych leczonych z założeniem paliatywnym (niezależnie od uzyskanej odpowiedzi) oraz niezyskania całkowitej odpowiedzi w przypadku nowotworów leczonych z założeniem radykalnym, z wyjątkiem nowotworów złośliwych skóry</li> </ul>	Kryteria zgodne
Czynność narządów wewnętrznych i choroby towarzyszące	<ul style="list-style-type: none"> <li>Prawidłowa czynność narządów (w tym również serca: LVEF <math>\geq 50\%</math>, średnia z trzech pomiarów czasu trwania odstępu QTc <math>\leq 480</math> ms)</li> <li>Prawidłowa czynność szpiku kostnego</li> <li>Prawidłowe wartości parametrów laboratoryjnych (ANC <math>\geq 1,5 \times 10^9/l</math>, hemoglobina <math>\geq 9</math> g/dl bez przetoczeń krwi, liczba płytek krwi <math>\geq 100 \times 10^9/l</math> bez przetoczeń krwi, AST i ALT <math>\leq 2,5 \times</math> GGN, <math>\leq 5 \times</math> GGN u pacjentów z przerzutami do wątroby, całkowita bilirubina <math>\leq 2</math> GGN, kreatynina <math>\leq 1,5</math> mg/dl lub klirens kreatyniny <math>\geq 50</math> ml/min)</li> </ul> <p>Kryteria wykluczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Zaburzenia sercowo-naczyniowe lub istotna choroba sercowo-naczyniowa (ostre zespoły sercowe: zawał serca, niestabilna dławica piersiowa, pomostowanie tętnic wieńcowych, angioplastyka tętnic wieńcowych lub stentowanie <math>&lt; 6</math> miesięcy przed screenowaniem; objawowa przewlekła niewydolność serca, klinicznie istotna arytmia obecnie lub w przeszłości i/lub zaburzenia przewodzenia <math>&lt; 6</math> miesięcy przed screenowaniem, z wyjątkiem migotania przedsionków i napadowego częstoskurczu nadkomorowego)</li> <li>Niekontrolowane nadciśnienie tętnicze pomimo leczenia</li> <li>Zaburzenia nerwowo-mięśniowe związane z wysokim stężeniem kinazy kreatynowej (np. miopatie zapalne, dystrofia mięśniowa, stwardnienie zanikowe boczne, rdzeniowy zanik mięśni)</li> <li>Zamknięcie żyły siatkówki (RVO) lub ryzyko wystąpienia RVO (np. niekontrolowana ząbka lub nadciśnienie wewnątrzgałkowe, zespół nadmiernej lepkości lub nadkrze-</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wielkość odstępu QTc w badaniu EKG <math>&lt; 500</math> ms</li> <li>Wyniki badania morfologii oraz badań biochemicznych krwi umożliwiające leczenie zgodnie z Charakterystykami Produktów Leczniczych enkorafenib i binimetynib</li> <li>Brak przeciwwskazań do stosowania leków określonych w Charakterystykach Produktów Leczniczych enkorafenib i binimetynib</li> </ul>	Kryteria zgodne; w badaniu COLUMBUS kryteria były bardziej szczegółowe, ale zawierały się w kryteriach programu lekowego

Kryterium	Definicja populacji w badaniu <i>COLUMBUS</i>	Definicja populacji w programie lekowym	Zgodność
	<ul style="list-style-type: none"> <li>pliwność w wywiadzie)</li> <li>▪ Zespół Gilberta w wywiadzie</li> <li>▪ Serododatni wynik na obecność HIV i/lub aktywne zapalenie wątroby typu B lub C</li> <li>▪ Zaburzenia żołądkowo-jelitowe (np. aktywna choroba wrzodowa, niekontrolowane nudności, wymioty, biegunka, zespół złego wchłaniania)</li> <li>▪ Każdy inny stan, który w ocenie lekarza stanowi przeciwwskazanie do uczestnictwa w badaniu ze względu na bezpieczeństwo lub możliwość stosowania się do procedur w badaniu (<i>compliance</i>) np. zakażenie, stany zapalne, niedrożność jelit, brak możliwości przełykania leku, problemy socjalne/psychologiczne, itd.</li> <li>▪ duże zabiegi chirurgiczne lub radioterapia <math>\leq 3</math> tygodnie przed rozpoczęcie badania lub pacjenci z utrzymującymi się objawami niepożądanymi tych procedur</li> </ul>		
Czas trwania leczenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Leczenie kontynuowano do wystąpienia progresji choroby w ocenie centralnej, zgonu, nieakceptowalnych toksyczności lub wycofania zgony na terapię</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Kliniczna lub potwierdzona obrazowo progresja choroby</li> <li>▪ Toksyczność leczenia z wystąpieniem <math>\geq 1</math> AE będącego zagrożeniem życia wg kryteriów CTC</li> <li>▪ Utrzymująca się/nawracająca, nieakceptowalna toksyczność <math>&gt; 3</math> stopnia wg CTC</li> <li>▪ Istotne lub trwałe obniżenie sprawności wg ECOG wymagające zakończenia leczenia</li> <li>▪ Nadwrażliwość na leki lub substancje pomocnicze</li> </ul>	Kryteria zgodne

Kryteria włączenia w dużej mierze pokrywały się między programem lekowym oraz badaniem *COLUMBUS*. W obu przypadkach uwzględniono dorosłych chorych ( $\geq 18$  roku życia) z histologicznie potwierdzonym rozpoznaniem nieresekcyjnego lub uogólnionego czerniaka, co odpowiada stadium zaawansowania wg klasyfikacji AJCC: IIIB lub IV. W badaniu *COLUMBUS* włączano również chorych w stadium IIIB, ale łącznie populacja w stadiach IIIB/IIIC stanowiła 5%, zatem nie stanowi to ograniczenia wnioskowania.

W badaniu *COLUMBUS* wymagano, aby pacjenci wykazywali obecność mutacji *BRAF V600* w komórkach nowotworowych (*BRAF V600E* lub *BRAF V600K*). Zapisy programu lekowego są zgodne z aktualnymi zapisami rejestracyjnymi dla leków Braftovi (enkorafenib) (*ChPL Braftovi 2018*) oraz Mektovi (binimetynib) (*ChPL Mektovi 2018*), gdzie terapia skojarzona jest wskazana do leczenia dorosłych pacjen-

tów z nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem skóry z obecnością mutacji *BRAF V600*. W badaniu *COLUMBUS* u większości pacjentów odnotowano obecność mutacji *BRAF V600E*, a odsetki pomiędzy analizowanymi grupami były zbliżone (około 88%).

Ponadto, w obu przypadkach zmiany nowotworowe powinny być oceniane zgodnie z wytycznymi RECIST wersja 1.1. Kwalifikacja uwzględniała chorych w stanie sprawności 0-1 w skali ECOG.

W zapisach wnioskowanego programu lekowego nie sprecyzowano dokładnie kryteriów dotyczących wcześniejszego leczenia (poza wykluczeniem jednoczesnego stosowania chemioterapii). Do badania *COLUMBUS* włączano chorych bez wcześniejszego leczenia lub z progresją w trakcie lub po pierwszej linii immunoterapii. Ponadto, do badania nie kwalifikowali się chorzy, u których wcześniej stosowano terapię inhibitorami *BRAF* i/lub *MEK*. Każda systemowa chemioterapia, intensywna radioterapia lub leczenie w fazie badań inne niż immunoterapia, a także > 1 linia immunoterapii stosowana w leczeniu miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego lub przerzutowego czerniaka stanowiły kryterium wykluczenia z badania. Zgodnie z danymi przedstawionymi w badaniu około 30% chorych było leczonych wcześniejszą immunoterapią, z czego inhibitory punktów kontrolnych zastosowano u około 4-5%. Populacja badania *COLUMBUS* odzwierciedla zatem chorych włączanych w polskich warunkach do programu lekowego, którzy będą nieleczeni lub otrzymają wcześniej immunoterapię.

Podobnie jak w programie lekowym, w badaniu *COLUMBUS* nie mogli uczestniczyć chorzy z objawowymi przerzutami w OUN oraz z innymi nowotworami złośliwymi. Nie włączano również pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania enkorafenibu lub binimetynibu – reakcje nadwrażliwości, nieprawidłowe wartości parametrów laboratoryjnych lub zaburzenia czynności narządów wewnętrznych, a także z chorobami towarzyszącymi uniemożliwiającymi rozpoczęcie leczenia lub jego kontynuowanie.

Podsumowując, należy uznać że badanie *COLUMBUS* przedstawia wiarygodną zewnętrzną populację, reprezentacyjną dla chorych mogących potencjalnie uczestniczyć w planowanym programie lekowym.

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

W badaniu *COLUMBUS* porównywano terapię skojarzoną enkorafenibem i binimetynibem z monoterapią wemurafenibem oraz enkorafenibem. Jednak w niniejszym raporcie monoterapia enkorafenibem nie stanowiła wybranego komparatora, więc dane dla tego ramienia nie były opisywane.

Chorzy zakwalifikowani do ramienia interwencyjnego – grupa EncoBini – otrzymywali leczenie złożone z enkorafenibu w dawce 450 mg podawanego doustnie raz dziennie oraz binimetynibu 45 mg podawanego doustnie dwa razy dziennie. W ramieniu kontrolnym stosowano wemurafenib w dawce 960 mg podawany doustnie dwa razy dziennie.

Leczenie w obu grupach kontynuowano do momentu wystąpienia progresji choroby ocenionej przez centralną komisję (BIRC), zgonu, nieakceptowalnej toksyczności terapii lub wycofania zgody na udział w badaniu. Podczas leczenia możliwa była modyfikacja dawkowania poszczególnych leków w zależności od ich tolerancji i zdarzeń niepożądanych. Dopuszczone było również czasowe wstrzymanie leków, zgodnie z kryteriami przyjętymi w protokole. W przypadku pacjentów z grupy EncoBini, u których doszło do przerwania leczenia enkorafenibem, należało również przerwać terapię binimetynibem.

Leczenie towarzyszące stosowane przewlekłe mogło być kontynuowane w tym samym schemacie i dawkowaniu, jeśli było to możliwe. Terapia przeciwnowotworowa (inna niż stosowana w badaniu) była zabroniona i w przypadku wystąpienia konieczności podania choremu takiego leczenia konieczne było jego wycofanie z badania.

W poniższej tabeli przedstawiono informacje dotyczące schematu interwencji stosowanych w badaniu.

Tabela 11. Charakterystyka interwencji stosowanych w badaniu RCT włączonym do analizy – schemat dawkowania i zasady modyfikacji dawki; EncoBini vs VM; badanie COLUMBUS.

EncoBini	Wemurafenib
<p><b>Enkorafenib</b> 450 mg doustnie 1 raz dziennie + <b>Binimetynib</b> 45 mg doustnie 2 razy na dobę</p>	<p><b>Wemurafenib</b> 960 mg doustnie 2 razy na dobę</p>
<p><b>Modyfikacja dawki:</b></p>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Enkorafenib: redukcja do 300 mg, 200 mg, 100 mg i 50 mg na dobę; pacjenci nie tolerujący dawki 50 mg/d przerywali terapię;</li> <li>▪ Binimetynib: redukcja do 30 mg, 15 mg 2 razy na dobę; pacjenci nie tolerujący 15 mg 2 razy na dobę przerywali terapię; możliwe było ponowne zwiększenie dawki do 45 mg, jeśli objawy toksyczności odpowiedzialne ze modyfikację leczenia uległy poprawie i utrzymywały się na stałym poziomie bez innych towarzyszących toksyczności wynikających z binimetynibu; re-eskalacja dawki nie była możliwa, gdy wyjściowa redukcja dawki wynikała z upośledzonej frakcji wyrzutowej lewej komory lub jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych w stopniu 4 nasilenia</li> </ul>	<p><b>Modyfikacja dawki:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wemurafenib: redukcja do 720 mg, 480 mg 2 razy na dobę, dalsza redukcja nie była możliwa</li> </ul>
<p>Leczenie kontynuowano do wystąpienia progresji choroby w ocenie centralnej, zgonu, nieakceptowalnych toksyczności lub wycofania zgony na terapię. Leczenie towarzyszące stosowane przewlekłe mogło być kontynuowane w tej samej dawce</p>	

EncoBini	Wemurafenib
i schemacie, jeśli było to możliwe.	

W tabeli poniżej zestawiono dalsze terapie zastosowane u poszczególnych chorych, u których przerwano leczenie w ramach badania *COLUMBUS*.

Tabela 12. Dalsze linie leczenia u chorych, u których przerwano leczenie w ramach badania *COLUMBUS* (Dummer 2018a).

Terapia <sup>^</sup>	EncoBini, N = 192, n (%)	VM, N = 191, n (%)	
<b>Anty-PD-1</b> <b>Anty-PD-L1</b> (niwolumabu, pembrolizumabu lub inne inhibitory PD-1)	I linia	23 (12)	24 (13)
	II linia	11 (6)	20 (10)
	≥ III linia	6 (3)	4 (2)
<b>Anty-CTLA-4</b> (ipilimumab)	I linia	29 (15)	29 (15)
	II linia	4 (2)	5 (3)
	≥ III linia	0	3 (2)
<b>Anty-CTLA-4 + Anty-PD-1/Anty-PD-L1</b> (ipilimumab + niwolumab/pembrolizumab)	I linia	4 (2)	1 (1)
	II linia	1 (1)	1 (1)
	≥ III linia	2 (1)	1 (1)
<b>BRAFi + MEKi</b> (dabrafenib + trametynib; dabrafenib + kobimetynib + trametynib; enkorafenib + binimetynib; wemurafenib + kobimetynib; wemurafenib + inhibitory kinazy proteinowej)	I linia	4 (2)	28 (15)
	II linia	4 (2)	6 (3)
	≥ III linia	2 (1)	8 (4)
<b>BRAFi</b> (dabrafenib lub wemurafenib)	I linia	9 (5)	15 (8)
	II linia	1 (1)	7 (4)
	≥ III linia	1 (1)	2 (1)
<b>Chemioterapia</b> (abemacyklid; bleomycyna; bleomycyna + dakarbazyna + lomustyna + winkrystyna; karboplatyna + dakarbazyna + winblastyna; karboplatyna + paklitaksel; karmustyna + cisplatyna + dakarbazyna; karmustyna + dakarbazyna + hydroksykarbamid; cisplatyna + dakarbazyna; cisplatyna + dakarbazyna + winblastyna; cisplatyna + temozolomid; cisplatyna + winblastyna; dakarbazyna; fotemustyna; gemcytabina + treosulfan + trofosfamid; mefalan + norflox-tz; temozolomid; winblastyna)	I linia	8 (4)	15 (8)
	II linia	6 (3)	7 (4)
	≥ III linia	2 (1)	5 (3)
<b>MEKi</b> (kobimetynib lub trametynib)	I linia	3 (2)	7 (4)
	<b>inne</b> (leczenie przeciwnowotworowe i immunomodulujące; leczenie przeciwnowotworowe i immunomodulujące + przeciwciała monoklonalne; bewacyzumab; bewacyzumab + ipilimumab + niwolumab; binimetynib + buparlisib + enkorafenib; binimetynib + kapmatynib + enkorafenib; binimetynib + enkorafenib + rybo-	II linia	1 (1)

Terapia <sup>^</sup>	EncoBini, N = 192, n (%)	VM, N = 191, n (%)
cyklob; dabrafenib + pembrolizumab; dabrafenib + pembrolizumab + trametynil; interferon; preparaty w fazie badań; preparaty ekperymentalne + pembrolizumab; ipilimumab + wemurafenib; przeciwciała monoklonalne; paklitaksel; radioterapia; talimogene laherparepwek	≥ III linia 1 (1)	3 (2)

Dane pochodzą z suplementu do publikacji *Dummer 2018a*;

<sup>^</sup> wielokrotne zastosowanie terapii jednej kategorii u chorego było liczone tylko raz, terapie pacjentów poddanych różnym rodzajom leczenia były kolejno liczone.

## 5.4 Skuteczność kliniczna

W badaniu *COLUMBUS* pierwszorzędowym punktem końcowym dla porównania EncoBini vs VM było przeżycie wolne od progresji choroby (PFS). W zakresie drugorzędowych punktów końcowych oceniano przeżycie całkowite (OS), najlepszą odpowiedź na leczenie (CR, PR, StD, PD), obiektywną odpowiedź na leczenie (ORR), kontrolę choroby (DCR), czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) oraz czas do odpowiedzi na leczenie (TTR). W badaniu oceniano również jakość życia i zużycie zasobów – wyniki dotyczące tych punktów końcowych dostępne były już po opublikowaniu głównych wyników, dane na ten temat uzyskano w materiałach konferencyjnych (abstrakty, plakaty, prezentacje konferencyjne) oraz materiałach dodatkowych dostarczonych przez Podmiot Odpowiedzialny. W tabeli poniżej przedstawiono definicje punktów końcowych ocenianych w badaniu *COLUMBUS*.

Tabela 13. Zestawienie definicji i sposobu oceny punktów końcowych ocenianych w badaniu RCT; EncoBini vs VM; badanie *COLUMBUS*.

Punkt końcowy (źródło)	Definicja
Pierwszorzędowy punkt końcowy Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS z ang. <i>progression free survival</i> ) ( <i>Dummer 2018, Dummer 2018b, ██████████</i> )	Czas od daty randomizacji do daty pierwszej udokumentowanej progresji choroby lub zgonu bez względu na przyczynę, cokolwiek wystąpiło pierwsze; Główna analiza: ocena centralna (BIRC); dane cenzorowano dla daty ostatniej oceny guza w przypadku braku progresji w momencie daty odcięcia danych lub daty rozpoczęcia nowej terapii przeciwnowotworowej Analiza dodatkowa: ocena lokalna; Analiza w populacji ITT [główna analiza] – wszyscy włączeni chorzy poddani randomizacji; Analiza w populacji <i>per-protocol</i> (PP) – wszyscy pacjenci z populacji ITT, którzy nie naruszyli założeń protokołu i otrzymali ≥1 dawkę leczenia; Dodatkowo: analiza PFS w podgrupach na podstawie charakterystyki wyjściowej pacjentów zakwalifikowanych do badania oraz ocena PFS z uwzględnieniem czynników stratyfikujących: AJCC i ECOG.
Drugorzędowe punkty końcowe Przeżycie całkowite (OS, z ang. <i>overall survival</i> ) ( <i>Dummer 2018b; ██████████</i> )	Czas od daty randomizacji do daty zgonu z jakiegokolwiek przyczyny; Dodatkowo: analiza OS w podgrupach na podstawie charakterystyki wyjściowej pacjentów zakwalifikowanych do badania

Punkt końcowy (źródło)	Definicja
Najlepsza odpowiedź na leczenie ( <i>Dummer 2018, Dummer 2018b</i> )	Odpowiedź całkowita (CR, z ang. <i>complete response</i> ), odpowiedź częściowa (PR, z ang. <i>partial response</i> ), choroba stabilna (StD, z ang. <i>stable disease</i> ), progresja choroby (PD, z ang. <i>progressive disease</i> ); Ocena wg kryteriów RECIST v. 1.1; Główna analiza: ocena centralna (BIRC); Analiza dodatkowa: ocena lokalna
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR, z ang. <i>overall response rate</i> ) ( <i>Dummer 2018</i> )	Odsetek pacjentów, których najlepszą odpowiedzią jaką uzyskali było CR lub PR; Ocena wg kryteriów RECIST v. 1.1; Główna analiza: ocena centralna (BIRC); Analiza dodatkowa: ocena lokalna
Kontrola choroby (DCR, z ang. <i>disease control rate</i> ) ( <i>Dummer 2018, Dummer 2018b</i> )	Odsetek chorych z CR, PR lub StD wśród wszystkich pacjentów (w tym chorych z chorobą niemierzalną); Ocena wg kryteriów RECIST v. 1.1; Główna analiza: ocena centralna (BIRC); Analiza dodatkowa: ocena lokalna
Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR, z ang. <i>duration of response</i> ) ( <i>Dummer 2018, Dummer 2018b, ██████████</i> )	Czas od daty pierwszej, udokumentowanej odpowiedzi na leczenie (CR lub PR) do pierwszej udokumentowanej progresji lub zgonu z powodu czerniaka; Główna analiza: ocena centralna (BIRC); Analiza dodatkowa: ocena lokalna
Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (TTR, z ang. <i>time to response</i> ) ( <i>Dummer 2018, ██████████</i> )	Czas od daty randomizacji do pierwszej udokumentowanej odpowiedzi na leczenie (CR lub PR); Główna analiza: ocena centralna (BIRC); Analiza dodatkowa: ocena lokalna
Zużycie zasobów ( <i>Arance 2017</i> )	Częstość hospitalizacji – liczba pacjentów z pierwszą hospitalizacją / 100 osobomiesięcy ekspozycji bez względu na przyczynę Czas trwania hospitalizacji – liczba dni hospitalizacji / 100 osobomiesięcy ekspozycji; Mediana czasu do pierwszej hospitalizacji
Jakość życia ( <i>Gogas 2017</i> )	Ocena w skali FACT-Melanoma Scale Score (z ang. <i>Functional Assessment of Cancer Therapy</i> ) Ocena w skali EORTC QLQ-C30 (z ang. <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30</i> ). Ocena co 8 tygodni, od daty randomizacji przez pierwsze 24 miesiące (do 105 tygodnia badania), a następnie co 12 tygodni, aż do wystąpienia progresji choroby w ocenie centralnej, wycofania zgody na badania lub zgonu
Zużycie leku ( <i>Dummer 2016, ██████████</i> )	Intensywność dawki (względna i rzeczywista) – procent całkowitej dawki leku przyjętej przez pacjenta do całkowitej zaplanowanej dawki Czas ekspozycji na poszczególne leki – wartość podawana w tygodniach

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

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) stanowiło pierwszorzędowy punkt końcowy oceniany w badaniu *COLUMBUS*. W badaniu wykonywano ocenę centralną (zaślepią komisja, BIRC) [główna



analiza] oraz ocenę lokalną [analiza dodatkowa] w populacji ITT [główna analiza] oraz *per-protocol* (PP). Ponadto, przedstawiono analizę PFS z użyciem czynników stratyfikujących (AJCC oraz ECOG), a także w podgrupach uwzględniających wyjściowe charakterystyki populacji. W publikacji *Dummer 2018* podano wyniki z daty odcięcia danych 9 maja 2016 r., natomiast w publikacji *Dummer 2018a* przedstawiono zaktualizowane dane z datą odcięcia: 7 listopad 2017 r. W tabeli poniżej (Tabela 14) zestawiono wyniki ocenianego punktu końcowego.

Tabela 14. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS); EncoBini vs VM; badanie *COLUMBUS* (*Dummer 2018, Dummer 2018a, ██████████*).

Publikacja	Data odcięcia danych	Populacja, ocena	Mediana okresu obserwacji (95% CI) [mies.]	EncoBini, N = 192		VM, N = 191		HR (95% CI), p
				n (%*)	mediana (95% CI) [mies.]	n (%*)	mediana (95% CI) [mies.]	
<i>Dummer 2018</i>	19.05.2016	ITT, ocena centralna [główna analiza]	16,6 (14,8; 16,9)	98 (51,0)	14,9 (11,0; 18,5)	106 (55,5)	7,3 (5,6; 8,2)	<b>0,54 (0,41; 0,71), p&lt;0,0001</b>
		ITT, ocena lokalna		102^ (53,1)	14,8 (10,4; 18,4)	121^ (63,4)	7,3 (5,7; 8,5)	<b>0,49 (0,37; 0,64), p&lt;0,0001</b>
		PP^, ocena centralna		95 (50,5)	15,5 (11,0; 18,7)	105 (57,1)	7,3 (5,6; 8,3)	<b>0,53 (0,40; 0,70), p&lt;0,0001</b>
<i>Dummer 2018a</i>	07.11.2017	ITT, ocena centralna	32,1 (29,5; 32,3)	██████████	14,9 (11,0; 20,2)	██████████	7,3 (5,6; 7,9)	<b>0,51 (0,39; 0,67), p&lt;0,0001</b>
ITT, ocena lokalna		██████████		██████████	██████████	██████████	██████████	
ITT, ocena centralna, z cenzorowaniem		██████████		██████████	██████████	██████████	██████████	

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ dane z suplementu do publikacji *Dummer 2018*;

§ dane z ██████████;

PP *per protocol*;

ITT *intention to treat*.

Wyniki każdej z wykonanych analiz (centralna i lokalna, w populacji ITT i PP) były zbieżne i wskazywały na istotne statystycznie wydłużenie PFS u chorych leczonych terapią skojarzoną enkorafenibem i binimetynibem w porównaniu do chorych otrzymujących wemurafenib w monoterapii.

Okres obserwacji w badaniu *COLUMBUS* dla analizy PFS wyniósł 16,6 miesięcy (mediana; odcięcie danych w maju 2016 r.). Mediana PFS dla głównej analizy (ocena centralna w populacji ITT) wyniosła 14,9

miesiący (95% CI: 11,0; 18,5) w grupie leczenia EncoBini i była znamienne dłuższa niż w grupie VM – 7,3 miesiący (95% CI: 5,6; 8,2). Obliczony dla tego porównania hazard względy wystąpienia progresji choroby lub zgonu wyniósł 0,54 (95% CI: 0,41; 0,71) i był istotny statystycznie ( $p < 0,0001$ ) wskazując na korzyść terapii skojarzonej EncoBini. Wyniki oceny lokalnej w populacji ITT i oceny centralnej w populacji PP dla tego samego odcięcia danych potwierdzały wyniki uzyskane w głównej analizie:

- Ocena lokalna w populacji ITT, EncoBini vs VM: mediana 14,8 vs 7,3 miesiący, HR = 0,49 (95% CI: 0,37; 0,64),  $p < 0,0001$ ,
- Ocena centralna w populacji PP, EncoBini vs VM: mediana 15,5 vs 7,3 miesiący, HR = 0,53 (95% CI: 0,40; 0,70),  $p < 0,0001$ .

Wyniki z dłuższego okresu obserwacji – mediana 32,1 miesiący (odcięcie danych w listopadzie 2017 r.) również potwierdziły istotnie większą skuteczność terapii skojarzonej enkorafenibem z binimetynibem w wydłużaniu PFS w porównaniu do monoterapii wemurafenibem. W ocenie lokalnej w populacji ITT mediany PFS wyniosły 14,9 vs 7,3 miesiący odpowiednio w grupach EncoBini i VM, a hazard względny oszacowany dla tego porównania był równy 0,51 (95% CI: 0,39; 0,67),  $p < 0,0001$ .

Skumulowane prawdopodobieństwo przeżycia bez progresji choroby dla poszczególnych punktów czasowych (12, 24 i 36 miesiący) był wyższy w grupie EncoBini niż w grupie VM. Wyniki zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 15. Skumulowane prawdopodobieństwo przeżycia bez progresji choroby w poszczególnych punktach czasowych; EncoBini vs VM; badanie *COLUMBUS* (Dummer 2018b).

Grupa	12-mies. PFS	24-mies. PFS	36-mies. PFS
EncoBini	56%	37%	28%
VM	33%	20%	13%

#### 5.4.1.1 Analiza w podgrupach

W badaniu *COLUMBUS* wykonano również analizę przeżycia bez progresji choroby w podgrupach wyróżnionych na podstawie charakterystyki wyjściowej pacjentów. Wyniki zostały poddane analizie centralnej. Dane dla tej analizy pochodzą z odcięcia danych w maju 2016 r., przedstawione w publikacji *Dummer 2018*.

Tabela 16. PFS w podgrupach wyróżnionych na podstawie charakterystyki wyjściowej; ocena centralna; EncoBini vs VM; badanie COLUMBUS (Dummer 2018).

Charakterystyka		n zdarzeń	N pacjentów	HR (95% CI)
Płeć	męska	124	226	<b>0,62 (0,44; 0,89)</b>
	żeńska	80	157	<b>0,50 (0,32; 0,79)</b>
Wiek	<65 lat	149	272	<b>0,55 (0,40; 0,77)</b>
	≥65 lat	55	111	0,66 (0,39; 1,12)
Rasa	kaukaska	184	347	<b>0,59 (0,44; 0,79)</b>
	inna	20	36	0,52 (0,19; 1,43)
Region	Australia	18	34	0,63 (0,06; 6,97)
	Europa	163	309	<b>0,58 (0,42; 0,79)</b>
	Ameryka Pn.	4	11	0,42 (0,16; 1,10)
	Inny	19	29	0,64 (0,26; 1,60)
Aktywność LDH	<GGN	126	276	<b>0,47 (0,33; 0,67)</b>
	≥GGN	78	107	0,73 (0,47; 1,14)
Status ECOG	0	136	279	<b>0,54 (0,38; 0,76)</b>
	1	68	104	0,62 (0,38; 1,01)
Rodzaj mutacji BRAF	V600E	181	338	<b>0,64 (0,48; 0,85)</b>
	V600K	23	45	<b>0,27 (0,11; 0,68)</b>
Stadium wg AJCC	IIIB, IIIC, IVM1a lub IVM1b	79	168	0,67 (0,43; 1,04)
	IVM1c	125	215	<b>0,48 (0,34; 0,69)</b>
Liczba zajętych narządów	1	37	92	0,69 (0,36; 1,32)
	2	58	117	<b>0,53 (0,31; 0,89)</b>
	3	48	87	<b>0,44 (0,25; 0,78)</b>
	>3	61	87	0,64 (0,39; 1,06)
Wyjściowe przerzuty do mózgu	tak	6	12	1,34 (0,15; 11,78)
	nie	198	371	<b>0,57 (0,43; 0,75)</b>
Wcześniejsza immunoterapia I linii	tak	9	15	0,40 (0,10; 1,64)
	nie	195	368	<b>0,59 (0,44; 0,78)</b>
Wcześniejsza terapia adjuwantowa	tak	52	97	0,78 (0,45; 1,35)
	nie	152	286	<b>0,51 (0,37; 0,71)</b>
Pierwotne umiejscowienie nowotworu	skóra	203	381	bd.
	nieznane	1	2	bd.
Populacja ogólna		204/383		<b>0,54 (0,41–0,71)</b>

NE niemożliwe do oszacowania ze względu na zbyt małą liczebność próby.

Wyniki analizy PFS w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowych charakterystyk demograficznych i klinicznych wskazywały spójnie na korzyść grupy EncoBini w porównaniu do grupy VM w zakresie wszystkich analizowanych podgrup, z wyjątkiem wyjściowej obecności przerzutów do mózgu. Należy jednak zauważyć, że analiza w tej podgrupie obejmowała tylko 9 pacjentów w grupie EncoBini oraz 3 pacjentów w grupie VM. Większość z wyników HR dla porównania grup EncoBini vs VM oscylowała na poziomie 0,58 wskazując na silny korzystny efekt terapii skojarzonej w analizowanych podgrupach.

### 5.4.2 Przeżycie całkowite (OS)

Przeżycie całkowite (OS, z ang. *overall survival*) stanowiło drugorzędowy punkt końcowy oceniany w badaniu *COLUMBUS*. Wyniki oceny przeżycia całkowitego zostały przedstawione w publikacji *Dummer 2018a* uwzględniającej dane dla daty odcięcia 7 listopada 2017 r. W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące tego punktu końcowego.

Tabela 17. Przeżycie całkowite (OS); EncoBini vs VM; badanie *COLUMBUS* (*Dummer 2018a*, [redacted]).

Publikacja	Data odcięcia danych	populacja, ocena	EncoBini, N = 192			VM, N = 191			HR (95% CI), p
			n (%)	mediana (95% CI) [mies.]	mediana obserwacji [mies.]	n (%)	mediana (95% CI) [mies.]	mediana obserwacji [mies.]	
<i>Dummer 2018a</i>	07.11.2017	ITT, ocena centralna	105 (54,7)	33,6 (24,4; 39,2)	[redacted]	127 (66,5)	16,9 (14,0; 24,5)	[redacted]	<b>0,61 (0,47; 0,79), p &lt; 0,0001</b>

Wyniki analizy przeżycia całkowitego wskazują na istotne zmniejszenie ryzyka zgonu wśród leczonych terapią skojarzoną enkorafenibem i binimetynibem w porównaniu do chorych otrzymujących wemurafenib w monoterapii.

Okres obserwacji w badaniu *COLUMBUS* dla analizy OS wyniósł 36,8 miesięcy (mediana, odcięcie danych w listopadzie 2017 r.). Mediana OS w populacji ITT (ocena centralna) wyniosła 33,6 miesięcy (95% CI: 24,4; 39,2) w grupie EncoBini i była znamienne dłuższa niż w grupie VM, gdzie wynosiła 16,9 miesięcy (95% CI: 14,0; 24,5). Obliczony dla tego porównania hazard względny przeżycia całkowitego wyniósł 0,61 (95% CI: 0,47; 0,79) i był istotny statystycznie ( $p < 0,001$ ), wskazując na korzyść EncoBini.

Skumulowane przeżycie całkowite dla poszczególnych punktów czasowych (12 i 24 miesięcy) było wyższe w grupie EncoBini niż w grupie VM. Wyniki zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 18. Skumulowane przeżycie całkowite w poszczególnych punktach czasowych, EncoBini vs VM, badanie COLUMBUS (Dummer 2018a).

Grupa	12-mies. PFS, % (95% CI)	24-mies. PFS, % (95% CI)
EncoBini	75,5 (68,8; 81,0)	57,6 (50,3; 64,3)
VM	63,1 (55,7; 69,6)	43,2 (35,9; 50,2)

### 5.4.2.1 Analiza w podgrupach

W badaniu COLUMBUS wykonano również analizę przeżycia całkowitego w podgrupach wyróżnionych na podstawie charakterystyki wyjściowej pacjentów. Wyniki zostały poddane analizie centralnej. Dane dla tej analizy pochodzą z odcięcia danych w listopadzie 2017 r.

Tabela 19. OS w podgrupach wyróżnionych na podstawie charakterystyki wyjściowej; ocena centralna; EncoBini vs VM; badanie COLUMBUS (Dummer 2018a).

Charakterystyka	EncoBini			VM			HR (95% CI)	
	N	n	mediana	N	n	mediana		
Płeć	męska	115	68	26,0	111	76	16,1	<b>0,70 (0,51; 0,98)</b>
	żeńska	77	37	39,2	80	51	23,3	<b>0,57 (0,37; 0,87)</b>
Wiek	<65 lat	132	70	34,2	140	94	16,1	<b>0,63 (0,46; 0,86)</b>
	≥65 lat	60	35	28,2	51	33	19,3	0,71 (0,44; 1,15)
Rasa	kaukaska	181	97	34,2	168	111	16,9	<b>0,64 (0,49; 0,84)</b>
	inna	11	8	23,9	23	16	19,3	0,89 (0,38; 2,09)
Region	Australia	5	2	NE	6	4	23,8	0,54 (0,10; 2,98)
	Europa	156	86	33,6	153	102	16,9	<b>0,65 (0,49; 0,86)</b>
	Ameryka Pn.	17	8	NE	17	11	13,4	0,54 (0,22; 1,36)
	Inny	14	9	17,4	15	10	19,4	0,92 (0,37; 2,26)
Aktywność LDH	<GGN	137	56	NE	139	84	24,5	<b>0,51 (0,36; 0,71)</b>
	≥GGN	55	49	11,4	52	43	9,6	0,95 (0,63; 1,43)
Status ECOG	0	139	71	36,8	140	87	24,5	<b>0,68 (0,50; 0,93)</b>
	1	53	34	21,5	51	40	10,5	<b>0,53 (0,34; 0,85)</b>
Rodzaj mutacji BRAF	V600E	170	97	28,3	168	111	16,1	<b>0,70 (0,53; 0,92)</b>
	V600K	22	8	NE	23	16	21,6	<b>0,31 (0,13; 0,74)</b>
Stadium wg AJCC	IIIB, IIIC, IVM1a lub IVM1b	84	39	NE	84	49	27,8	0,70 (0,46; 1,07)
	IVM1c	108	66	27,8	107	78	13,3	<b>0,59 (0,43; 0,83)</b>
Liczba	1	47	19	NE	45	23	28,6	0,65 (0,35; 1,19)

Charakterystyka		EncoBini			VM			HR (95% CI)
		N	n	mediana	N	n	mediana	
zajętych narządów	2	58	29	39,2	59	38	23,4	0,63 (0,39; 1,03)
	3	45	25	34,3	42	32	13,5	<b>0,50 (0,29; 0,84)</b>
	>3	42	32	11,6	45	34	10,9	0,85 (0,52; 1,38)
Wyjściowe przerzuty w mózgu	tak	9	6	16,7	3	2	16,1	1,09 (0,22; 5,48)
	nie	183	99	34,2	188	125	17,8	<b>0,63 (0,49; 0,82)</b>
Wcześniej-sza immu-noterapia I linii	tak	8	5	23,5	7	5	10,1	0,46 (0,13; 1,64)
	nie	184	100	34,2	184	122	17,8	<b>0,65 (0,50; 0,85)</b>
Wcześniej-sza terapia adjuwan-towa	tak	49	28	30,0	48	28	25,1	0,83 (0,49; 1,41)
	nie	143	77	34,2	143	99	15,8	<b>0,60 (0,44; 0,81)</b>
Pierwotne umiejscowienie nowotwo-ru	skóra	191	105	31,2	190	127	16,9	<b>0,65 (0,50; 0,84)</b>
	nieznane	1	0	NE	1	0	NE	NE (NE; NE)

NE niemożliwe do oszacowania ze względu na zbyt małą liczebność próby.

Analiza przeżycia całkowitego w podgrupach wskazywała spójnie na korzyść grupy EncoBini w porównaniu do grupy VM, z wyjątkiem wyjściowej obecności przerzutów do mózgu. Podobnie, jak w przypadku analizy PFS, należy zwrócić uwagę na małą liczbę pacjentów z przerzutami do mózgu, co może tłumaczyć otrzymany wynik. Większość parametrów HR oscylowała wokół wartość 0,65, co wskazuje na silny efekt EncoBini w wyróżnionych podgrupach.

### 5.4.3 Odpowiedź na leczenie

Jednym z drugorzędowych punktów końcowych w badaniu *COLUMBUS* była analiza odpowiedzi na leczenie, w ramach której oceniano obiektywną odpowiedź na leczenie (ORR), która stanowiła odsetek pacjentów z najlepszą odpowiedzią CR lub PR. Ponadto, oceniano najlepszą odpowiedź na leczenie, która obejmowała całkowitą odpowiedź na leczenie (CR), częściową odpowiedź na leczenie (PR), stabilną chorobę (StD) i progresję choroby (PD). Każdy z powyższych punktów został oceniony w populacji ITT przez komisję centralną i lokalną. Dostępne są wyniki z odcięcia danych 19 maja 2016 roku (*Dummer 2018*), i z 7 listopada 2017 (publikacja *Dummer 2018a*, prezentacja *Dummer 2018b*). W tabeli poniżej zestawiono dostępne wyniki.

Tabela 20. Najlepsza odpowiedź na leczenie; EncoBini vs VM; badanie COLUMBUS (Dummer 2018, Dummer 2018a, Dummer 2018b).

Punkt końcowy	Publikacja [data odcięcia danych]	Populacja, ocena	EncoBini		VM		RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
			N	n (%*)	N	n (%*)		
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)	Dummer 2018 [19.05.2016]	ITT, ocena centralna	192	121 (63,0), (95% CI: 56%; 70%)	191	77 (40,3), (95% CI: 33%; 48%)	1,56 (1,28; 1,92) p<0,0001	0,23 (0,13; 0,32) NNT=5 (4; 8) p<0,0001
		ITT, ocena lokalna	192	144 (75,0), (95% CI: 68%; 81%)	191	94 (49,2), (95% CI: 42%; 57%)	1,52 (1,29; 1,80) p<0,0001	0,26 (0,16; 0,35) NNT=4 (3; 7) p<0,0001
	Dummer 2018a, Dummer 2018b [07.11.2017]	ITT, ocena centralna	192	122 (64), (95% CI: 57%; 70%)	191	78 (41), (95% CI: 34%; 48%)	1,56 (1,27; 1,90) p<0,0001	0,23 (0,13; 0,32) NNT=5 (4; 8) p<0,0001
		ITT, ocena lokalna	192	145 (76), (95% CI: 69%; 81%)	191	94 (49), (95% CI: 42%; 57%)	1,55 (1,30; 1,81) p<0,0001	0,26 (0,17; 0,36) NNT=4 (3; 6) p<0,0001
Odpowiedź całkowita (CR)	Dummer 2018 [19.05.2016]	ITT, ocena centralna	192	15 (7,8)	191	11 (5,8)	1,36 (0,64; 2,88) p = 0,4266	0,02 (-0,03; 0,07) p = 0,4239
		ITT, ocena lokalna	192	31 (16,1)	191	14 (7,3)	2,20 (1,21; 4,01) p = 0,0097	0,09 (0,02; 0,15) NNT = 12 (7; 42) p = 0,0068
	Dummer 2018a, Dummer 2018b [07.11.2017]	ITT, ocena centralna	192	22 (11)	191	16 (8)	1,37 (0,74; 2,52) p = 0,3158	0,03 (-0,03; 0,09) p = 0,3124
		ITT, ocena lokalna	192	37 (19)	191	16 (8)	2,30 (1,33; 3,99) p = 0,0031	0,11 (0,04; 0,18) NNT = 10 (6; 25) p = 0,0018
Odpowiedź częściowa (PR)	Dummer 2018 [19.05.2016]	ITT, ocena centralna	192	106 (55,2)	191	66 (34,6)	1,60 (1,27; 2,02) p < 0,0001	0,21 (0,11; 0,30) NNT = 5 (4; 10) p < 0,0001
		ITT, ocena lokalna	192	113 (58,9)	191	80 (41,9)	1,41 (1,15; 1,72) p = 0,0011	0,17 (0,07; 0,27) NNT = 6 (4; 15) p = 0,0008
	Dummer 2018a, Dummer 2018b [07.11.2017]	ITT, ocena centralna	192	100 (52)	191	62 (32)	1,60 (1,26; 2,05) p = 0,0002	0,20 (0,10; 0,29) NNT = 6 (4; 11) p < 0,0001
		ITT, ocena lokalna	192	108 (56)	191	78 (41)	1,38 (1,11; 1,70) p = 0,0030	0,15 (0,06; 0,25) NNT = 7 (4; 19) p = 0,0023
Choroba stabilna (StD)	Dummer 2018 [19.05.2016]	ITT, ocena centralna	192	56 (29,2)	191	79 (41,4)	0,71 (0,53; 0,93) p = 0,0137	-0,12 (-0,22; -0,03) NNH = 9 (5; 38) p = 0,0118
		ITT, ocena lokalna	192	35 (18,2)	191	66 (34,6)	0,53 (0,37; 0,75) p = 0,0005	-0,16 (-0,25; -0,08) NNH = 7 (4; 14) p = 0,0002

Punkt końcowy	Publikacja [data odjęcia danych]	Populacja, ocena	EncoBini		VM		RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
			N	n (%*)	N	n (%*)		
Progresja choroba (PD)	<i>Dummer 2018a, Dummer 2018b</i> [07.11.2017]	ITT, ocena centralna	192	55 (29)	191	77 (40)	<b>0,71 (0,54; 0,94)</b> p = 0,0176	-0,12 (-0,21; -0,02) NNH = 9 (5; 46) p = 0,0155
		ITT, ocena lokalna	192	33 (17)	191	66 (35)	<b>0,50 (0,34; 0,72)</b> p = 0,0002	-0,17 (-0,26; -0,09) NNH = 6 (4; 12) p < 0,0001
	<i>Dummer 2018</i> [19.05.2016]	ITT, ocena centralna	192	15 (7,8)	191	35 (18,3)	<b>0,43 (0,24; 0,75)</b> p = 0,0034	-0,11 (-0,17; -0,04) NNH = 10 (6; 27) p = 0,0020
		ITT, ocena lokalna	192	13 (6,8)	191	31 (16,2)	<b>0,42 (0,23; 0,77)</b> p = 0,0054	-0,09 (-0,16; -0,03) NNH = 11 (7; 32) p = 0,0034
	<i>Dummer 2018a, Dummer 2018b</i> [07.11.2017]	ITT, ocena centralna	192	15 (8)	191	36 (19)	<b>0,41 (0,23; 0,73)</b> p = 0,0024	-0,11 (-0,18; -0,04) NNH = 10 (6; 24) p = 0,0013
		ITT, ocena lokalna	192	14 (7)	191	31 (16)	<b>0,45 (0,25; 0,82)</b> p = 0,0088	-0,09 (-0,15; -0,03) NNH = 12 (7; 40) p = 0,0061

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W badaniu *COLUMBUS* prawdopodobieństwo wystąpienia obiektywnej odpowiedzi na leczenie, a także całkowitej i częściowej (ORR, CR, PR) było większe w grupie otrzymującej EncoBini w porównaniu do VM.

Obiektywną odpowiedź na leczenie w ocenie centralnej stwierdzono u 64% chorych otrzymujących terapię skojarzoną enkorafenibem z binimetynibem oraz u 41% pacjentów leczonych monoterapią wemurafenibem [uaktualniona analiza dla daty odjęcia danych w listopadzie 2017 r.]. Oszacowana korzyść względna wystąpienia ORR była istotnie statystycznie wyższa w grupie EncoBini w porównaniu do grupy VM, RB = 1,56 (95% CI: 1,27; 1,90), p < 0,0001. Wskaźnik NNT wyniósł 5 (95% CI: 4; 8), co oznacza, że lecząc pięciu chorych terapią skojarzoną enkorafenibem z binimetynibem, zamiast monoterapią wemurafenibem, należy oczekiwać jednego dodatkowego przypadku obiektywnej odpowiedzi na leczenie. Ocena lokalna była podobna – ORR stwierdzono u 76% vs 49% chorych odpowiednio z grup EncoBini i VM, wskazując na korzyść grupy EncoBini. Uzyskane wyniki były istotne statystycznie, RB = 1,55 (95% CI: 1,30; 1,81), p < 0,0001, NNT = 4 (95% CI: 3; 6).



Przypadki odpowiedzi całkowitej (CR) w ocenie centralnej stwierdzano częściej u chorych z grupy EncoBini w porównaniu do grupy VM [dane dla odcięcia danych w listopadzie 2017 r.], ale różnice nie osiągnęły istotności statystycznej. Natomiast w ocenie lokalnej odsetki CR wyniosły odpowiednio 19% vs 8% i dla tego porównania wykazano, że prawdopodobieństwo uzyskania CR jest istotnie statystycznie większe w grupie EncoBini niż w grupie VM, RB = 2,30 (95% CI: 1,33; 3,99), p = 0,0031. Lecząc 10 chorych terapią z grupy EncoBini, zamiast VM, można oczekiwać jednego dodatkowego przypadku całkowitej odpowiedzi na leczenie, NNT = 10 (95% CI: 6; 25).

W przypadku prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi częściowej (PR), w obydwu analizach (centralna i lokalna) wykazano istotną statystycznie korzyść ze stosowania terapii skojarzonej enkorafenibem i binimetynibem, w porównaniu do monoterapii wemurafenibem [data odcięcia danych: listopad 2017 r.]. Częstość PR w ocenie centralnej wyniosła 52% vs 32% odpowiednio dla grup EncoBini vs VM, RB = 1,60 (95% CI: 1,26; 2,05), p = 0,0002, NNT = 6 (95% CI: 4; 11). W ocenie lokalnej częstość PR wyniosła odpowiednio 56% vs 41%, a obliczone prawdopodobieństwo uzyskania tego rodzaju odpowiedzi RB = 1,38 (95% CI: 1,11; 1,70), p = 0,0030, NNT = 7 (95% CI: 4; 19).

#### 5.4.4 Kontrola choroby (DCR)

W badaniu *COLUMBUS* oceniano również częstość uzyskiwania kontroli choroby (DCR, z ang. *disease control rate*), obejmującej CR, PR lub StD wśród wszystkich pacjentów (w tym także tych z chorobą niemierzalną) w oparciu o kryteria RECIST v.1.1. Powyższy parametr był oceniany przez komisję centralnie i lokalnie. Wyniki dostępne są dla dwóch dat odcięcia danych: 19.05.2016 r. (publikacja *Dummer 2018*) oraz 07.11.2017 r. (*Dummer 2018a*, prezentacja *Dummer 2018b*).

Tabela 21. Kontrola choroby; EncoBini vs VM; badanie *COLUMBUS* (*Dummer 2018*, *Dummer 2018a*, *Dummer 2018b*).

Publikacja [data odcięcia danych]	Populacja, ocena	EncoBini			VM			RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%*)	(95% CI)	N	n (%*)	(95% CI)		
<i>Dummer 2018</i> [19.05.2016]	ITT, ocena centralna	192	177 (92,2)	(87; 96)	191	156 (81,7)	(75; 87)	<b>1,13 (1,04; 1,22)</b> p = 0,0026	<b>0,11 (0,04; 0,17)</b> NNT = 10 (6; 27) p = 0,0020
	ITT, ocena lokalna	192	179 (93,2)	(89; 96)	191	160 (83,8)	(78; 89)	<b>1,11 (1,03; 1,20)</b> p = 0,0041	<b>0,09 (0,03; 0,16)</b> NNT = 11 (7; 32) p = 0,0034
<i>Dummer 2018a</i> , <i>Dummer 2018b</i> [07.11.2017]	ITT, ocena centralna	192	177 (92)	(87; 96)	191	155 (81)	(75; 86)	<b>1,14 (1,05; 1,23)</b> p = 0,0019	<b>0,11 (0,04; 0,18)</b> NNT = 10 (6; 24) p = 0,0014
	ITT, ocena lokalna	192	178 (93)	(88; 96)	191	160	(78; 89)	<b>1,11 (1,03; 1,19)</b>	<b>0,09 (0,03; 0,15)</b>

Publikacja [data odcięcia danych]	Populacja, ocena	EncoBini			VM			RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%*)	(95% CI)	N	n (%*)	(95% CI)		
	lokalna					(84,0)		p = 0,0063	NNT = 12 (7; 38) p = 0,0053

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W badaniu *COLUMBUS* prawdopodobieństwo uzyskiwania kontroli choroby było większe w grupie otrzymującej EncoBini w porównaniu do VM. Kontrolę choroby (DCR), w ocenie centralnej, stwierdzono u 92% chorych otrzymujących terapię skojarzoną enkorafenibem z binimetynibem oraz u 81% pacjentów leczonych monoterapią wemurafenibem [uaktualniona analiza dla daty odcięcia danych w listopadzie 2017 r.]. Oszacowana korzyść względna wystąpienia DCR była istotnie statystycznie wyższa w grupie EncoBini w porównaniu do grupy VM, RB = 1,14 (95% CI: 1,05; 1,23), p = 0,0019. Wskaźnik NNT wyniósł 10 (95% CI: 6; 24), co oznacza, że lecząc 10 chorych terapią skojarzoną enkorafenibem z binimetynibem, zamiast monoterapią wemurafenibem, należy oczekiwać jednego dodatkowego przypadku uzyskania kontroli choroby. Podobnie w ocenie lokalnej – DCR stwierdzono u 93% vs 84% chorych odpowiednio z grup EncoBini i VM, wskazując na korzyść grupy EncoBini. Uzyskane wyniki były istotne statystycznie, RB = 1,11 (95% CI: 1,03; 1,19), p = 0,0063, NNT = 12 (95% CI: 7; 38).

#### 5.4.5 Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR)

Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR, z ang. *duration of response*) definiowano jako czas od daty pierwszej, udokumentowanej odpowiedzi na leczenie (CR lub PR) do pierwszej udokumentowanej progresji lub zgonu z powodu czerniaka. W badaniu *COLUMBUS* wykonywano ocenę centralną i lokalną, a wyniki prezentowano w postaci median. Dane pochodzące z dwóch punktów odcięcia danych: 19.05.2016 r. (publikacja *Dummer 2018*) i 07.11.2017 r. (*Dummer 2018a*, prezentacja *Dummer 2018b*).

Tabela 22. Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR); EncoBini vs VM; badanie *COLUMBUS* (*Dummer 2018*, *Dummer 2018a*, *Dummer 2018b*, [redacted]).

Publikacja [data odcięcia danych]	Populacja, ocena	EncoBini, N = 192		VM, N = 191	
		n (%)	mediana (95% CI) [mies.]	n (%)	mediana (95% CI) [mies.]
<i>Dummer 2018</i> [redacted] [19.05.2016]	ITT, ocena centralna	[redacted]	16,6 (12,2; 20,4)	[redacted]	12,3 (6,9; 16,9)
	ITT, ocena lokalna	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<i>Dummer 2018a</i> , <i>Dummer 2018b</i> [07.11.2017]	ITT, ocena centralna	bd.	18,6 (12,7; 24,1)	bd.	12,3 (6,9; 14,5)
	ITT, ocena lokalna	bd.	16,2 (11,1; 24,1)	bd.	7,7 (5,8; 11,0)

Mediana DOR w grupie EncoBini wyniosła 18,6 miesięcy w porównaniu do 12,3 miesięcy w grupie VM. Ocena była wykonana centralnie dla daty odcięcia danych 07.11.2017. W ocenie lokalnej mediana DOR wyniosła odpowiednio 16,2 miesięcy vs 7,7 miesięcy. Autorzy badania nie podali informacji o istotności statystycznej obserwowanych różnic między grupami.

#### 5.4.6 Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (TTR)

W badaniu *COLUMBUS* oceniano czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (TTR, z ang. *time to response*), definiowany jako czas od daty randomizacji do pierwszej udokumentowanej odpowiedzi na leczenie (CR lub PR). Wyniki dostępne były tylko dla pierwszej daty odcięcia danych, w dniu 19.05.2016 r. W publikacji *Dummer 2018* podano wyniki oceny centralnej, natomiast w dodatkowych materiałach dostarczonych przez Podmiot Odpowiedzialny (██████████) – oceny centralnej i lokalnej.

Tabela 23. Czas do odpowiedzi na leczenie; EncoBini vs VM; badanie *COLUMBUS* (*Dummer 2018*, ██████████)

Publikacja [data odcięcia danych]	Populacja, ocena	EncoBini, N = 192		VM, N = 191	
		n (%)	mediana (95% CI) [mies.]	n (%)	mediana [mies.] (95% CI)
<i>Dummer 2018</i> [19.05.2016]	ITT, ocena centralna	bd.	1,8 (1,8; 1,9)	bd.	1,9 (1,8; 1,9)
	ITT, ocena lokalna	bd.	bd.	bd.	bd.
██████████ [19.05.2016]	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

Mediany czasu do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (TTR) były podobne w obydwu analizowanych grupach, w analizie centralnej w grupie EncoBini wynosiła 1,8 miesiąca w porównaniu do 1,9 miesiąca w grupie VM. W publikacji nie podano wyników uzyskanych w ocenie lokalnej. ██████████

Należy jednak zaznaczyć, że ocena ta była związana zaplanowaną w protokole pierwszą oceną odpowiedzi na leczenie i oszacowana mediana jest zgodna z tą datą.

#### 5.4.7 Jakość życia

W badaniu *COLUMBUS* przeprowadzono analizę jakości życia przy użyciu kwestionariuszy FACT-M Melanoma Subscale (z ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy-Melanoma*) oraz EORTC QLQ-C30 (z ang. *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire 30 Items*). Kwestionariusz FACT-M Melanoma Subscale służy do oceny jakości życia u pacjentów chorych na czerniaka. Zwiększenie punktacji oznacza lepszą jakość życia. Natomiast kwestionariusz EORTC

QLQ-C30 służy do oceny jakości życia wynikającej ze zdrowia. Wyższa punktacja w ocenie zdrowia ogólnego i funkcjonowania wskazują na lepszą jakość życia. Dla oceny objawów niskie wyniki oznaczają lepszą jakość życia. Dodatkowo, w ramach analizy *post-hoc* przeprowadzonej przez Zleceniodawcę (██████████) dostępne były dane odnośnie różnic w wyniku zmiany kwestionariusza EQ-5D pomiędzy grupami EncoBini oraz wemurafenibu – podobnie jak w przypadku wymienionych powyżej instrumentów, wyższy wynik wskazywał poprawę jakości życia.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki średniej zmiany punktacji w trakcie leczenia (w stosunku do wartości początkowych) dla powyższych skal, zaprezentowane na plakacie konferencyjnym *Gogas 2017*.

Tabela 24. Zmiana punktacji w ocenie kwestionariuszy FACT-M Melanoma Subscale oraz EORTC QLQ-C30 (Global Health Status); EncoBini vs VM; badanie *COLUMBUS* (*Gogas 2017*, ██████████).

Publikacja	Kwestionariusz	EncoBini		VM		MD (95% CI)*
		n	średnia zmiana (SD*)	n	średnia zmiana (SD*)	
cykl 7 (ok. 6 miesięcy leczenia)						
<i>Gogas 2017</i>	FACT-M	120	1,35 (9,64)	84	-2,19 (8,62)	<b>3,54 (1,02; 6,06)</b> p = 0,0060
	EORTC-QLQ-C30 (Global Health Status)	125	1,53 (23,26)	85	-3,04 (28,21)	4,57 (-2,68; 11,82) p = 0,2168
cykl 15 (ok. 1 rok leczenia)						
<i>Gogas 2017</i>	FACT-M	68	0,40 (7,92)	29	-1,72 (9,69)	2,12 (-1,88; 6,12) p = 0,2986
	EORTC-QLQ-C30 (Global Health Status)	68	5,02 (19,13)	29	-10,30 (29,83)	<b>15,32 (3,55; 27,09)</b> p = 0,0107
ocena w 32 tygodniu terapii						
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

U chorych leczonych terapią skojarzoną enkorafenibem z binimetynibem zaobserwowano poprawę jakości życia – na podstawie zmian punktacji w skali FACT-M i EORT QLQ-C30 (*Global Health Status*). Z kolei w grupie monoterapii wemurafenibem ujemne zmiany punktacji świadczyły o pogorszeniu jakości życia. Po około 6 miesiącach terapii różnica średnich zmian punktacji skali FACT-M była istotna statystycznie, MD = 3,54 punktu (95% CI: 1,02; 6,06), p = 0,0060 i wskazywała na istotnie wyższą jakość życia wśród pacjentów w grupie EncoBini w porównaniu do pacjentów w grupie VM. Analiza różnicy średnich zmian punktacji w skali EORT QLQ-C30 (*Global Health Status*) również wskazała na większą

korzyść ze stosowania terapii z grupy EncoBini, MD = 4,57 punktów (95% CI: -2,68; 11,82), p = 0,2168, jednak w tym przypadku wynik nie był istotny statystycznie.

Po około 1 roku terapii obserwowane różnice między grupami również wskazywały na większą korzyść terapii skojarzonej, jednak odwrotnie niż w ocenie po 6 miesiącach, różnica średnich zmian w skali FACT-M utraciła istotność statystyczną, MD = 2,12 (95% CI: -1,88; 6,12), p = 0,2986, natomiast różnica średnich zmian w skali EORT QLQ-C30 (Global Health Status) była statystycznie znamienne, MD = 15,32 (95% CI: 3,55; 27,09), p = 0,0107.

#### 5.4.7.1 Analiza w podgrupach – wyjściowa punktacja

W badaniu *COLUMBUS* (plakat *Gogas 2017*) przedstawiono również wyniki analizy dotyczącej zmiany punktacji w skali FACT-M oraz EORTC QLQ-C30 (*Global Health Status*) w podgrupach w zależności od wyjściowej punktacji w powyższych skalach. Wyniki zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 25. Zmiana w punktacji w skali FACT-M oraz EORTC QLQ-C30 (*Global Health Status*) w podgrupach w zależności od wyjściowej punktacji; EncoBini vs VM; badanie *COLUMBUS* (*Gogas 2017*).

Publikacja	Kwestionariusz	Wyjściowa punktacja	7 cykl		15 cykl	
			EncoBini	VM	EncoBini	VM
<i>Gogas 2017</i> (plakat)	FACT-M	20-51	9,19	0,86	7,54	2,20
	FACT-M	52-57	-1,63	-3,22	-1,33	-0,33
	FACT-M	58-64	-2,69	-4,48	-1,91	-6,90
	EORTC QLQ-C30	0-50	19,4	18,0	22,7	25,0
	EORTC QLQ-C30	51-75	0,2	-9,4	3,0	-14,1
	EORTC QLQ-C30	76-100	-11,4	-15,4	-5,7	-18,1

Analiza zmian punktacji skal oceniających jakość życia (FACT-M i EORTC QLQ-C30) dla każdej podgrupy wykazał większą korzyść ze stosowania terapii skojarzonej enkorafenibem z binimetynibem w porównaniu do monoterapii wemurafenibem. Poprawa była największa wśród chorych z najniższą wyjściową punktacją w obydwu skalach.

### 5.4.7.2 Analiza w podgrupach – wyjściowa aktywność LDH

W badaniu *COLUMBUS* (plakat *Gogas 2017*) przedstawiono także wyniki analizy dotyczącej zmiany punktacji w skali FACT-M oraz EORTC QLQ-C30 (*Global Health Status*) w podgrupach w zależności od wyjściowej aktywności LDH. Wyniki zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 26. Zmiana punktacji w skalach oceniających jakość życia w podgrupach uwzględniających pozętkową aktywność LDH (*Gogas 2017*).

Publikacja	Kwestionariusz	LDH wyjściowe	7 cykl		15 cykl	
			EncoBini	VM	EncoBini	VM
<i>Gogas 2017</i> (plakat)	FACT-M	prawidłowe	-0,26 (1)	-3,03 (1,23)	-0,38 (0,95)	-2,4 (1,92)
	FACT-M	podwyższone	5,90 (1,64)	1,93 (1,37)	4,45 (2,82)	3,74 (2,65)
	EORTC QLQ-C30	prawidłowe	-2,85 (1,7)	-5,83 (2,71)	2,20 (2,4)	-11,7 (5,2)
	EORTC QLQ-C30	podwyższone	15,12 (4,41)	9,66 (8,12)	16,61 (5,1)	bd.

Analiza zmian punktacji skal oceniających jakość życia (FACT-M i EORTC QLQ-C30) wykazała większą korzyść ze stosowania EncoBini w porównaniu do monoterapii wemurafenibem. Ponadto wykazano, że wśród pacjentów z wyższą wyjściową aktywnością LDH odnotowywano większą poprawę w zakresie skal FACT-M i EORTC QLQ-C30 w porównaniu do pacjentów, którzy mieli prawidłową wyjściową aktywność LDH.

### 5.4.7.3 Czas do pogorszenia jakości życia o 10%

W badaniu *COLUMBUS* (plakat *Gogas 2017*) oceniano również analizę czasu do pogorszenia punktacji w skalach oceniających jakość życia o 10% – FACT-M i EORTC QLQ-C30 (*Global Health Status*). W tabeli poniżej zestawiono wyniki powyższej analizy.

Tabela 27. Czas do 10% pogorszenia w skali FACT-M i EORTC QLQ (*Global Health Status*); EncoBini vs VM, badanie *COLUMBUS* (*Gogas 2017*).

Publikacja	Kwestionariusz	EncoBini	VM	HR (95% CI)
		mediana [mies.] (95% CI)	mediana [mies.] (95% CI)	
<i>Gogas 2017</i>	FACT-M	NR	22,1 (15,2; NE)	<b>0,46 (0,29; 0,72)</b>
	EORTC-QLQ-C30 ( <i>Global Health Status</i> )	23,9 (20,4; NE)	16,6 (11,9; NE)	<b>0,55 (0,37; 0,80)</b>

NR nie osiągnięto (z ang. *not reached*);  
NE nie oceniono (z ang. *not estimated*).

W trakcie badania *COLUMBUS* w grupie EncoBini nie osiągnięto mediany czasu do wystąpienia 10% pogorszenia w jakości życia ocenianej za pomocą skali FACT-M, natomiast w grupie VM mediana wy-

niosła 22,1 miesiący. Ryzyko wystąpienia 10% pogorszenia w skali FACT-M było istotnie statystycznie mniejsze w grupie EncoBini w porównaniu do VM, HR = 0,46 (95% CI: 0,29; 0,72). Podobnie, mediana czasu do 10% pogorszenia w skali EORTC QLQ-C30 (*Global Health Status*) wynosiła u pacjentów w grupie EncoBini 23,9 miesiące, w porównaniu do 16,6 miesiący w grupie VM, różnica była istotna statystycznie, HR = 0,55 (95% CI: 0,37; 0,80).

### 5.4.8 Zużycie zasobów

Analiza zużycia zasobów została przeprowadzona w populacji poddanej ocenie bezpieczeństwa (chorzy, którzy utrzymali przynajmniej jedną dawkę leku oraz zostali poddani przynajmniej jednej ocenie bezpieczeństwa po rozpoczęciu badania) i dotyczyła hospitalizacji, które odbyły się w czasie lub po podaniu pierwszej dawki leku oraz do 30 dni po podaniu ostatniej dawki (bez względu na przyczynę). W ramach powyższego punktu końcowego analizowano częstość hospitalizacji z uwzględnieniem dopasowania na czas ekspozycji (*exposure-adjusted hospitalization rates*), czas trwania hospitalizacji z uwzględnieniem dopasowania na czas ekspozycji (*exposure-adjusted duration of hospitalization*) oraz czas do pierwszej hospitalizacji.

Całkowity czas ekspozycji na terapię w badaniu *COLUMBUS* wynosił około 2400 osobomiesięcy w grupie EncoBini oraz 1537 osobomiesięcy w grupie VM. Poniżej przedstawione wyniki pochodzą z plakatu konferencyjnego *Arance 2017*, który uwzględnia dane dla daty odcięcia do 19 maja 2016 r.

#### 5.4.8.1 Częstość hospitalizacji

Częstość hospitalizacji oceniano jako odsetek pacjentów hospitalizowanych po raz pierwszy w czasie badania *COLUMBUS* w przeliczeniu na 100 osobomiesięcy ekspozycji na terapię (ang. *exposure-adjusted hospitalization rates*). Oceniano również częstość hospitalizacji w wyniku AEs. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 28. Częstość hospitalizacji; EncoBini vs VM; badanie *COLUMBUS* (*Arance 2017*).

Publikacja	Punkt końcowy	EncoBini		VM	
		częstość	(95% CI)	częstość	(95% CI)
<i>Arance 2017</i>	Liczba pacjentów hospitalizowanych po raz pierwszy podczas badania na 100 osobomiesięcy ( <i>patient-months</i> ) ekspozycji na lek	2,3	(1,6; 3,0)	4,4	(3,2; 5,6)
	Liczba pacjentów hospitalizowanych z powodu AEs po raz pierwszy podczas badania na 100 osobomiesięcy ( <i>patient-months</i> ) ekspozycji na lek	2,2	(1,6; 2,9)	4,0	(2,9; 5,2)

Średnia częstość hospitalizacji w trakcie badania *COLUMBUS* była niższa w grupie EncoBini w porównaniu do grupy VM, odpowiednio 2,3 (95% CI: 1,6; 3,0) vs 4,4 (95% CI: 3,2; 5,6). Podobnie, częstość hospitalizacji z powodu AEs była niższa w grupie EncoBini, 2,2 (95% CI: 1,6; 2,9), niż w grupie VM, 4,0 (95% CI: 2,9; 5,2). Autorzy nie podali informacji o istotności obserwowanych różnic.

#### 5.4.8.2 Czas trwania hospitalizacji

Czas trwania hospitalizacji podawano jako liczbę dni hospitalizacji w przeliczeniu na 100 osobomiesięcy ekspozycji na lek (*exposure-adjusted duration of hospitalization*). Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 29. Długość hospitalizacji; EncoBini vs VM; badanie *COLUMBUS* (Arance 2017).

Publikacja	EncoBini	VM
	liczba dni hospitalizacji/100 osobomiesięcy	liczba dni hospitalizacji/100 osobomiesięcy
Arance 2017	30,6	46,1

Wykazano, że w grupie EncoBini czas trwania hospitalizacji wyniósł 30,6 dni na 100 osobomiesięcy ekspozycji na lek i był krótszy w porównaniu do grupy pacjentów otrzymujących VM – 46,1 dni na 100 osobomiesięcy ekspozycji. Nie podano informacji o istotności różnic.

#### 5.4.8.3 Czas do pierwszej hospitalizacji

W badaniu *COLUMBUS* oceniano również czas do wystąpienia pierwszej hospitalizacji, który przedstawiono w postaci median. W tabeli poniżej zestawiono dane dotyczące tego punktu końcowego.

Tabela 30. Mediana czasu do pierwszej hospitalizacji; EncoBini vs VM; badanie *COLUMBUS* (Arance 2017, [redacted]).

Publikacja	EncoBini, N=192		VM, N=191	
	n chorych z ≥1 hospitalizacją	mediana (95% CI) [mies.]	n chorych z ≥1 hospitalizacją	mediana (95% CI) [mies.]
Arance 2017	bd.	5,59 (2,99; 6,64)	bd.	3,12 (2,20; 4,37)
[redacted]^	■	[redacted]	■	[redacted]

^ dane przedstawione dla populacji pacjentów z ≥1 hospitalizacją.

W badaniu *COLUMBUS* mediana czasu do wystąpienia pierwszej hospitalizacji wśród pacjentów otrzymujących EncoBini wynosiła 5,59 miesiąca (95% CI: 2,99; 6,64), i była dłuższa w porównaniu do wyniku w grupie VM – mediana 3,12 miesiąca (95% CI: 2,20; 4,37).



### 5.4.9 Zużycie leku (czas ekspozycji, względna i rzeczywista intensywność dawki)

W badaniu szczegółowo oceniano zużycie stosowanych leków, tzw. względną intensywność dawki, którą stanowił procent całkowitej dawki leku przyjętej przez pacjenta do całkowitej zaplanowanej dawki. Oprócz względnej intensywności dawki podano informacje na temat czasu ekspozycji na poszczególne leki oraz rzeczywistej intensywności dawki (*actual dose intensity*). W większości informacje pochodzą z dokumentów udostępnionych przez Zleceniodawcę (██████████), a niektóre informacje przedstawiono w publikacji *Dummer 2018* i *Dummer 2018a* oraz doniesienia konferencyjnego (prezentacja) *Dummer 2016*. W poniższej tabeli podano wyniki z dwóch punktów odcięcia, każdorazowo podając najpierw dane z 19.05.2016, a w wierszu poniżej – z 07.11.2017.

Tabela 31. Zużycie leku (czas ekspozycji, względna i rzeczywista intensywność dawki); EncoBini vs VM; badanie COLUMBUS (*Dummer 2018*, *Dummer 2018a*, ██████████).

Źródło danych [data odcięcia danych]	Punkt końcowy	EncoBini, N = 192		VM, N = 186	
		Enkorafenib	Binimetynib		
██████████ [19.05.2016] [07.11.2017]	Czas ekspozycji [tyg.]	średnia (SD)	██████████ 54,3 (30,9)^	██████████ 53,8 (31,3)^	██████████ 35,9 (29,5)^
		mediana (zakres)	██████████ 51,21 (0,4-116,0)^	██████████ 50,6 (0,4-116,0)^	██████████ 27,1 (0,9-121,6)^
██████████ [19.05.2016] [07.11.2017]	Rzeczywista intensywność dawki [mg/d]	średnia (SD)	██████████	██████████	██████████
		mediana (zakres)	██████████	██████████	██████████
██████████ [19.05.2016] [07.11.2017]	Względna intensywność dawki, n (%)	<50%*	5 (3)	11 (6)	13 (7)
		50-80%*	34 (18)	37 (19)	57 (31)
		80-100%	██████████	██████████	██████████
		100%	██████████	██████████	██████████
		>100%	██████████	██████████	██████████
██████████ [19.05.2016] [07.11.2017]	Względna intensywność dawki, %	średnia (SD)	██████████	██████████	██████████
		mediana	██████████	██████████	██████████

Źródło danych [data odcięcia danych]	Punkt końcowy  (zakres)	EncoBini, N = 192		VM, N = 186
		Enkorafenib	Binimetynib	
		99,6 <sup>#</sup>	99,2 <sup>#</sup>	93,5 <sup>#</sup>

& data odcięcia danych 19.05.2016r.

§ data odcięcia danych 07.11.2017r.

\* dane z publikacji *Dummer 2018*;

^ dane z prezentacji *Dummer 2016*;

# dane z publikacji *Dummer 2018a*.

## 5.5 Bezpieczeństwo

Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji chorych, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku i mieli wykonaną przynajmniej jedną ocenę bezpieczeństwa. Pacjentów analizowano w grupach zgodnie z podanym leczeniem. Zdarzenia niepożądane monitorowano przez cały okres badania i przez przynajmniej 30 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku. W analizie bezpieczeństwa nie stosowano imputacji dla brakujących danych, wykorzystywano ostatni dostępny pomiar.

Ocena bezpieczeństwa pochodzi z okresu do drugiej daty odcięcia danych (listopad 2017 r.). W załącznikach zamieszczono rozdziały dotyczące analizy bezpieczeństwa do pierwszej daty odcięcia danych (maj 2016 r.).

### 5.5.1 Poszczególne zdarzenia niepożądane (AEs)

W tabeli poniżej zestawiono zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia ciężkości występujące w grupie chorych otrzymujących terapię skojarzoną enkorafenibu z binimetynibem (EncoBini) lub wemu-

rafenibu w monoterapii (VM). Dane zostały posegregowane od najczęściej występujących w grupie chorych otrzymujących ocenianą interwencję. Wyniki istotne statystycznie zostały pogrubione.

Tabela 32. Poszczególne zdarzenia niepożądane bez względu na nasilenie, EncoBini vs VM; badanie COLUMBUS (Dummer 2018a).

Kategoria	AEs <sup>^</sup>	EncoBini		VM		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%*)	N	n (%*)		
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	192	84 (43,8)	186	65 (34,9)	1,25 (0,97; 1,61) p = 0,0821	0,09 (-0,01; 0,19) p = 0,0785
	Biegunka	192	72 (37,5)	186	64 (34,4)	1,09 (0,83; 1,43) p = 0,5318	0,03 (-0,07; 0,13) p = 0,5309
	Zaparcia	192	56 (29,2)	186	12 (6,5)	<b>4,52 (2,51; 8,16)</b> <b>p &lt; 0,0001</b>	<b>0,23 (0,15; 0,30)</b> <b>NNH = 5 (4; 7)</b> <b>p &lt; 0,0001</b>
	Ból brzucha	192	33 (17,2)	186	14 (7,5)	<b>2,28 (1,26; 4,13)</b> <b>p = 0,0062</b>	<b>0,10 (0,03; 0,16)</b> <b>NNH = 11 (7; 33)</b> <b>p = 0,0038</b>
	Wymioty	192	61 (31,8)	186	30 (16,1)	<b>1,97 (1,34; 2,90)</b> <b>p = 0,0006</b>	<b>0,16 (0,07; 0,24)</b> <b>NNH = 7 (5; 14)</b> <b>p = 0,0003</b>
	Ból górnej części brzucha	192	24 (12,5)	186	19 (10,2)	1,22 (0,69; 2,16) p = 0,4854	0,02 (-0,04; 0,09) p = 0,4834
	Dyspepsja	192	15 (7,8)	186	8 (4,3)	1,82 (0,79; 4,18) p = 0,1607	0,04 (-0,01; 0,08) p = 0,1505
	Zapalenie żołądka i jelit	192	2 (1,0)	186	4 (2,2)	0,48 (0,09; 2,61) p = 0,3992	-0,01 (-0,04; 0,01) p = 0,3906
	Zapalenie uchyłka	192	2 (1,0)	186	0 (0,0)	4,84 (0,23; 100,24) p = 0,3074	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,2457
	Zapalenie okrężnicy	192	2 (1,0)	186	1 (0,5)	1,94 (0,18; 21,19) p = 0,5879	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,5788
	Krwotok z odbytnicy	192	1 (0,5)	186	1 (0,5)	0,97 (0,06; 15,37) p = 0,9820	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9820
	Ból zęba	192	1 (0,5)	186	5 (2,7)	0,19 (0,02; 1,64) p = 0,1324	-0,02 (-0,05; 0,00) p = 0,0941
	Zapalenie jelit	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p = 0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4794
	Przepuklina pachwinowa	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p = 0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4794
	Zapalenie żołądka i jelit wywołane <i>Campylobacter</i>	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p = 0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4794
	Owrzodzenie dwunastnicy	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p = 0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4794
	Zapalenie jelit	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p = 0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4794

Kategoria	AEs <sup>^</sup>	EncoBini		VM		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%*)	N	n (%*)		
	Krwotok żołądkowo-jelitowy	192	1 (0,5)	186	1 (0,5)	0,97 (0,06; 15,37) p = 0,9820	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9820
	Zapalenie trzustki	192	1 (0,5)	186	1 (0,5)	0,97 (0,06; 15,37) p = 0,9820	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9820
	Ostre zapalenie trzustki	192	1 (0,5)	186	1 (0,5)	0,97 (0,06; 15,37) p = 0,9820	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9820
	Podniedożność jelita	192	1 (0,5)	186	1 (0,5)	0,97 (0,06; 15,37) p = 0,9820	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9820
	Wzdęcia	192	0 (0,0)	186	2 (1,1)	0,19 (0,01; 4,01) p = 0,2884	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,2405
	Zapalenie jamy ustnej	192	0 (0,0)	186	11 (5,9)	<b>0,04 (0,00; 0,71)</b> <b>p = 0,0280</b>	<b>-0,06 (-0,09; -0,02)</b> <b>NNT = 17 (11; 42)</b> <b>p = 0,0010</b>
	Suchość w jamie ustnej	192	0 (0,0)	186	2 (1,1)	0,19 (0,01; 4,01) p = 0,2884	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,2405
	Dysfagia	192	0 (0,0)	186	10 (5,4)	<b>0,05 (0,00; 0,78)</b> <b>p = 0,0331</b>	<b>-0,05 (-0,09; -0,02)</b> <b>NNT = 19 (12; 51)</b> <b>p = 0,0018</b>
	Refluks żołądkowo-przełykowy	192	0 (0,0)	186	1 (0,5)	0,32 (0,01; 7,88) p = 0,4880	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4722
	Gorączka	192	65 (33,9)	186	52 (28,0)	1,21 (0,89; 1,64) p = 0,2170	0,06 (-0,03; 0,15) p = 0,2137
	Astenia	192	60 (31,3)	186	35 (18,8)	<b>1,66 (1,15; 2,39)</b> <b>p = 0,0064</b>	<b>0,12 (0,04; 0,21)</b> <b>NNH = 9 (5; 27)</b> <b>p = 0,0048</b>
	Zmęczenie	192	56 (29,2)	186	57 (30,6)	0,95 (0,70; 1,30) p = 0,7536	-0,01 (-0,11; 0,08) p = 0,7536
	Obrzęki obwodowe ( <i>oedema peripheral</i> )	192	22 (11,5)	186	20 (10,8)	1,07 (0,60; 1,89) p = 0,8273	0,01 (-0,06; 0,07) p = 0,8272
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmniejszenie apetytu	192	18 (9,4)	186	36 (19,4)	<b>0,48 (0,29; 0,82)</b> <b>p = 0,0072</b>	<b>-0,10 (-0,17; -0,03)</b> <b>NNT = 11 (6; 34)</b> <b>p = 0,0053</b>
	Ogólnie pogorszenie stanu zdrowia	192	4 (2,1)	186	9 (4,8)	0,43 (0,13; 1,37) p = 0,1546	-0,03 (-0,06; 0,01) p = 0,1430
	Ból w klatce piersiowej pochodzenia niesercowego	192	2 (1,0)	186	3 (1,6)	0,65 (0,11; 3,82) p = 0,6298	-0,01 (-0,03; 0,02) p = 0,6280
	Ból	192	2 (1,0)	186	3 (1,6)	0,65 (0,11; 3,82) p = 0,6298	-0,01 (-0,03; 0,02) p = 0,6280
	Zgon	192	2 (1,0)	186	0 (0,0)	4,84 (0,23; 100,24) p = 0,3074	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,2457
	Przeziębienie ( <i>feeling cold</i> )	192	1 (0,5)	186	3 (1,6)	0,32 (0,03; 3,08) p = 0,3257	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,3028

Kategoria	AEs <sup>^</sup>	EncoBini		VM		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%*)	N	n (%*)		
	Zapalenie	192	1 (0,5)	186	1 (0,5)	0,97 (0,06; 15,37) p = 0,9820	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9820
	Gorączka ( <i>hyperpyrexia</i> )	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p = 0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4794
	Zespół niewydolności wielonarządowej	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p = 0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4794
	Przedawkowanie	192	1 (0,5)	186	1 (0,5)	0,97 (0,06; 15,37) p = 0,9820	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9820
	Obrzęki obwodowe ( <i>peripheral swelling</i> )	192	0 (0,0)	186	7 (3,8)	0,06 (0,00; 1,12) p = 0,0601	<b>-0,04 (-0,07; -0,01)</b> <b>p = 0,0110</b>
	Ból skóry ( <i>pain of skin</i> )	192	0 (0,0)	186	3 (1,6)	0,14 (0,01; 2,66) p = 0,1899	-0,02 (-0,04; 0,00) p = 0,1268
	Uogólniony świąd	192	0 (0,0)	186	20 (10,8)	<b>0,02 (0,00; 0,39)</b> <b>p = 0,0087</b>	<b>-0,11 (-0,15; -0,06)</b> <b>NNT = 10 (7; 17)</b> <b>p &lt; 0,0001</b>
	Ból stawów	192	55 (28,6)	186	85 (45,7)	<b>0,63 (0,48; 0,82)</b> <b>p = 0,0008</b>	<b>-0,17 (-0,27; -0,07)</b> <b>NNT = 6 (4; 14)</b> <b>p = 0,0005</b>
	Ból mięśni	192	31 (16,1)	186	34 (18,3)	0,88 (0,57; 1,38) p = 0,5829	-0,02 (-0,10; 0,05) p = 0,5827
	Ból pleców	192	26 (13,5)	186	13 (7,0)	<b>1,94 (1,03; 3,65)</b> <b>p = 0,0410</b>	<b>0,07 (0,00; 0,13)</b> <b>NNH = 16 (8; 208)</b> <b>p = 0,0344</b>
	Skurcze mięśni	192	25 (13,0)	186	4 (2,2)	<b>6,05 (2,15; 17,06)</b> <b>p = 0,0007</b>	<b>0,11 (0,06; 0,16)</b> <b>NNH = 10 (7; 18)</b> <b>p &lt; 0,0001</b>
	Bóle kończyn	192	22 (11,5)	186	27 (14,5)	0,79 (0,47; 1,34) p = 0,3777	-0,03 (-0,10; 0,04) p = 0,3765
Zaburzenia mięśniowo- szkieletowe i tkanki łącznej	Ból mięśniowo- szkieletowy	192	15 (7,8)	186	12 (6,5)	1,21 (0,58; 2,52) p = 0,6082	0,01 (-0,04; 0,07) p = 0,6069
	Ból kręgosłupa	192	1 (0,5)	186	1 (0,5)	0,97 (0,06; 15,37) p = 0,9820	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9820
	Schorzenia ścięgien	192	1 (0,5)	186	1 (0,5)	0,97 (0,06; 15,37) p = 0,9820	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9820
	Zapalenie tkanki łącz- nej ( <i>streptokokowe</i> )	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p = 0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4794
	Złamanie kości udowej	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p = 0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4794
	Ból złamaniowy ( <i>frac- ture pain</i> )	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p = 0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4794
	Schorzenie krążka międzykręgowego	192	1 (0,5)	186	1 (0,5)	0,97 (0,06; 15,37) p = 0,9820	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9820
	Wypadnięcie krążka międzykręgowego	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p = 0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4794

Kategoria	AEs <sup>^</sup>	EncoBini		VM		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%*)	N	n (%*)		
Badania diagnostyczne	Rabdomioliza	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p = 0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4794
	Kompresja rdzenia kręgowego	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p = 0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4794
	Zapalenie stawów	192	0 (0,0)	186	2 (1,1)	0,19 (0,01; 4,01) p = 0,2884	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,2405
	Wzrost aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi	192	68 (35,4)	186	4 (2,2)	<b>16,47 (6,13; 44,23)</b> <b>p &lt; 0,0001</b>	<b>0,33 (0,26; 0,40)</b> <b>NNH = 4 (3; 4)</b> <b>p &lt; 0,0001</b>
	Wzrost aktywności fosfatazy zasadowej	192	16 (8,3)	186	10 (5,4)	1,55 (0,72; 3,33) p = 0,2608	0,03 (-0,02; 0,08) p = 0,2538
	Wzrost stężenia kreatyniny	192	14 (7,3)	186	11 (5,9)	1,23 (0,57; 2,65) p = 0,5909	0,01 (-0,04; 0,06) p = 0,5893
	Wzrost aktywności amylazy	192	3 (1,6)	186	2 (1,1)	1,45 (0,25; 8,60) p = 0,6803	0,00 (-0,02; 0,03) p = 0,6775
	Hipofosfatemia	192	3 (1,6)	186	3 (1,6)	0,97 (0,20; 4,74) p = 0,9687	0,00 (-0,03; 0,02) p = 0,9687
	Wzrost aktywności lipazy	192	3 (1,6)	186	3 (1,6)	0,97 (0,20; 4,74) p = 0,9687	0,00 (-0,03; 0,02) p = 0,9687
	Hiperkaliemia	192	2 (1,0)	186	0 (0,0)	4,84 (0,23; 100,24) p = 0,3074	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,2457
	Hiponatremia	192	2 (1,0)	186	0 (0,0)	4,84 (0,23; 100,24) p = 0,3074	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,2457
	Hipercholesterolemia	192	1 (0,5)	186	4 (2,2)	0,24 (0,03; 2,15) p = 0,2028	-0,02 (-0,04; 0,01) p = 0,1686
	Wzrost stężenia kwasu moczowego we krwi	192	1 (0,5)	186	2 (1,1)	0,48 (0,04; 5,30) p = 0,5525	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,5456
	Wzrost aktywności enzymów wątrobowych	192	1 (0,5)	186	4 (2,2)	0,24 (0,03; 2,15) p = 0,2028	-0,02 (-0,04; 0,01) p = 0,1686
Zaburzenia układu nerwowego	Hipokaliemia	192	0 (0,0)	186	8 (4,3)	<b>0,06 (0,00; 0,98)</b> <b>p = 0,0484</b>	<b>-0,04 (-0,07; -0,01)</b> <b>NNT = 24 (14; 82)</b> <b>p = 0,0060</b>
	Ból głowy	192	58 (30,2)	186	36 (19,4)	<b>1,56 (1,08; 2,25)</b> <b>p = 0,0164</b>	<b>0,11 (0,02; 0,19)</b> <b>NNH = 10 (6; 45)</b> <b>p = 0,0137</b>
	Zawroty głowy (dizziness)	192	30 (15,6)	186	0 (0,0)	<b>59,10 (3,64; 959,57)</b> <b>p = 0,0041</b>	<b>0,16 (0,10; 0,21)</b> <b>NNH = 7 (5; 10)</b> <b>p &lt; 0,0001</b>
	Parestezja	192	16 (8,3)	186	13 (7,0)	1,19 (0,59; 2,41) p = 0,6241	0,01 (-0,04; 0,07) p = 0,6230
	Zaburzenia smaku	192	11 (5,7)	186	18 (9,7)	0,59 (0,29; 1,22) p = 0,1550	-0,04 (-0,09; 0,01) p = 0,1497

Kategoria	AEs <sup>^</sup>	EncoBini		VM		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%*)	N	n (%*)		
Krwotok mózgowy		192	3 (1,6)	186	1 (0,5)	2,91 (0,31; 27,69) p = 0,3536	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,3260
Niedowład połowiczny		192	3 (1,6)	186	3 (1,6)	0,97 (0,20; 4,74) p = 0,9687	0,00 (-0,03; 0,02) p = 0,9687
Obrzęk mózgu		192	2 (1,0)	186	1 (0,5)	1,94 (0,18; 21,19) p = 0,5879	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,5788
Zaburzenia równowagi		192	2 (1,0)	186	0 (0,0)	4,84 (0,23; 100,24) p = 0,3074	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,2457
Padaczka		192	2 (1,0)	186	1 (0,5)	1,94 (0,18; 21,19) p = 0,5879	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,5788
Senność		192	1 (0,5)	186	1 (0,5)	0,97 (0,06; 15,37) p = 0,9820	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9820
Zawroty głowy ( <i>vertigo</i> )		192	1 (0,5)	186	2 (1,1)	0,48 (0,04; 5,30) p = 0,5525	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,5456
Dyzartria		192	1 (0,5)	186	2 (1,1)	0,48 (0,04; 5,30) p = 0,5525	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,5456
Drżenia		192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p = 0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4794
Afazja		192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p = 0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4794
Omdlenie		192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p = 0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4794
Niedowład twarzy		192	1 (0,5)	186	1 (0,5)	0,97 (0,06; 15,37) p = 0,9820	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9820
Ataksja		192	1 (0,5)	186	1 (0,5)	0,97 (0,06; 15,37) p = 0,9820	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9820
Zespół cieśni nadgarstka		192	1 (0,5)	186	3 (1,6)	0,32 (0,03; 3,08) p = 0,3257	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,3028
Przemijające niedokrwienie mózgu		192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p = 0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4794
Zespół szyjno-barkowy		192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p = 0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4794
Śpiączka		192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p = 0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4794
Zapalenie mózgu		192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p = 0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4794
Krwotok wewnątrzmożgowy		192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p = 0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4794
Guz wewnątrzczaszkowy		192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p = 0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4794
Udar mózgu		192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p = 0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4794

Kategoria	AEs <sup>^</sup>	EncoBini		VM		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%*)	N	n (%*)		
	Dekompensacja neurologiczna	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p = 0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4794
	Drgawki połowicze (częściowe)	192	0 (0,0)	186	0 (0,0)	0,97 (0,02; 48,58) p = 0,9874	0,00 (-0,01; 0,01) p = 1,0000
	Neuropatia czuciowa obwodowa	192	1 (0,5)	186	3 (1,6)	0,32 (0,03; 3,08) p = 0,3257	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,3028
	Drgawki	192	0 (0,0)	186	1 (0,5)	0,32 (0,01; 7,88) p = 0,4880	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4722
	Dysfonia	192	0 (0,0)	186	2 (1,1)	0,19 (0,01; 4,01) p = 0,2884	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,2405
	Dyzestezja	192	0 (0,0)	186	5 (2,7)	0,09 (0,00; 1,58) p = 0,0992	<b>-0,03 (-0,05; 0,00)</b> <b>p = 0,0370</b>
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość	192	31 (16,1)	186	17 (9,1)	<b>1,77 (1,01; 3,08)</b> <b>p = 0,0449</b>	<b>0,07 (0,00; 0,14)</b> <b>NNH = 15 (8; 282)</b> <b>p = 0,0390</b>
	Neutropenia	192	2 (1,0)	186	3 (1,6)	0,65 (0,11; 3,82) p = 0,6298	-0,01 (-0,03; 0,02) p = 0,6280
	Trombocytopenia	192	1 (0,5)	186	1 (0,5)	0,97 (0,06; 15,37) p = 0,9820	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9820
	Zmniejszenie liczby płytek krwi	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p = 0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4794
	Zmniejszenie liczby limfocytów	192	1 (0,5)	186	5 (2,7)	0,19 (0,02; 1,64) p = 0,1324	-0,02 (-0,05; 0,00) p = 0,0941
	Leukocytoza	192	0 (0,0)	186	3 (1,6)	0,14 (0,01; 2,66) p = 0,1899	-0,02 (-0,04; 0,00) p = 0,1268
	Limfopenia	192	0 (0,0)	186	5 (2,7)	0,09 (0,00; 1,58) p = 0,0992	<b>-0,03 (-0,05; 0,00)</b> <b>p = 0,0370</b>
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Suchość skóry	192	31 (16,1)	186	42 (22,6)	0,72 (0,47; 1,09) p = 0,1158	-0,06 (-0,14; 0,02) p = 0,1126
	Hiperkeratoza	192	29 (15,1)	186	54 (29,0)	<b>0,52 (0,35; 0,78)</b> <b>p = 0,0015</b>	<b>-0,14 (-0,22; -0,06)</b> <b>NNT = 8 (5; 18)</b> <b>p = 0,0009</b>
	Wysypka	192	29 (15,1)	186	55 (29,6)	<b>0,51 (0,34; 0,76)</b> <b>p = 0,0011</b>	<b>-0,14 (-0,23; -0,06)</b> <b>NNT = 7 (5; 17)</b> <b>p = 0,0006</b>
	Łysienie	192	27 (14,1)	186	68 (36,6)	<b>0,38 (0,26; 0,57)</b> <b>p &lt; 0,0001</b>	<b>-0,22 (-0,31; -0,14)</b> <b>NNT = 5 (4; 8)</b> <b>p &lt; 0,0001</b>
	Świąd	192	24 (12,5)	186	20 (10,8)	1,16 (0,67; 2,03) p = 0,5970	0,02 (-0,05; 0,08) p = 0,5959
	Rogowiec skóry dłoni i podeszw	192	18 (9,4)	186	31 (16,7)	<b>0,56 (0,33; 0,97)</b> <b>p = 0,0384</b>	<b>-0,07 (-0,14; -0,01)</b> <b>NNT = 14 (8; 188)</b> <b>p = 0,0345</b>



Kategoria	AEs <sup>^</sup>	EncoBini		VM		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%*)	N	n (%*)		
	Rumień	192	15 (7,8)	186	31 (16,7)	<b>0,47 (0,26; 0,84)</b> p = 0,0108	<b>-0,09 (-0,15; -0,02)</b> NNT = 12 (7; 44) p = 0,0082
	Brodawczak skóry	192	15 (7,8)	186	31 (16,7)	<b>0,47 (0,26; 0,84)</b> p = 0,0108	<b>-0,09 (-0,15; -0,02)</b> NNT = 12 (7; 44) p = 0,0082
	Erytrodyzestezja dłoniowo- podeszwowa	192	14 (7,3)	186	26 (14,0)	<b>0,52 (0,28; 0,97)</b> p = 0,0389	<b>-0,07 (-0,13; 0,00)</b> NNT = 15 (8; 203) p = 0,0343
	Zapalenie tkanki łąicznej	192	2 (1,0)	186	3 (1,6)	0,65 (0,11; 3,82) p = 0,6298	-0,01 (-0,03; 0,02) p = 0,6280
	Reakcja nadwrażliwości	192	1 (0,5)	186	46 (24,7)	<b>0,02 (0,00; 0,15)</b> p = 0,0001	<b>-0,24 (-0,30; -0,18)</b> NNT = 5 (4; 6) p < 0,0001
	Nadmierna potliwość	192	1 (0,5)	186	4 (2,2)	0,24 (0,03; 2,15) p = 0,2028	-0,02 (-0,04; 0,01) p = 0,1686
	Rogowiak kolczysto- komórkowy	192	1 (0,5)	186	21 (11,3)	<b>0,05 (0,01; 0,34)</b> p = 0,0025	<b>-0,11 (-0,15; -0,06)</b> NNT = 10 (7; 17) p < 0,0001
	Zmiana skórna	192	1 (0,5)	186	13 (7,0)	<b>0,07 (0,01; 0,56)</b> p = 0,0119	<b>-0,06 (-0,10; -0,03)</b> NNT = 16 (10; 38) p = 0,0009
	Uogólniona wysypka	192	0 (0,0)	186	17 (9,1)	<b>0,03 (0,00; 0,46)</b> p = 0,0122	<b>-0,09 (-0,13; -0,05)</b> NNT = 11 (8; 21) p < 0,0001
	Wysypka rumieniowata	192	0 (0,0)	186	3 (1,6)	0,14 (0,01; 2,66) p = 0,1899	-0,02 (-0,04; 0,00) p = 0,1268
	Wysypka plamisto-grudkowa	192	0 (0,0)	186	27 (14,5)	<b>0,02 (0,00; 0,29)</b> p = 0,0045	<b>-0,15 (-0,20; -0,09)</b> NNT = 7 (6; 11) p < 0,0001
	Rogowacenie mieszkowe	192	0 (0,0)	186	43 (23,1)	<b>0,01 (0,00; 0,18)</b> p = 0,0015	<b>-0,23 (-0,29; -0,17)</b> NNT = 5 (4; 6) p < 0,0001
	Rumień guzowaty	192	0 (0,0)	186	3 (1,6)	0,14 (0,01; 2,66) p = 0,1899	-0,02 (-0,04; 0,00) p = 0,1268
	Wysypka plamista	192	0 (0,0)	186	4 (2,2)	0,11 (0,01; 1,99) p = 0,1340	-0,02 (-0,04; 0,00) p = 0,0681
	Złuszczające zapalenie skóry	192	0 (0,0)	186	2 (1,1)	0,19 (0,01; 4,01) p = 0,2884	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,2405
	Rumień wielopostaciowy	192	0 (0,0)	186	1 (0,5)	0,32 (0,01; 7,88) p = 0,4880	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4722
	Uogólniony rumień	192	0 (0,0)	186	1 (0,5)	0,32 (0,01; 7,88) p = 0,4880	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4722
	Poparzenia słoneczne	192	0 (0,0)	186	19 (10,2)	<b>0,02 (0,00; 0,41)</b> p = 0,0097	<b>-0,10 (-0,15; -0,06)</b> NNT = 10 (7; 18)

Kategoria	AEs <sup>^</sup>	EncoBini		VM		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%*)	N	n (%*)		
							<b>p &lt; 0,0001</b>
	Nieostre widzenie	192	31 (16,1)	186	0 (0,0)	<b>61,04 (3,76; 990,32)</b> p = 0,0038	<b>0,16 (0,11; 0,21)</b> NNH = 7 (5; 10) p < 0,0001
	Zaćma	192	15 (7,8)	186	8 (4,3)	1,82 (0,79; 4,18) p = 0,1607	0,04 (-0,01; 0,08) p = 0,1505
	Odwartwienie siatkówki	192	15 (7,8)	186	1 (0,5)	<b>14,53 (1,94; 108,90)</b> p = 0,0092	<b>0,07 (0,03; 0,11)</b> NNH = 14 (9; 30) p = 0,0003
	Obrzęk plamki żółtej	192	12 (6,3)	186	0 (0,0)	<b>24,22 (1,44; 406,19)</b> p = 0,0267	<b>0,06 (0,03; 0,10)</b> NNH = 16 (11; 38) p = 0,0006
Zaburzenia oka	Chorioretinopatia	192	2 (1,0)	186	1 (0,5)	1,94 (0,18; 21,19) p = 0,5879	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,5788
	Zapalenie tęczy i ciała rzęskowego	192	1 (0,5)	186	3 (1,6)	0,32 (0,03; 3,08) p = 0,3257	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,3028
	Zapalenie naczyń i siatkówki oka	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p = 0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4794
	Wysięk siatkówki	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p = 0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4794
	Zwyrodnienie plamki żółtej związane z wiekiem	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p = 0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4794
	Podrażnienie oka	192	0 (0,0)	186	2 (1,1)	0,19 (0,01; 4,01) p = 0,2884	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,2405
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy	192	29 (15,1)	186	21 (11,3)	1,34 (0,79; 2,26) p = 0,2765	0,04 (-0,03; 0,11) p = 0,2722
	Wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej	192	21 (10,9)	186	14 (7,5)	1,45 (0,76; 2,77) p = 0,2565	0,03 (-0,02; 0,09) p = 0,2507
	Wzrost aktywności aminotransferazy asparaginianowej	192	17 (8,9)	186	15 (8,1)	1,10 (0,56; 2,13) p = 0,7829	0,01 (-0,05; 0,06) p = 0,7826
	Cholestaza	192	2 (1,0)	186	0 (0,0)	4,84 (0,23; 100,24) p = 0,3074	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,2457
	Żółtaczką	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p = 0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4794
	Niewydolność wątroby	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p = 0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4794
	Uszkodzenie komórek wątrobowych	192	0 (0,0)	186	2 (1,1)	0,19 (0,01; 4,01) p = 0,2884	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,2405
	Hepatotoksyczność	192	0 (0,0)	186	2 (1,1)	0,19 (0,01; 4,01) p = 0,2884	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,2405

Kategoria	AEs <sup>^</sup>	EncoBini		VM		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%*)	N	n (%*)		
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie tętnicze	192	28 (14,6)	186	23 (12,4)	1,18 (0,71; 1,97) p = 0,5288	0,02 (-0,05; 0,09) p = 0,5274
	Zator tętniczy	192	2 (1,0)	186	2 (1,1)	0,97 (0,14; 6,81) p = 0,9745	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9745
	Zator	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p = 0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4794
	Zakrzepica żył głębokich	192	0 (0,0)	186	0 (0,0)	0,97 (0,02; 48,58) p = 0,9874	0,00 (-0,01; 0,01) p = 1,0000
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel	192	24 (12,5)	186	15 (8,1)	1,55 (0,84; 2,86) p = 0,1610	0,04 (-0,02; 0,11) p = 0,1540
	Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła	192	24 (12,5)	186	20 (10,8)	1,16 (0,67; 2,03) p = 0,5970	0,02 (-0,05; 0,08) p = 0,5959
	Duszność	192	18 (9,4)	186	16 (8,6)	1,09 (0,57; 2,07) p = 0,7930	0,01 (-0,05; 0,07) p = 0,7927
	Wysięk opłucnej	192	4 (2,1)	186	2 (1,1)	1,94 (0,36; 10,45) p = 0,4418	0,01 (-0,01; 0,04) p = 0,4304
	Zapalenie płuc	192	3 (1,6)	186	2 (1,1)	1,45 (0,25; 8,60) p = 0,6803	0,00 (-0,02; 0,03) p = 0,6775
	Przesunięcie śródpiersia	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p = 0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4794
	Zapalenie płuc wywołane <i>Enterobacter</i>	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p = 0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4794
	Czkawka	192	0 (0,0)	186	1 (0,5)	0,32 (0,01; 7,88) p = 0,4880	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4722
	Krwawienie z nosa	192	0 (0,0)	186	4 (2,2)	0,11 (0,01; 1,99) p = 0,1340	-0,02 (-0,04; 0,00) p = 0,0681
	Zaburzenia psychiczne	Bezsennaść	192	19 (9,9)	186	15 (8,1)	1,23 (0,64; 2,34) p = 0,5348
Splątanie		192	1 (0,5)	186	1 (0,5)	0,97 (0,06; 15,37) p = 0,9820	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9820
Samobójstwo		192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p = 0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4794
Depresja ze skłonnościami samobójczymi		192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p = 0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4794
Zmiana stanu psychicznego		192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p = 0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4794
Zaburzenia poznawcze		192	0 (0,0)	186	1 (0,5)	0,32 (0,01; 7,88) p = 0,4880	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4722
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hiperglikemia	192	5 (2,6)	186	1 (0,5)	4,84 (0,57; 41,07) p = 0,1480	0,02 (0,00; 0,05) p = 0,1032
	Zwiększenie masy ciała	192	2 (1,0)	186	1 (0,5)	1,94 (0,18; 21,19) p = 0,5879	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,5788

Kategoria	AEs <sup>^</sup>	EncoBini		VM		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%*)	N	n (%*)		
	Wzrost stężenia glukozy	192	2 (1,0)	186	1 (0,5)	1,94 (0,18; 21,19) p = 0,5879	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,5788
	Hiperurykemia	192	2 (1,0)	186	5 (2,7)	0,39 (0,08; 1,97) p = 0,2535	-0,02 (-0,04; 0,01) p = 0,2376
	Odwodnienie	192	1 (0,5)	186	2 (1,1)	0,48 (0,04; 5,30) p = 0,5525	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,5456
	Spadek masy ciała	192	0 (0,0)	186	20 (10,8)	<b>0,02 (0,00; 0,39)</b> <b>p = 0,0087</b>	<b>-0,11 (-0,15; -0,06)</b> <b>NNT = 10 (7; 17)</b> <b>p &lt; 0,0001</b>
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zakażenia dróg moczowych	192	14 (7,3)	186	0 (0,0)	<b>28,10 (1,69; 467,65)</b> <b>p = 0,0201</b>	<b>0,07 (0,03; 0,11)</b> <b>NNT = 14 (10; 29)</b> <b>p = 0,0002</b>
	Ostre uszkodzenie nerek	192	3 (1,6)	186	2 (1,1)	1,45 (0,25; 8,60) p = 0,6803	0,00 (-0,02; 0,03) p = 0,6775
	Niewydolność nerek	192	2 (1,0)	186	6 (3,2)	0,32 (0,07; 1,58) p = 0,1629	-0,02 (-0,05; 0,01) p = 0,1422
	Odmiedniczkowe zapalenie nerek	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p = 0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4794
	Uszkodzenie nerek	192	1 (0,5)	186	1 (0,5)	0,97 (0,06; 15,37) p = 0,9820	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9820
	Urosepsa	192	1 (0,5)	186	1 (0,5)	0,97 (0,06; 15,37) p = 0,9820	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9820
	Kamica moczowodowa	192	0 (0,0)	186	0 (0,0)	0,97 (0,02; 48,58) p = 0,9874	0,00 (-0,01; 0,01) p = 1,0000
	Nietrzymanie moczu	192	0 (0,0)	186	1 (0,5)	0,32 (0,01; 7,88) p = 0,4880	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4722
	Białkomocz	192	0 (0,0)	186	4 (2,2)	0,11 (0,01; 1,99) p = 0,1340	-0,02 (-0,04; 0,00) p = 0,0681
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Grypa	192	12 (6,3)	186	10 (5,4)	1,16 (0,51; 2,63) p = 0,7171	0,01 (-0,04; 0,06) p = 0,7165
	Róża	192	2 (1,0)	186	0 (0,0)	4,84 (0,23; 100,24) p = 0,3074	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,2457
	Zakażenie	192	1 (0,5)	186	3 (1,6)	0,32 (0,03; 3,08) p = 0,3257	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,3028
	Zakażenia rany	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p = 0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4794
Zaburzenia serca	Zmniejszona frakcja wyrzutowa	192	2 (1,0)	186	1 (0,5)	1,94 (0,18; 21,19) p = 0,5879	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,5788
	Niewydolność serca	192	1 (0,5)	186	1 (0,5)	0,97 (0,06; 15,37) p = 0,9820	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9820
	Zawał serca	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p = 0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4794
	Migotanie	192	1 (0,5)	186	3 (1,6)	0,32 (0,03; 3,08)	-0,01 (-0,03; 0,01)

Kategoria	AEs <sup>^</sup>	EncoBini		VM		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%*)	N	n (%*)		
	przedsionków					p = 0,3257	p = 0,3028
	Tachykardia	192	0 (0,0)	186	7 (3,8)	0,06 (0,00; 1,12) p = 0,0601	<b>-0,04 (-0,07; -0,01)</b> <b>p = 0,0110</b>
	Przerzuty do OUN	192	4 (2,1)	186	4 (2,2)	0,97 (0,25; 3,82) p = 0,9638	0,00 (-0,03; 0,03) p = 0,9638
	Gruzołakorak płuc	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p = 0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4794
	Czerniak <i>in situ</i>	192	1 (0,5)	186	1 (0,5)	0,97 (0,06; 15,37) p = 0,9820	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9820
	Przerzuty do kości	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p = 0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4794
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Przerzuty do opon mózgowo-rdzeniowych	192	1 (0,5)	186	1 (0,5)	0,97 (0,06; 15,37) p = 0,9820	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9820
	Gruzołakorak odbytnicy	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p = 0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4794
	Czerniak przerzutowy	192	0 (0,0)	186	2 (1,1)	0,19 (0,01; 4,01) p = 0,2884	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,2405
	Rak podstawnokomórkowy skóry	192	0 (0,0)	186	5 (2,7)	0,09 (0,00; 1,58) p = 0,0992	<b>-0,03 (-0,05; 0,00)</b> <b>p = 0,0370</b>
	Rak płaskonabłonkowy skóry	192	0 (0,0)	186	12 (6,5)	<b>0,04 (0,00; 0,65)</b> <b>p = 0,0239</b>	<b>-0,06 (-0,10; -0,03)</b> <b>NNT = 16 (10; 36)</b> <b>p = 0,0005</b>
	Krwotok z macicy	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p = 0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4794
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Nieprawidłowe krwawienia miesięczne	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p = 0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4794
	Cysta jajnika	192	0 (0,0)	186	1 (0,5)	0,32 (0,01; 7,88) p = 0,4880	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4722
Zaburzenia układu immunologicznego	Alergia na środki kontrastowe	192	0 (0,0)	186	1 (0,5)	0,32 (0,01; 7,88) p = 0,4880	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4722
	Nadwrażliwość	192	0 (0,0)	186	3 (1,6)	0,14 (0,01; 2,66) p = 0,1899	-0,02 (-0,04; 0,00) p = 0,1268
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Ból wywołany procedurami medycznymi	192	0 (0,0)	186	4 (2,2)	0,11 (0,01; 1,99) p = 0,1340	-0,02 (-0,04; 0,00) p = 0,0681

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> dane pochodzą z suplementu do publikacji *Dummer 2018*.

W badaniu *COLUMBUS* najczęściej obserwowanymi AEs były zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego (EncoBini vs VM) w postaci nudności (43,8% vs 34,9%), biegunek (37,5% vs 34,4%) oraz za-

parć (29,2% vs 6,5%). Powyższe zdarzenia pojawiały się częściej w grupie EncoBini, ale istotną różnicę wykazano tylko dla różnicy ryzyka wystąpienia zaparć ( $p < 0,001$ ).

Zdarzeniami niepożądanymi raportowanymi istotnie częściej w grupie EncoBini w porównaniu do grupy VM były:

- Ból brzucha: 17,2% vs 7,5%; RR = 2,28 (95% CI: 1,26; 4,13),  $p < 0,0001$ , NNH = 5 (95% CI: 4; 7),
- Wymioty: 31,8% vs 16,1%; RR = 1,97 (95% CI: 1,34; 2,90);  $p = 0,0006$ , NNH = 7 (95% CI: 5; 14),
- Astenia: 31,3% vs 18,8%; RR = 1,66 (95% CI: 1,15; 2,39);  $p = 0,0064$ , NNH = 9 (95% CI: 5; 27),
- Zaparcia : 29,2% vs 6,5%, RR = 4,52 (95% CI : 2,51; 8,16),  $p < 0,0001$ , NNH = 5 (95% CI : 4; 7),
- Ból pleców: 13,5% vs 7,0%; RR = 1,94 (95% CI: 1,03; 3,65);  $p = 0,0410$ , NNH = 16 (95% CI: 8; 208),
- Skurcz mięśni: 13,0% vs 2,2%; RR = 6,05 (95% CI: 2,15; 17,06);  $p = 0,0007$ , NNH = 10 (95% CI: 7; 18),
- Wzrost aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi: 35,4% vs 2,2%, RR = 16,47 (95% CI: 6,13; 44,23),  $p < 0,0001$ , NNH = 4 (95% CI: 3; 4),
- Ból głowy: 30,2% vs 19,4%; RR = 1,56 (95% CI: 1,08; 2,25),  $p = 0,0164$ , NNH = 10 (95% CI: 6; 45),
- Zawroty głowy (*dizziness*): 15,6% vs 0,0%; RR = 59,10 (95% CI: 3,64; 959,57),  $p = 0,0041$ , NNH = 7 (95% CI: 5; 10),
- Niedokrwistość: 16,1% vs 9,1%, RR = 1,77 (95% CI: 1,01; 3,08),  $p = 0,0449$ , NNH = 15 (95% CI: 8; 282),
- Nieostre widzenie: 16,1% vs 0,0%, RR = 61,04 (95% CI: 3,76; 990,32),  $p = 0,0038$ , NNH = 7 (95% CI: 5; 10),
- Odwarstwienie siatkówki: 7,8% vs 0,5%, RR = 14,53 (95% CI: 1,94; 108,90),  $p = 0,0092$ , NNH = 14 (95% CI: 9; 30),
- Obrzęk płamki żółtej: 6,3% vs 0,0%, RR = 24,22 (95% CI: 1,44; 406,19),  $p = 0,0267$ , NNH = 16 (95% CI: 11; 38),
- Zakażenia dróg moczowych: 7,3% vs 0,0%, RR = 28,10 (95% CI: 1,69; 467,65),  $p = 0,0201$ , NNH = 14 (95% CI: 10; 29),

Natomiast istotnie rzadziej w grupie EncoBini w porównaniu do grupy VM występowały:

- Zapalenie jamy ustnej: 0,0% vs 5,9%, RR = 0,04 (95% CI: 0,00; 0,71), p = 0,0280, NNT = 17 (95% CI: 11; 42),
- Dysfagia: 0,0% vs 5,4%, RR = 0,05 (95% CI: 0,00; 0,78), p = 0,0331, NNT = 19 (95% CI: 12; 51),
- Zmniejszenie apetytu: 9,4% vs 19,4%, RR = 0,48 (95% CI: 0,29; 0,82), p = 0,0072, NNT = 11 (95% CI: 6; 34),
- Uogólniony świąd: 0,0% vs 10,8%, RR = 0,02 (95% CI: 0,00; 0,39), p = 0,0087, NNT = 10 (95% CI: 7; 17),
- Ból stawów: 28,6% vs 45,7%, RR = 0,63 (95% CI: 0,48; 0,82), p = 0,0008, NNT = 6 (95% CI: 4; 14),
- Hipokaliemia: 0,0% vs 4,3%, RR = 0,06 (95% CI: 0,00; 0,98), p = 0,0484, NNT = 24 (95% CI: 14; 82),
- Hiperkeratoza: 15,1% vs 29,0%, RR = 0,52 (95% CI: 0,35; 0,78), p = 0,0015, NNT = 8 (95% CI: 5; 18),
- Wysypka: 15,1% vs 29,6%, RR = 0,51 (95% CI: 0,34; 0,76), p = 0,0011, NNT = 7 (95% CI: 5; 17),
- Łysienie: 14,1% vs 36,6%, RR = 0,38 (95% CI: 0,26; 0,57), p < 0,0001, NNT = 5 (95% CI: 4; 8),
- Rogowiec skóry dłoni i podeszw: 9,4% vs 16,7%, RR = 0,56 (95% CI: 0,33; 0,97), p = 0,0384, NNT = 14 (95% CI: 8; 188),
- Rumień: 7,8% vs 16,7%, RR = 0,47 (95% CI: 0,26; 0,84), p = 0,0108, NNT = 12 (95% CI: 7; 44),
- Brodawczak skóry: 7,8% vs 16,7%, RR = 0,47 (95% CI: 0,26; 0,84), p = 0,0108, NNT = 12 (95% CI: 7; 44),
- Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa: 7,3% vs 14,0%, RR = 0,52 (95% CI: 0,28; 0,97), p = 0,0389, NNT = 15 (95% CI: 8; 203),
- Reakcja nadwrażliwości: 0,5% vs 24,7%, RR = 0,02 (95% CI: 0,00; 0,15), p = 0,0001, NNT = 5 (95% CI: 4; 6),
- Rogowiak kolczystokomórkowy: 0,5% vs 11,3%, RR = 0,05 (95% CI: 0,01; 0,34), p = 0,0025, NNT = 10 (95% CI: 7; 17),
- Zmiana skórna: 0,5% vs 7,0%, RR = 0,07 (95% CI: 0,01; 0,56), p = 0,0119, NNT = 16 (95% CI: 10; 38),
- Uogólniona wysypka: 0,0% vs 9,1%, RR = 0,03 (95% CI: 0,00; 0,46), p = 0,0122, NNT = 11 (95% CI: 8; 21),
- Wysypka plamisto-grudkowa: 0,0% vs 14,5%, RR = 0,02 (95% CI: 0,00; 0,29), p = 0,0045, NNT = 7 (95% CI: 6; 11),

- Rogowacenie mieszkowe: 0,0% vs 23,1%, RR = 0,01 (95% CI: 0,00; 0,18), p = 0,0015, NNT = 5 (95% CI: 4; 6),
- Poparzenia słoneczne: 0,0% vs 10,2%, RR = 0,02 (95% CI: 0,00; 0,41), p = 0,0097, NNT = 10 (95% CI: 7; 18),
- Spadek masy ciała: 0,0% vs 10,8%, RR = 0,02 (95% CI: 0,00; 0,39), p = 0,0087, NNT = 10 (95% CI: 7; 17),
- Rak płaskonabłonkowy: 0,0% vs 6,5%, RR = 0,04 (95% CI: 0,00; 0,65), p = 0,0239, NNT = 16 (95% CI: 10; 36).

### 5.5.2 Zdarzenie niepożądane w stopniu 3 i 4

W poniższej tabeli przedstawiono informacje o zdarzeniach niepożądanych o nasileniu 3 i 4 stopnia odnotowanych w trakcie badania *COLUMBUS*. Wyniki istotne statystycznie zaznaczono pogrubioną czcionką. Data odcięcia danych: listopad 2017.

Tabela 33. Zdarzenia niepożądane w stopniu 3 i 4; EncoBini vs VM (*Dummer 2018a*).

Kategoria	AEs <sup>^</sup>	EncoBini		VM		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%*)	N	n (%*)		
	Ból brzucha	192	5 (2,6)	186	2 (1,1)	2,42 (0,48; 12,33) p = 0,2867	0,02 (-0,01; 0,04) p = 0,2665
	Biegunka	192	5 (2,6)	186	4 (2,2)	1,21 (0,33; 4,44) p = 0,7728	0,00 (-0,03; 0,04) p = 0,7721
	Nudności	192	4 (2,1)	186	3 (1,6)	1,29 (0,29; 5,69) p = 0,7352	0,00 (-0,02; 0,03) p = 0,7339
	Wymioty	192	3 (1,6)	186	2 (1,1)	1,45 (0,25; 8,60) p = 0,6803	0,00 (-0,02; 0,03) p = 0,6775
	Zapalenie żołądka i jelit	192	2 (1,0)	186	1 (0,5)	1,94 (0,18; 21,19) p = 0,5879	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,5788
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból górnej części brzucha	192	2 (1,0)	186	2 (1,1)	0,97 (0,14; 6,81) p = 0,9745	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9745
	Zapalenie uchyłka	192	2 (1,0)	186	0 (0,0)	4,84 (0,23; 100,24) p = 0,3074	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,2457
	Zapalenie okrężnicy	192	2 (1,0)	186	0 (0,0)	4,84 (0,23; 100,24) p = 0,3074	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,2457
	Dyspepsja	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p = 0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4794
	Krwotok z odbytnicy	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p = 0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4794
	Ból zęba	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p = 0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4794



Kategoria	AEs <sup>^</sup>	EncoBini		VM		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%*)	N	n (%*)		
	Zapalenie jelit	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p = 0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4794
	Przepuklina pachwinowa	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p = 0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4794
	Zapalenie żołądka i jelit wywołane <i>Campylobacter</i>	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p = 0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4794
	Zapalenie jelit	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p = 0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4794
	Krwotok żołądkowo-jelitowy	192	1 (0,5)	186	1 (0,5)	0,97 (0,06; 15,37) p = 0,9820	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9820
	Zapalenie trzustki	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p = 0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4794
	Ostre zapalenie trzustki	192	1 (0,5)	186	1 (0,5)	0,97 (0,06; 15,37) p = 0,9820	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9820
	Podniedrożność jelita	192	1 (0,5)	186	1 (0,5)	0,97 (0,06; 15,37) p = 0,9820	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9820
	Owrzodzenie dwunastnicy	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p = 0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4794
	Zaparcia	192	0 (0,0)	186	1 (0,5)	0,32 (0,01; 7,88) p = 0,4880	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4722
	Zapalenie jamy ustnej	192	0 (0,0)	186	1 (0,5)	0,32 (0,01; 7,88) p = 0,4880	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4722
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka	192	7 (3,6)	186	0 (0,0)	14,53 (0,84; 252,68) p = 0,0662	0,04 (0,01; 0,06) p = 0,0114
	Zmęczenie	192	4 (2,1)	186	4 (2,2)	0,97 (0,25; 3,82) p = 0,9638	0,00 (-0,03; 0,03) p = 0,9638
	Ogólnie pogorszenie stanu zdrowia	192	4 (2,1)	186	8 (4,3)	0,48 (0,15; 1,58) p = 0,2298	-0,02 (-0,06; 0,01) p = 0,2204
	Astenia	192	3 (1,6)	186	8 (4,3)	0,36 (0,10; 1,35) p = 0,1302	-0,03 (-0,06; 0,01) p = 0,1147
	Obrzęki obwodowe ( <i>oedema peripheral</i> )	192	3 (1,6)	186	2 (1,1)	1,45 (0,25; 8,60) p = 0,6803	0,00 (-0,02; 0,03) p = 0,6775
	Zgon	192	2 (1,0)	186	0 (0,0)	4,84 (0,23; 100,24) p = 0,3074	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,2457
	Bóle kończyn	192	2 (1,0)	186	2 (1,1)	0,97 (0,14; 6,81) p = 0,9745	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9745
	Ból w klatce piersiowej pochodzenia niesercowego	192	2 (1,0)	186	1 (0,5)	1,94 (0,18; 21,19) p = 0,5879	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,5788
	Ból	192	2 (1,0)	186	0 (0,0)	4,84 (0,23; 100,24) p = 0,3074	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,2457
	Odwodnienie	192	1 (0,5)	186	1 (0,5)	0,97 (0,06; 15,37)	0,00 (-0,01; 0,01)

Kategoria	AEs <sup>^</sup>	EncoBini		VM		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%*)	N	n (%*)		
						p = 0,9820	p = 0,9820
	Zapalenie	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p = 0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4794
	Zespół niewydolności wielonarządowej	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p = 0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4794
	Przedawkowanie	192	1 (0,5)	186	1 (0,5)	0,97 (0,06; 15,37) p = 0,9820	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9820
	Przeziębienie ( <i>feeling cold</i> )	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p = 0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4794
	Ból złamaniowy	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p = 0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4794
	Gorączka ( <i>hyperpyrexia</i> )	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p = 0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4794
	Obrzęki obwodowe ( <i>peripheral swelling</i> )	192	0 (0,0)	186	1 (0,5)	0,32 (0,01; 7,88) p = 0,4880	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4722
	Ból stawów	192	2 (1,0)	186	11 (5,9)	<b>0,18 (0,04; 0,78)</b> <b>p = 0,0226</b>	<b>-0,05 (-0,09; -0,01)</b> <b>NNT = 21 (12; 84)</b> <b>p = 0,0095</b>
	Ból pleców	192	2 (1,0)	186	4 (2,2)	0,48 (0,09; 2,61) p = 0,3992	-0,01 (-0,04; 0,01) p = 0,3906
	Skurcze mięśni	192	1 (0,5)	186	1 (0,5)	0,97 (0,06; 15,37) p = 0,9820	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9820
	Schorzenia ścięgien	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p = 0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4794
	Bóle kręgosłupa	192	1 (0,5)	186	1 (0,5)	0,97 (0,06; 15,37) p = 0,9820	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9820
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Zapalenie tkani łącznej (streptokokowe)	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p = 0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4794
	Schorzenie krążka międzykręgowego	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p = 0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4794
	Wypadnięcie krążka międzykręgowego	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p = 0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4794
	Rabdomioliza	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p = 0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4794
	Kompresja rdzenia kręgowego	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p = 0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4794
	Złamanie kości udowej	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p = 0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4794
	Ból mięśniowo-szkieletowy	192	0 (0,0)	186	2 (1,1)	0,19 (0,01; 4,01) p = 0,2884	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,2405
Badania diagnostyczne	Wzrost aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi	192	14 (7,3)	186	0 (0,0)	<b>28,10 (1,69; 467,65)</b> <b>p = 0,0201</b>	<b>0,07 (0,03; 0,11)</b> <b>NNH = 14 (10; 29)</b> <b>p = 0,0002</b>

Kategoria	AEs <sup>^</sup>	EncoBini		VM		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%*)	N	n (%*)		
	Hiperglikemia	192	5 (2,6)	186	1 (0,5)	4,84 (0,57; 41,07) p = 0,1480	0,02 (0,00; 0,05) p = 0,1032
	Wzrost aktywności amylazy	192	3 (1,6)	186	2 (1,1)	1,45 (0,25; 8,60) p = 0,6803	0,00 (-0,02; 0,03) p = 0,6775
	Hipofosfatemia	192	3 (1,6)	186	2 (1,1)	1,45 (0,25; 8,60) p = 0,6803	0,00 (-0,02; 0,03) p = 0,6775
	Wzrost aktywności lipazy	192	3 (1,6)	186	2 (1,1)	1,45 (0,25; 8,60) p = 0,6803	0,00 (-0,02; 0,03) p = 0,6775
	Wzrost stężenia kreatyniny	192	2 (1,0)	186	1 (0,5)	1,94 (0,18; 21,19) p = 0,5879	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,5788
	Hiperurykemia	192	2 (1,0)	186	1 (0,5)	1,94 (0,18; 21,19) p = 0,5879	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,5788
	Hiperkaliemia	192	2 (1,0)	186	0 (0,0)	4,84 (0,23; 100,24) p = 0,3074	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,2457
	Hiponatremia	192	2 (1,0)	186	0 (0,0)	4,84 (0,23; 100,24) p = 0,3074	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,2457
	Wzrost aktywności fosfatazy zasadowej	192	1 (0,5)	186	2 (1,1)	0,48 (0,04; 5,30) p = 0,5525	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,5456
	Hipercholesterolemia	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p = 0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4794
	Wzrost stężenia kwasu moczowego we krwi	192	1 (0,5)	186	2 (1,1)	0,48 (0,04; 5,30) p = 0,5525	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,5456
	Hipokaliemia	192	0 (0,0)	186	1 (0,5)	0,32 (0,01; 7,88) p = 0,4880	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4722
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy ( <i>dizziness</i> )	192	4 (2,1)	186	0 (0,0)	8,72 (0,47; 160,85) p = 0,1453	0,02 (0,00; 0,04) p = 0,0701
	Ból głowy	192	3 (1,6)	186	1 (0,5)	2,91 (0,31; 27,69) p = 0,3536	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,3260
	Krwotok mózgowy	192	3 (1,6)	186	1 (0,5)	2,91 (0,31; 27,69) p = 0,3536	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,3260
	Niedowład połowiczny	192	3 (1,6)	186	2 (1,1)	1,45 (0,25; 8,60) p = 0,6803	0,00 (-0,02; 0,03) p = 0,6775
	Zaburzenia równowagi	192	2 (1,0)	186	0 (0,0)	4,84 (0,23; 100,24) p = 0,3074	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,2457
	Obrzęk mózgu	192	2 (1,0)	186	1 (0,5)	1,94 (0,18; 21,19) p = 0,5879	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,5788
	Padaczka	192	2 (1,0)	186	1 (0,5)	1,94 (0,18; 21,19) p = 0,5879	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,5788
	Parestezja	192	1 (0,5)	186	1 (0,5)	0,97 (0,06; 15,37) p = 0,9820	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9820
	Zawroty głowy ( <i>vertigo</i> )	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p = 0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4794

Kategoria	AEs <sup>^</sup>	EncoBini		VM		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%*)	N	n (%*)		
	Dyzartria	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p = 0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4794
	Drżenia	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p = 0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4794
	Afazja	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p = 0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4794
	Niedowład twarzy	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p = 0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4794
	Splątanie	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p = 0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4794
	Dekompensacja neurologiczna	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p = 0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4794
	Neuropatia czuciowa obwodowa	192	1 (0,5)	186	1 (0,5)	0,97 (0,06; 15,37) p = 0,9820	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9820
	Omdlenie	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p = 0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4794
	Przemijające niedokrwienie mózgu	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p = 0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4794
	Ataksja	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p = 0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4794
	Zespół cieśni nadgarstka	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p = 0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4794
	Zespół szyjno-barkowy	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p = 0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4794
	Śpiączka	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p = 0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4794
	Zapalenie mózgu	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p = 0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4794
	Krwotok wewnątrzmożgowy	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p = 0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4794
	Guz wewnątrzczaszkowy	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p = 0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4794
	Udar mózgu	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p = 0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4794
	Drgawki	192	0 (0,0)	186	1 (0,5)	0,32 (0,01; 7,88) p = 0,4880	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4722
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość	192	9 (4,7)	186	5 (2,7)	1,74 (0,60; 5,11) p = 0,3104	0,02 (-0,02; 0,06) p = 0,3008
	Neutropenia	192	2 (1,0)	186	1 (0,5)	1,94 (0,18; 21,19) p = 0,5879	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,5788
	Zmniejszenie liczby płytek krwi	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p = 0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4794

Kategoria	AEs <sup>^</sup>	EncoBini		VM		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%*)	N	n (%*)		
	Trombocytopenia	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p = 0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4794
	Zmniejszenie liczby limfocytów	192	1 (0,5)	186	1 (0,5)	0,97 (0,06; 15,37) p = 0,9820	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9820
	Leukocytoza	192	0 (0,0)	186	1 (0,5)	0,32 (0,01; 7,88) p = 0,4880	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4722
	Limfopenia	192	0 (0,0)	186	3 (1,6)	0,14 (0,01; 2,66) p = 0,1899	-0,02 (-0,04; 0,00) p = 0,1268
	Wysypka	192	3 (1,6)	186	6 (3,2)	0,48 (0,12; 1,91) p = 0,3001	-0,02 (-0,05; 0,01) p = 0,2908
	Hiperkeratoza	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p = 0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4794
	Świąd	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p = 0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4794
	Nadmierna potliwość	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p = 0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4794
	Rogowiak kolczystokomórkowy	192	1 (0,5)	186	6 (3,2)	0,16 (0,02; 1,33) p = 0,0899	-0,03 (-0,05; 0,00) p = 0,0526
	Zmiana skórna	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p = 0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4794
	Rogowiec skóry dłoni i podeszw	192	0 (0,0)	186	2 (1,1)	0,19 (0,01; 4,01) p = 0,2884	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,2405
	Rumień	192	0 (0,0)	186	1 (0,5)	0,32 (0,01; 7,88) p = 0,4880	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4722
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa	192	0 (0,0)	186	2 (1,1)	0,19 (0,01; 4,01) p = 0,2884	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,2405
	Uogólniony świąd	192	0 (0,0)	186	2 (1,1)	0,19 (0,01; 4,01) p = 0,2884	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,2405
	Uogólniona wysypka	192	0 (0,0)	186	8 (4,3)	<b>0,06 (0,00; 0,98)</b> <b>p = 0,0484</b>	<b>-0,04 (-0,07; -0,01)</b> <b>NNT = 24 (14; 82)</b> <b>p = 0,0060</b>
	Wysypka rumieniowata	192	0 (0,0)	186	2 (1,1)	0,19 (0,01; 4,01) p = 0,2884	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,2405
	Wysypka plamisto-grudkowa	192	0 (0,0)	186	8 (4,3)	<b>0,06 (0,00; 0,98)</b> <b>p = 0,0484</b>	<b>-0,04 (-0,07; -0,01)</b> <b>NNT = 24 (14; 82)</b> <b>p = 0,0060</b>
	Rumień guzowaty	192	0 (0,0)	186	1 (0,5)	0,32 (0,01; 7,88) p = 0,4880	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4722
	Wysypka plamista	192	0 (0,0)	186	2 (1,1)	0,19 (0,01; 4,01) p = 0,2884	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,2405
	Rumień wielopostaciowy	192	0 (0,0)	186	1 (0,5)	0,32 (0,01; 7,88) p = 0,4880	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4722
	Poparzenia słoneczne	192	0 (0,0)	186	1 (0,5)	0,32 (0,01; 7,88)	-0,01 (-0,02; 0,01)

Kategoria	AEs <sup>^</sup>	EncoBini		VM		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%*)	N	n (%*)		
						p = 0,4880	p = 0,4722
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Zapalenie tkanki łącznej	192	2 (1,0)	186	0 (0,0)	4,84 (0,23; 100,24) p = 0,3074	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,2457
	Bóle mięśni	192	0 (0,0)	186	1 (0,5)	0,32 (0,01; 7,88) p = 0,4880	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4722
Zaburzenia oka	Chorioretinopatia	192	2 (1,0)	186	0 (0,0)	4,84 (0,23; 100,24) p = 0,3074	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,2457
	Zaćma	192	2 (1,0)	186	1 (0,5)	1,94 (0,18; 21,19) p = 0,5879	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,5788
	Obrzęk plamki żółtej	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p = 0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4794
	Zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p = 0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4794
	Wysięk siatkówki	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p = 0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4794
	Zwrodnienie plamki żółtej związane z wiekiem	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p = 0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4794
	Odwarstwienie siatkówki	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p = 0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4794
	Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy	192	18 (9,4)	186	6 (3,2)	<b>2,91 (1,18; 7,16)</b> <b>p = 0,0204</b>
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie tętnicze	192	12 (6,3)	186	6 (3,2)	1,94 (0,74; 5,06) p = 0,1765	0,03 (-0,01; 0,07) p = 0,1644
	Zator tętniczy	192	2 (1,0)	186	2 (1,1)	0,97 (0,14; 6,81) p = 0,9745	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9745
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Zator	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p = 0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4794
	Wysięk opłucnej	192	4 (2,1)	186	1 (0,5)	3,88 (0,44; 34,35) p = 0,2237	0,02 (-0,01; 0,04) p = 0,1834
	Zapalenie płuc	192	3 (1,6)	186	0 (0,0)	6,78 (0,35; 130,41) p = 0,2044	0,02 (0,00; 0,04) p = 0,1300
	Zapalenie płuc wywołane <i>Enterobacter</i>	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p = 0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4794
	Duszność	192	1 (0,5)	186	3 (1,6)	0,32 (0,03; 3,08) p = 0,3257	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,3028
	Przesunięcie śródpiersia	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p = 0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4794
	Kaszel	192	1 (0,5)	186	1 (0,5)	0,97 (0,06; 15,37) p = 0,9820	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9820
	Krwawienie z nosa	192	0 (0,0)	186	1 (0,5)	0,32 (0,01; 7,88) p = 0,4880	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4722

Kategoria	AEs <sup>^</sup>	EncoBini		VM		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%*)	N	n (%*)		
Zaburzenia psychiczne	Senność	192	1 (0,5)	186	1 (0,5)	0,97 (0,06; 15,37) p = 0,9820	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9820
	Zmiana stanu psychicznego	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p = 0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4794
	Samobójstwo	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p = 0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4794
	Depresja ze skłonnościami samobójczymi	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p = 0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4794
	Zaburzenia poznawcze	192	0 (0,0)	186	1 (0,5)	0,32 (0,01; 7,88) p = 0,4880	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4722
	Zmniejszenie apetytu	192	0 (0,0)	186	2 (1,1)	0,19 (0,01; 4,01) p = 0,2884	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,2405
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Nieprawidłowe krwawienia miesięczne	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p = 0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4794
	Krwotok z macicy	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p = 0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4794
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcja nadwrażliwości	192	1 (0,5)	186	2 (1,1)	0,48 (0,04; 5,30) p = 0,5525	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,5456
	Nadwrażliwość	192	0 (0,0)	186	1 (0,5)	0,32 (0,01; 7,88) p = 0,4880	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4722
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Przerzuty do OUN	192	4 (2,1)	186	4 (2,2)	0,97 (0,25; 3,82) p = 0,9638	0,00 (-0,03; 0,03) p = 0,9638
	Gruzołakorak płuc	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p = 0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4794
	Czerniak <i>in situ</i>	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p = 0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4794
	Gruzołakorak odbytnicy	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p = 0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4794
	Przerzuty do kości	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p = 0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4794
	Przerzuty do opon mózgowo-rdzeniowych	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p = 0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4794
	Rak podstawnomórkowy skóry	192	0 (0,0)	186	1 (0,5)	0,32 (0,01; 7,88) p = 0,4880	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4722
	Rak płaskonabłonkowy skóry	192	0 (0,0)	186	8 (4,3)	<b>0,06 (0,00; 0,98)</b> <b>p = 0,0484</b>	<b>-0,04 (-0,07; -0,01)</b> <b>NNT = 24 (14; 82)</b> <b>p = 0,0060</b>
Czerniak przerzutowy	192	0 (0,0)	186	2 (1,1)	0,19 (0,01; 4,01) p = 0,2884	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,2405	
Zaburzenia serca	Zmniejszona frakcja wyrzutowa	192	2 (1,0)	186	0 (0,0)	4,84 (0,23; 100,24) p = 0,3074	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,2457
	Niewydolność serca	192	1 (0,5)	186	1 (0,5)	0,97 (0,06; 15,37)	0,00 (-0,01; 0,01)

Kategoria	AEs <sup>^</sup>	EncoBini		VM		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%*)	N	n (%*)		
						p = 0,9820	p = 0,9820
	Zawał serca	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p = 0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4794
	Migotanie przedsionków	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p = 0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4794
	Tachykardia	192	0 (0,0)	186	1 (0,5)	0,32 (0,01; 7,88) p = 0,4880	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4722
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Róża	192	2 (1,0)	186	0 (0,0)	4,84 (0,23; 100,24) p = 0,3074	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,2457
	Grypa	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p = 0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4794
	Urosepsa	192	1 (0,5)	186	1 (0,5)	0,97 (0,06; 15,37) p = 0,9820	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9820
	Zakażenie	192	1 (0,5)	186	1 (0,5)	0,97 (0,06; 15,37) p = 0,9820	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9820
	Zakażenia rany	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p = 0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4794
	Wzrost aktywności aminotransferazy alani- nowej	192	10 (5,2)	186	3 (1,6)	3,23 (0,90; 11,55) p = 0,0714	0,04 (0,00; 0,07) p = 0,0520
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Wzrost aktywności aminotransferazy asparaginianowej	192	4 (2,1)	186	3 (1,6)	1,29 (0,29; 5,69) p = 0,7352	0,00 (-0,02; 0,03) p = 0,7339
	Cholestaza	192	2 (1,0)	186	0 (0,0)	4,84 (0,23; 100,24) p = 0,3074	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,2457
	Żółtaczka	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p = 0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4794
	Wzrost aktywności enzymów wątrobowych	192	1 (0,5)	186	1 (0,5)	0,97 (0,06; 15,37) p = 0,9820	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9820
	Niewydolność wątroby	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p = 0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4794
	Hepatotoksyczność	192	0 (0,0)	186	2 (1,1)	0,19 (0,01; 4,01) p = 0,2884	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,2405
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Ostre uszkodzenie nerek	192	3 (1,6)	186	1 (0,5)	2,91 (0,31; 27,69) p = 0,3536	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,3260
	Zakażenia dróg moczowych	192	2 (1,0)	186	0 (0,0)	4,84 (0,23; 100,24) p = 0,3074	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,2457
	Niewydolność nerek	192	2 (1,0)	186	1 (0,5)	1,94 (0,18; 21,19) p = 0,5879	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,5788
	Uszkodzenie nerek	192	1 (0,5)	186	1 (0,5)	0,97 (0,06; 15,37) p = 0,9820	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9820
	Odmiedniczkowe zapalenie nerek	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p = 0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4794



Kategoria	AEs <sup>^</sup>	EncoBini		VM		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%*)	N	n (%*)		
	Białkomocz	192	0 (0,0)	186	1 (0,5)	0,32 (0,01; 7,88) p = 0,4880	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4722
	Nietrzymanie moczu	192	0 (0,0)	186	1 (0,5)	0,32 (0,01; 7,88) p = 0,4880	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4722
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zwiększenie masy ciała	192	2 (1,0)	186	0 (0,0)	4,84 (0,23; 100,24) p = 0,3074	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,2457
	Wzrost stężenia glukozy	192	2 (1,0)	186	1 (0,5)	1,94 (0,18; 21,19) p = 0,5879	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,5788

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> dane pochodzą z suplementu do publikacji *Dummer 2018*.

Analizując zdarzenia niepożądane o nasileniu 3 lub 4 stopnia odnotowano istotnie rzadsze występowanie bólu stawów wśród chorych otrzymujących EncoBini w porównaniu do VM, RR = 0,18 (95% CI: 0,04; 0,78), p = 0,0226. Podobnie, uogólniona wysypka oraz wysypka plamisto-grudkowa znacząco rzadziej stwierdzane były w grupie chorych otrzymujących EncoBini w porównaniu do VM, analiza obu punktów końcowych wykazała taką samą różnicę: RR = 0,06 (95% CI: 0,00; 0,98), p = 0,0484. Ryzyko raka płaskonabłonkowo było istotnie mniejsze wśród pacjentów z grupy EncoBini vs VM, RR = 0,06 (95% CI: 0,00; 0,98), p = 0,0484, NNT = 24 (95% CI: 14; 82).

Z kolei, wśród chorych otrzymujących terapię skojarzoną istotnie częściej obserwowano wzrost aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi w porównaniu do pacjentów leczonych monoterapią VM, RR = 28,10 (95% CI: 1,69; 467,65), p = 0,0201. Ponadto, znacząco częściej obserwowano zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy wśród chorych otrzymujących ocenianą interwencję w porównaniu do VM: RR = 2,91 (95% CI: 1,18; 7,16), p = 0,0204, NNH = 17 (95% CI: 10; 77).

### 5.5.3 Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAEs)

W badaniu *COLUMBUS* oceniano związek występujących AEs z zastosowanym leczeniem. W tabeli poniżej zestawiono dane dotyczące zdarzeń niepożądanych związanych z terapią inhibitorami BRAF i MEK – TRAEs (z ang. *Treatment Related Adverse Events*). Data odcięcia danych: listopad 2017 r.

Tabela 34. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem; EncoBini vs VM; badanie *COLUMBUS* (*Dummer 2018a*).

Kategoria	EncoBini, N=192	VM, N=186	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
AEs bez względu na nasilenie, n (%)*				
rak podstawnomórkowym skóry	4 (2,1)	6 (3,2)	0,65 (0,19; 2,25) p = 0,4927	-0,01 (-0,04; 0,02) p = 0,4901

Kategoria	EncoBini, N=192	VM, N=186	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
wzrost stężenia bilirubiny	2 (1,0)	15 (8,1)	<b>0,13 (0,03; 0,56)</b> p = 0,0061	<b>-0,07 (-0,11; -0,03)</b> NNT = 15 (9; 36) p = 0,0010
rak płaskonabłonkowy skóry	8 (4,2)	32 (17,2)	<b>0,24 (0,11; 0,51)</b> p = 0,0002	<b>-0,13 (-0,19; -0,07)</b> NNT = 8 (6; 15) p < 0,0001
trądzikowe reakcje na leki ( <i>dermatitis acneiform</i> )	6 (3,1)	11 (5,9)	0,53 (0,20; 1,40) p = 0,1993	-0,03 (-0,07; 0,01) p = 0,1919
niewydolność lewej komory	16 (8,3)	2 (1,1)	<b>7,75 (1,81; 33,24)</b> p = 0,0058	<b>0,07 (0,03; 0,11)</b> NNH = 14 (9; 33) p = 0,0007
nadwrażliwość na światło	10 (5,2)	58 (31,2)	<b>0,17 (0,09; 0,32)</b> p < 0,0001	<b>-0,26 (-0,33; -0,19)</b> NNT = 4 (3; 6) p < 0,0001
gorączka	38 (19,8)	56 (30,1)	<b>0,66 (0,46; 0,94)</b> p = 0,0221	<b>-0,10 (-0,19; -0,02)</b> NNT = 10 (6; 61) p = 0,0197
wysypka	48 (25,0)	100 (53,8)	<b>0,47 (0,35; 0,61)</b> p < 0,0001	<b>-0,29 (-0,38; -0,19)</b> NNT = 4 (3; 6) p < 0,0001
retinopatia surowicza	44 (22,9)	4 (2,2)	<b>10,66 (3,91; 29,07)</b> p < 0,0001	<b>0,21 (0,14; 0,27)</b> NNH = 5 (4; 7) p < 0,0001
brodawczak skóry	17 (8,9)	35 (18,8)	<b>0,47 (0,27; 0,81)</b> p = 0,0065	<b>-0,10 (-0,17; -0,03)</b> NNT = 11 (6; 33) p = 0,0047
wzrost aktywności transaminaz wątrobowych	27 (14,1)	19 (10,2)	1,38 (0,79; 2,39) p = 0,2557	0,04 (-0,03; 0,10) p = 0,2508
AEs w stopniu 3 lub 4, n (%)*				
rak podstawnomórkowy skóry	0 (0,0)	2 (1,1)	0,19 (0,01; 4,01) p = 0,2884	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,2405
rak płaskonabłonkowy skóry	2 (1,0)	13 (7,0)	<b>0,15 (0,03; 0,65)</b> p = 0,0114	<b>-0,06 (-0,10; -0,02)</b> NNT = 17 (11; 50) p = 0,0031
niewydolność lewej komory	4 (2,1)	2 (1,1)	1,94 (0,36; 10,45) p = 0,4418	0,01 (-0,01; 0,04) p = 0,4304
nadwrażliwość na światło	2 (1,0)	2 (1,1)	0,97 (0,14; 6,81) p = 0,9745	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9745
gorączka	8 (4,2)	0 (0,0)	16,47 (0,96; 283,35) p = 0,0536	<b>0,04 (0,01; 0,07)</b> p = 0,0063
wysypka	4 (2,1)	24 (12,9)	<b>0,16 (0,06; 0,46)</b> p = 0,0006	<b>-0,11 (-0,16; -0,06)</b> NNT = 10 (7; 18) p < 0,0001
retinopatia surowicza	6 (3,1)	0 (0,0)	12,60 (0,71; 222,02) p = 0,0836	<b>0,03 (0,00; 0,06)</b> p = 0,0208

Kategoria	EncoBini, N=192	VM, N=186	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
wzrost aktywności transaminaz wątrobowych	14 (7,3)	5 (2,7)	2,71 (1,00; 7,38) p = 0,0507	<b>0,05 (0,00; 0,09)</b> <b>p = 0,0381</b>

\* obliczone na podstawie dostępnych danych;  
Powyższe dane zostały odczytane z wykresów.

Większość zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TRAEs) występowała rzadziej w grupie otrzymującej ocenianą interwencję EncoBini (enkorafenib + binimetynib) w porównaniu do monoterapii wemurafenibem. Wśród TRAEs w każdym stopniu ciężkości najczęściej raportowano wysypkę, 25,0 vs 53,8% (EncoBini vs VM), RR = 0,47 (95% CI: 0,35; 0,61),  $p < 0,0001$ . Współczynnik NNT dla tego porównania wyniósł 4 (95% CI: 3; 6), co oznacza że lecząc 4 chorych terapią z grupy EncoBini zamiast VM można uniknąć jednego więcej przypadku wysypki. Ryzyko wystąpienia gorączki było znamienne mniejsze w grupie ocenianej interwencji w porównaniu z kontrolną: 19,8% vs 30,1%, RR = 0,66 (95% CI: 0,46; 0,94),  $p = 0,0221$ , NNT = 10 (95% CI: 6; 61). Ponadto, wśród chorych otrzymujących EncoBini rzadziej stwierdzano występowanie raka płaskonabłonkowego skóry: 4,2% vs 17,2% (EncoBini vs VM), RR = 0,24 (95% CI: 0,11; 0,51),  $p = 0,0002$ , NNT = 8 (95% CI: 6; 15). W grupie chorych leczonych skojarzonym preparatem enkorafenibu z binimetynibem istotnie rzadziej stwierdzano także objawy nadwrażliwości na światło: 5,2% vs 31,2% (EncoBini vs VM), RR = 0,17 (95% CI: 0,09; 0,32),  $p < 0,0001$ , NNT = 4 (95% CI: 3; 6).

Przeciwnie, istotnie częściej u chorych z grupy EncoBini w porównaniu do VM występowała retinopatia surowicza i niewydolność lewej komory. Retinopatię surowiczą stwierdzono u 22,9% chorych otrzymujących EncoBini w porównaniu do 2,2% pacjentów otrzymujących VM, RR = 10,66 (95% CI: 3,91; 29,07),  $p < 0,0001$ , NNH = 5 (95% CI: 4; 7). Niewydolność lewej komory odnotowano u 8,3% pacjentów w grupie EncoBini i 1,1% w grupie VM, RR = 7,75 (95% CI: 1,81; 33,24),  $p = 0,0058$ , NNH = 14 (95% CI: 9; 33).

Pozostałe TRAEs występowały rzadziej w grupie EncoBini w porównaniu z VM, a istotne statystycznie różnice częstości odnotowano dla brodawczaka skóry (7,3% vs 19,4), nadwrażliwości na światło (4,70% vs 30,1), raka płaskonabłonkowego skóry (2,6% vs 17,2) i wzrostu stężenia bilirubiny (1,0% vs 7,5).

Wśród zdarzeń niepożądanych 3 i 4 stopnia ciężkości najczęściej stwierdzano wysypkę, była istotnie rzadsza w grupie EncoBini w porównaniu z VM: 2,1% vs 12,9%, RR = 0,16 (95% CI: 0,06; 0,46),  $p = 0,0006$ , NNT = 10 (95% CI: 7; 18). Ponadto, nie odnotowano żadnego przypadku raka podstawnokomórkowego skóry w grupie EncoBini w porównaniu z 2 (1,1%) osobami z grupy VM – różnica nie osiągnęła istotności statystycznej. Natomiast, odnotowano istotnie rzadsze występowanie raka płaskona-

blonkowego skórnego, który został rozpoznany u 1% chorych otrzymujących EncoBini w porównaniu do 7% chorych leczonych VM, różnica pomiędzy analizowanymi grupami była istotna statystycznie, RR = 0,15 (95% CI: 0,03; 0,65), p = 0,0114, NNT = 17 (95% CI: 11; 50).

### 5.5.4 Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia lub modyfikacji dawki leku

W badaniu *COLUMBUS* podano dane dotyczące zdarzeń niepożądanych doprowadzających do przerwania leczenia lub modyfikacji dawkowania – przedstawiono je w poniższej tabeli. Dane dotyczące zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia, przerwy i/lub modyfikacji dawki pochodzą z publikacji *Dummer 2018*, a informacje dotyczące zdarzeń niepożądanych wymagających dodatkowej terapii pochodzą z materiałów udostępnionych przez Zleceniodawcę (██████████).

Tabela 35. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania lub modyfikacji dawki leku; EncoBini vs Wemurafenib; badanie *COLUMBUS* (*Dummer 2018*, *Dummer 2018a*, ██████████).

Kategoria	Data odcięcia danych	EncoBini, N = 192	VM, N = 186	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
AEs bez względu na nasilenie, n (%*)					
AEs prowadzące do przerwania leczenia	19.05.2016	24 (12,5)	31 (16,7)	0,75 (0,46; 1,23) p=0,2530	-0,04 (-0,11; 0,03) p=0,2508
TRAEs prowadzące do przerwania leczenia	19.05.2016	12 (6,3)	26 (14,0)	<b>0,45 (0,23; 0,86)</b> <b>p=0,0158</b>	<b>-0,08 (-0,14; -0,02)</b> <b>NNT=13 (8; 60)</b> <b>p=0,0122</b>
TRAEs prowadzące do przerwania leczenia	07.11.2017	29 (15)	32 (17)	0,88 (0,55; 1,39) p = 0,5793	-0,02 (-0,10; 0,05) p = 0,5791
AEs wymagające przerwy i/lub modyfikacji dawkowania	19.05.2016	92 (47,9)	114 (61,3)	<b>0,78 (0,65; 0,94)</b> <b>p=0,0097</b>	<b>-0,13 (-0,23; -0,03)</b> <b>NNT=8 (5; 30)</b> <b>p=0,0084</b>
AEs wymagające przerwy i/lub modyfikacji dawkowania	07.11.2017	102 (53)	115 (62)	0,86 (0,72; 1,02) p = 0,0881	-0,09 (-0,19; 0,01) p = 0,0858
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
AEs wymagające przerwy w dawkowaniu ( <i>interruption</i> )	19.05.2016	88 (45,8)	98 (52,7)	0,87 (0,71; 1,07) p=0,1835	-0,07 (-0,17; 0,03) p=0,1816
AEs wymagające modyfikacji dawkowania ( <i>adjustment</i> )	19.05.2016	22 (11,5)	42 (22,6)	<b>0,51 (0,32; 0,82)</b> <b>p=0,0051</b>	<b>-0,11 (-0,19; -0,04)</b> <b>NNT=9 (6; 28)</b> <b>p=0,0037</b>
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

Kategoria	Data odcięcia danych	EncoBini, N = 192	VM, N = 186	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
AEs w stopniu 3 lub 4, n (%*)					
AEs prowadzące do przerwania leczenia	19.05.2016	22 (11,5)	18 (9,7)	1,18 (0,66; 2,13) p=0,5743	0,02 (-0,04; 0,08) p=0,5730
AEs wymagające przerwy i/lub modyfikacji dawkowania	19.05.2016	63 (32,8)	71 (38,2)	0,86 (0,65; 1,13) p=0,2770	-0,05 (-0,15; 0,04) p=0,2757
AEs wymagające przerwy w dawkowaniu ( <i>interruption</i> )	19.05.2016	62 (32,3)	64 (34,4)	0,94 (0,71; 1,25) p=0,6625	-0,02 (-0,12; 0,07) p=0,6625
AEs wymagające modyfikacji dawkowania ( <i>adjustment</i> )	19.05.2016	4 (2,1)	10 (5,4)	0,39 (0,12; 1,21) p=0,1037	-0,03 (-0,07; 0,01) p=0,0911

\* obliczone na podstawie dostępnych danych.

Ogółem w grupie EncoBini wystąpiło mniej AEs prowadzących do przerwania leczenia, jego wstrzymania lub modyfikacji dawkowania, w tym również TRAEs i AEs w stopniu 3 lub 4. AEs prowadzące do przerwania leczenia wystąpiły u 12,5% chorych z grupy EncoBini i 16,7% pacjentów z grupy VM. Oszacowane ryzyko względne wystąpienia takich zdarzeń wyniosło 0,75 (95% CI: 0,46; 1,23), a wynik nie był istotny statystycznie,  $p = 0,2530$ . Ryzyko względne wystąpienia TRAEs prowadzących do przerwania leczenia było istotnie statystycznie mniejsze w grupie EncoBini w porównaniu do grupy VM, 6,3% vs 14,0%, RR = 0,45 (95% CI: 0,23; 0,86),  $p = 0,0158$ . Wskaźnik NNT dla tego porównania wyniósł 13 (95% CI: 8; 60), co oznacza że lecząc 13 chorych terapią z grupy EncoBini zamiast VM można uniknąć jednego dodatkowego przypadku przerwania leczenia z powodu TRAEs. Istotnie statystycznie różnice między

grupami na korzyść EncoBini wykazano również w przypadku AEs wymagających przerwy i/lub modyfikacji dawkowania oraz wyłącznie modyfikacji dawkowania.

AEs 3 lub 4 stopnia będące przyczyną zakończenia, przerwania lub modyfikacji dawki stosowanego leczenia również były częstsze w grupie wemurafenibu, jednak oszacowane różnice wobec grupy EncoBini nie były statystycznie znamienne. [REDACTED]

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, prowadzące do przerwania terapii oraz AEs wymagające przerwy i/lub modyfikacji dawkowania (dane zaktualizowane z datą odcięcia 07.11.2017 r.) występowały nieznacznie rzadziej.

### 5.5.5 Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs)

W tabeli poniżej przedstawiono ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs, z ang. *serious adverse events*), które odnotowano wśród chorych biorących udział w badaniu *COLUMBUS*. Dane dotyczące SAEs bez względu na nasilenie pochodzą z publikacji *Dummer 2018*, a SAEs o nasileniu 3 lub 4 stopnia pochodzą z materiałów udostępnionych przez Zleceniodawcę ([REDACTED]).

Tabela 36. Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs); EncoBini vs VM; badanie *COLUMBUS* (*Dummer 2018*, [REDACTED]).

Kategoria	EncoBini		Wemurafenib		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%*)	N	n (%*)		
SAEs bez względu na nasilenie ( <i>Dummer 2018</i> )	192	66 (34,4)	186	69 (37,1)	0,93 (0,71; 1,21) p=0,5810	-0,03 (-0,12; 0,07) p=0,5808
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u 34,4% pacjentów otrzymujących EncoBini i 37,1% chorych otrzymujących wemurafenib. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między analizowanymi grupami, RR = 0,93 (95% CI: 0,71; 1,21), p = 0,5810. [REDACTED]

Autorzy badania podali, że najczęstszym ciężkim zdarzeniem niepożądanym w grupie EncoBini była gorączka, która wystąpiła u 6 (3%) chorych. Z kolei, w grupie VM najczęściej występowało ogólne pogorszenie zdrowia fizycznego – u 6 chorych (3).

### 5.5.6 Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania

W badaniu *COLUMBUS* podano dane dotyczące zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania (AESI, z ang. *adverse events of special interest*). Wyniki zawiera poniższa tabela.

Tabela 37. Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (w każdym stopniu ciężkości); EncoBini vs VM; badanie *COLUMBUS* (Gogas 2018, ██████████).

AE	EncoBini		VM		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%*)	N	n (%*)		
██████	██	██████	██	██████	██████	██████
██████	██	██████	██	██████	██████	██████
██████████████	██	██████	██	██████	██████	██████
██████████████	██	██████	██	██████	██████	██████
██████████████	██	██████	██	██████	██████	██████
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania						
Zmęczenie	192	83 (43,2)	186	86 (46,2)	0,93 (0,75; 1,17) p=0,5567	-0,03 (-0,13; 0,07) p=0,5564
Gorączka	192	35 (18,2)	186	55 (29,6)	<b>0,62 (0,42; 0,89)</b> p=0,0110	<b>-0,11 (-0,20; -0,03)</b> NNT=9 (6; 36) p=0,0092
Obrzęk obwodowy	192	25 (13,0)	186	27 (14,5)	0,90 (0,54; 1,49) p=0,6732	-0,01 (-0,08; 0,05) p=0,6732
Rumień	192	14 (7,3)	186	32 (17,2)	<b>0,42 (0,23; 0,77)</b> p=0,0047	<b>-0,10 (-0,16; -0,03)</b> NNT=11 (7; 30) p=0,0030
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe						
Nudności	192	79 (41,1)	186	63 (33,9)	1,21 (0,93; 1,58) p=0,1464	0,07 (-0,02; 0,17) p=0,1429
Biegunka	192	70 (36,5)	186	63 (33,9)	1,08 (0,82; 1,42) p=0,5988	0,03 (-0,07; 0,12) p=0,5982
Wymioty	192	57 (29,7)	186	29 (15,6)	<b>1,90 (1,28; 2,84)</b> p=0,0016	<b>0,14 (0,06; 0,22)</b> NNH=8 (5; 18) p=0,0009

AE	EncoBini		VM		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%*)	N	n (%*)		
Ból brzucha	192	54 (28,1)	186	29 (15,6)	<b>1,80 (1,20; 2,70)</b> p=0,0042	<b>0,13 (0,04; 0,21)</b> NNH=8 (5; 24) p=0,0028
Zaparcia	192	42 (21,9)	186	12 (6,5)	<b>3,39 (1,84; 6,23)</b> p<0,0001	<b>0,15 (0,09; 0,22)</b> NNH=7 (5; 12) p<0,0001
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>						
Ból stawów	192	49 (25,5)	186	85 (45,7)	<b>0,56 (0,42; 0,74)</b> p=0,0001	<b>-0,20 (-0,30; -0,11)</b> NNT=5 (4; 10) p<0,0001
Ból mięśni	192	45 (23,4)	186	41 (22,0)	1,06 (0,73; 1,54) p=0,7466	0,01 (-0,07; 0,10) p=0,7463
Ból w kończynach	192	21 (10,9)	186	25 (13,4)	0,81 (0,47; 1,40) p=0,4577	-0,03 (-0,09; 0,04) p=0,4570
Ból pleców	192	18 (9,4)	186	11 (5,9)	1,59 (0,77; 3,26) p=0,2113	0,03 (-0,02; 0,09) p=0,2038
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>						
Hiperkeratoza	192	44 (22,9)	186	92 (49,5)	<b>0,46 (0,34; 0,62)</b> p<0,0001	<b>-0,27 (-0,36; -0,17)</b> NNT=4 (3; 6) p<0,0001
Wysypka	192	43 (22,4)	186	99 (53,2)	<b>0,42 (0,31; 0,57)</b> p<0,0001	<b>-0,31 (-0,40; -0,22)</b> NNT=4 (3; 5) p<0,0001
Sucha skóra	192	31 (16,1)	186	49 (26,3)	<b>0,61 (0,41; 0,92)</b> p=0,0170	<b>-0,10 (-0,18; -0,02)</b> NNT=10 (6; 50) p=0,0147
Łysienie	192	27 (14,1)	186	70 (37,6)	<b>0,37 (0,25; 0,55)</b> p<0,0001	<b>-0,24 (-0,32; -0,15)</b> NNT=5 (4; 7) p<0,0001
Świąd	192	24 (12,5)	186	39 (21,0)	<b>0,60 (0,37; 0,95)</b> p=0,0299	<b>-0,08 (-0,16; -0,01)</b> NNT=12 (7; 103) p=0,0267
Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa	192	13 (6,8)	186	26 (14,0)	<b>0,48 (0,26; 0,91)</b> p=0,0251	<b>-0,07 (-0,13; -0,01)</b> NNT=14 (8; 93) p=0,0210
Nadwrażliwość na światło	192	9 (4,7)	186	56 (30,1)	<b>0,16 (0,08; 0,31)</b> p<0,0001	<b>-0,25 (-0,33; -0,18)</b> NNT=4 (4; 6) p<0,0001
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>						
Ból głowy	192	42 (21,9)	186	37 (19,9)	1,10 (0,74; 1,63) p=0,6358	0,02 (-0,06; 0,10) p=0,6353
Zawroty głowy	192	29 (15,1)	186	8 (4,3)	<b>3,51 (1,65; 7,48)</b> p=0,0011	<b>0,11 (0,05; 0,17)</b> NNH=10 (7; 21)



AE	EncoBini		VM		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%*)	N	n (%*)		
						<b>p=0,0003</b>
Neuropatia	192	23 (12,0)	186	25 (13,4)	0,89 (0,53; 1,51) p=0,6698	-0,01 (-0,08; 0,05) p=0,6698
<b>Zaburzenia oka</b>						
Zaburzenia widzenia	192	39 (20,3)	186	8 (4,3)	<b>4,72 (2,27; 9,83)</b> p<0,0001	<b>0,16 (0,10; 0,22)</b> NNH=7 (5; 11) p<0,0001
Retinopatia surowicza	192	38 (19,8)	186	3 (1,6)	<b>12,27 (3,85; 39,06)</b> p<0,0001	<b>0,18 (0,12; 0,24)</b> NNH=6 (5; 9) p<0,0001
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>						
Krwotok ( <i>haemorrhage</i> )	192	36 (18,8)	186	16 (8,6)	<b>2,18 (1,25; 3,79)</b> p=0,0058	<b>0,10 (0,03; 0,17)</b> NNH=10 (6; 31) p=0,0036
Nadciśnienie tętnicze	192	22 (11,5)	186	21 (11,3)	1,01 (0,58; 1,78) p=0,9590	0,00 (-0,06; 0,07) p=0,9590
<b>Zaburzenia serca</b>						
Niewydolność lewej komory	192	15 (7,8)	186	1 (0,5)	<b>14,53 (1,94; 108,90)</b> p=0,0092	<b>0,07 (0,03; 0,11)</b> NNH=14 (9; 30) p=0,0003
<b>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone schorzenia skóry</b>						
Brodawczak skóry	192	14 (7,3)	186	36 (19,4)	<b>0,38 (0,21; 0,68)</b> p=0,0010	<b>-0,12 (-0,19; -0,05)</b> NNT=9 (6; 19) p=0,0005
Rak płaskonabłonkowy skóry	192	5 (2,6)	186	32 (17,2)	<b>0,15 (0,06; 0,38)</b> p<0,0001	<b>-0,15 (-0,20; -0,09)</b> NNT=7 (5; 12) p<0,0001
Rak podstawnokomórkowy skóry	192	3 (1,6)	186	3 (1,6)	0,97 (0,20; 4,74) p=0,9687	0,00 (-0,03; 0,02) p=0,9687

Autorzy badania *COLUMBUS* (plakat *Gogas 2018*) podali, że nie stwierdzono ciężkich (*serious*) nieoczekiwanych zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania. W grupie AEs specjalnego zainteresowania najczęściej odnotowywano zaburzenia skóry i tkanki podskórnej. Wszystkie AEs w tej kategorii występowały istotnie rzadziej w grupie chorych otrzymujących EncoBini w porównaniu z VM. Najczęstszym AEs specjalnego znaczenia w grupie VM była wysypka, raportowana u 53,2% chorych z grupy VM i 22,4% z grupy EncoBini. Oszacowane ryzyko jej wystąpienia w grupie EncoBini względem VM wyniosło RR = 0,42 (95% CI: 0,31; 0,57), p < 0,0001, a parametr NNT = 4 (95% CI: 3; 5). Również bardzo często (49,5% chorych w grupie VM, 22,9% w EncoBini) raportowano hiperkeratozę, a ryzyko jej wystą-

pienia było istotnie statystycznie mniejsze w grupie EncoBini, RR = 0,46 (95% CI: 0,34; 0,62),  $p < 0,0001$ , NNT = 4 (95% CI: 3; 6).

AEs specjalnego znaczenia z kategorii zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania wszystkie występowały rzadziej w grupie EncoBini, a różnice istotne statystycznie odnotowano w przypadku występowania gorączki: 18,2% vs 29,6%, RR = 0,62 (95% CI: 0,42; 0,89),  $p = 0,110$ , NNT = 9 (95% CI: 6; 36) oraz rumienia: 7,3% vs 17,2%, RR = 0,42 (95% CI: 0,23; 0,77),  $p = 0,0047$ , NNT = 11 (95% CI: 7; 30). Również AEs specjalnego znaczenia z kategorii nowo diagnozowanych nowotworów występowały z mniejszą częstością w grupie EncoBini. Brodawczaka skóry zdiagnozowano u 7,3% chorych w grupie EncoBini i u 19,4% chorych w grupie VM – różnica pomiędzy analizowanymi grupami chorych była istotna statystycznie, RR = 0,38 (95% CI: 0,21; 0,68),  $p = 0,0010$ , NNT = 9 (95% CI: 6; 19). W grupie EncoBini istotnie rzadziej występował również rak płaskonabłonkowy skóry (2,6% w porównaniu z 17,2% w grupie VM), RR = 0,15 (95% CI: 0,06; 0,38),  $p < 0,0001$ , NNT = 7 (95% CI: 5; 12). Ponadto wśród AEs specjalnego znaczenia zgłaszanych z większą częstością w grupie EncoBini był ból stawów, który odnotowano u 25,5% chorych z grupy EncoBini oraz 45,7% z grupy VM, RR = 0,56 (95% CI: 0,42; 0,74),  $p = 0,0001$ , NNT = 5 (95% CI: 4; 10).

Zaburzenia żołądkowo-jelitowego występowały z większą częstością w grupie EncoBini, w porównaniu do pacjentów otrzymujących wemurafenib. Różnice istotne statystycznie wykazano tylko w przypadku ryzyka wystąpienia wymiotów, bólu brzucha i zaparcia. Wymioty odnotowano u 29,7% chorych w grupie EncoBini i u 15,6% chorych w grupie kontrolnej, ryzyko względne wystąpienia tego AEs wyniosło RR = 1,90 (95% CI: 1,28; 2,84),  $p = 0,0016$ , NNH = 8 (95% CI: 5; 18). Ból brzucha i zaparcia również istotnie częściej stwierdzano wśród chorych przyjmujących EncoBini w porównaniu do VM, odpowiednio: 28,1% vs 15,6%, RR = 1,80 (95% CI: 1,20; 2,70),  $p = 0,0042$ , NNH = 8 (95% CI: 5; 18) oraz 21,9% vs 6,5%, RR = 3,39 (95% CI: 1,84; 6,23),  $p < 0,0001$ , NNH = 7 (95% CI: 5; 12). Wśród pozostałych zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania, które istotnie częściej występowały w grupie EncoBini w porównaniu do VM odnotowano: zawroty głowy ( $p = 0,0011$ ), zaburzenia widzenia ( $p < 0,0001$ ), retinopatia surowicza ( $p < 0,0001$ ), krwotok ( $p = 0,0058$ ) oraz niewydolność lewej komory ( $p = 0,0092$ ).

### 5.5.7 Czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia niepożądanego w stopniu 3 lub 4

W badaniu *COLUMBUS* podano dane dotyczące czasu do wystąpienia pierwszego zdarzenia niepożądanego w stopniu 3 lub 4 – zebrano je w tabeli poniżej.

Tabela 38. Czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia niepożądanego w stopniu 3 lub 4; EncoBini vs VM; badanie COLUMBUS (Dummer 2018, Dummer 2016, ██████████).

Publikacja [data odcięcia danych]	EncoBini, N = 192		VM, N = 191	
	n (%)	mediana (95% CI) [mies.]	n (%)	mediana (95% CI) [mies.]
Dummer 2018 <sup>^</sup> [19.05.2016]	102 (53)	8,4 (6,1; 11,8)	114 (61)	3,7 (2,4; 6,5)
Dummer 2016 <sup>§</sup> [19.05.2016]	██████	2,5 (1,4; 3,7)	██████	1,3 (0,9; 1,8)

<sup>^</sup> analiza dotyczyła wszystkich pacjentów;

<sup>§</sup> analiza przeprowadzona wśród pacjentów z ≥1 zdarzeniem;

Mediana czasu do wystąpienia pierwszych zdarzeń niepożądanych w stopniu 3 lub 4 wśród pacjentów otrzymujących EncoBini wynosiła 8,4 miesiące (95% CI: 6,1; 11,8) w porównaniu do 3,7 miesiące (95% CI: 2,4; 6,5) w grupie otrzymującej wemurafenib. Analiza przeprowadzona wśród chorych z przynajmniej jednym zdarzeniem wykazała, że mediana czasu do wystąpienia pierwszych AEs w stopniu 3 lub 4 była dłuższa w grupie EncoBini (2,5 miesiąca) w porównaniu do grupy VM (1,3 miesiąca).

### 5.5.8 Czas do przerwania terapii ze względu na AEs

W badaniu COLUMBUS podano informacje dotyczące czasu do przerwania terapii ze względu na AEs – zamieszczono je w poniższej tabeli.

Tabela 39. Czas do przerwania terapii ze względu na AEs; EncoBini vs VM; badanie COLUMBUS (Dummer 2018, Dummer 2016, ██████████).

Publikacja (data odcięcia danych)	EncoBini, N = 192		VM, N = 191	
	n (%)	mediana [mies.] (95% CI)	n (%)	mediana [mies.] (95% CI)
Dummer 2018 <sup>^</sup> (19.05.2016)	24 (13)	NE (NE; NE)	31 (17)	NE (27,6; NE)
Dummer 2016 <sup>§</sup> (19.05.2016)	██████	3,8 (1,8; 5,6)	██████	1,8 (1,0; 2,9)

<sup>^</sup> analiza dotyczyła wszystkich pacjentów;

<sup>§</sup> analiza przeprowadzona wśród pacjentów z ≥1 zdarzeniem;

Autorzy publikacji Dummer 2018 podają, że mediana czasu do przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych była dłuższa wśród pacjentów otrzymujących terapię EncoBini w porównaniu do monoterapii VM. Analiza przeprowadzona wśród chorych, u których odnotowano przynajmniej 1 zdarzenie wykazała, że mediana czasu do przerwania terapii ze względu na AEs wynosiła 3,8 miesiąca w grupie EncoBini w porównaniu do 1,8 miesiąca w grupie VM.

### 5.5.9 Zgony

W badaniu *COLUMBUS* oceniano występowanie zgonów w trakcie terapii oraz do 30 dni po podaniu ostatniej dawki leku. Informacje dotyczące zdarzeń niepożądanych w postaci zgonów podczas terapii EncoBini lub wemurafenibem w ramach badania *COLUMBUS* zostały przedstawione w tabeli poniżej. Data odcięcia danych: 19.05.2016.

Tabela 40. Zgony; EncoBini vs VM; badanie *COLUMBUS* (*Dummer 2018, Dummer 2018a*).

Kategoria	Data odcięcia danych	EncoBini		VM		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%)	N	n (%)		
Zgony	19.05.2016	192	17 (9)	186	19 (10)	0,87 (0,47; 1,62) p=0,6526	-0,01 (-0,07; 0,05) p=0,6525
Zgony	07.11.2017	192	23 (12)	186	20 (11)	1,11 (0,63; 1,96) p = 0,7075	0,01 (-0,05; 0,08) p = 0,7071
Zgony podczas leczenia w wyniku progresji choroby	19.05.2016	192	11 (6)	186	17 (9)	0,63 (0,30; 1,30) p=0,2105	-0,03 (-0,09; 0,02) p=0,2061
Zgony podczas leczenia w wyniku progresji choroby	07.11.2017	192	15 (8)	186	19 (10)	0,76 (0,40; 1,46) p = 0,4161	-0,02 (-0,08; 0,03) p = 0,4149

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Ogółem odnotowano 23 (12) zgonów w grupie EncoBini oraz 20 (11) zgonów w grupie VM – różnice między grupami nie były znamienne statystycznie, RR = 1,11 (95% CI: 0,63; 1,96), p = 0,7075. Ponadto, zgony podczas leczenia w wyniku progresji choroby stwierdzono u 15 (8) pacjentów w grupie interwencji oraz 19 (10) chorych w grupie kontrolnej, a zaobserwowane różnice również nie były istotne statystycznie, RR = 0,76 (95% CI: 0,40; 1,46), p = 0,4161. Powyższe wyniki pochodzą z analizy z datą odcięcia danych 7 listopada 2017 r.

Autorzy badania podali, że żaden zgon nie był związany ze zdarzeniami niepożądanymi wynikającymi z zastosowanej terapii (TRAEs), jednakże odnotowano jeden zgon w grupie EncoBini, który był rozważany jako związany z leczeniem. Dotyczył pacjenta, który w 9 dniu badania przerwał leczenie, a 24 dnia badania popełnił samobójstwo.

Autorzy publikacji *Dummer 2018a* podali, że zgony, których przyczyną nie była progresja choroby w grupie EncoBini wynikały z niewydolności wielonarządowej, krwotoku mózgowego, samobójstwa, eutanazji oraz niedokrwienia mózgu. Dla trzech pacjentów z grupy EncoBini nie ustalono przyczyny zgonu. W grupie otrzymującej wemurafenib odnotowano 1 zgon z powodu sepsy jelitowej oraz 1 zgon wynikający z czerniaka (nowej zmiany) (data odcięcia danych 07.11.2017 r.).

W tabeli poniżej przedstawiono zgony z przyczyn innych niż progresja choroby.

Tabela 41. Zgony z przyczyn innych niż progresja choroby; EncoBini, VM; badania *COLUMBUS* (Dummer 2018).

Interwencja	EncoBini	VM
<b>Przyczyna zgonu</b>	Nieznana Nieznana Zespół niewydolności wielonarządowej Krwotok śródmózgowy Samobójstwo*	Posocznica jelit ( <i>intestinal sepsis</i> ) Zakażenie płuc

\* zgon prawdopodobnie związany z zastosowanym leczeniem.

## 6 Enkorafenib z binimetynibem versus inne terapie skojarzone – porównanie pośrednie

Celem analizy było porównanie produktów leczniczych Braftovi + Mektovi (enkorafenib + binimetynib) [EncoBini] stosowanych w leczeniu chorych na nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka z komparatorami głównymi uwzględnionymi w niniejszym raporcie – z terapią skojarzoną inhibitorem BRAF i inhibitorem MEK: wemurafenib + kobimetynib [VM + COB], dabrafenib + trametynib [DB + TM]. Komparatorami dodatkowymi były inhibitory BRAF w monoterapii (dabrafenib [DB], wemurafenib [VM]) i inhibitory MEK w monoterapii (kobimetynib [COB], trametynib [TM]). Celem domknięcia pętli w sieci porównania pośredniego uwzględniono również dakarbazynę [DTIC]. Obliczenia wykonano metodą analizy sieciowej (NMA, z ang. *Network Meta-Analysis*), która pozwala w ramach jednego modelu porównywać różne interwencje, uwzględniając zarówno bezpośrednie jak i pośrednie relacje między nimi.

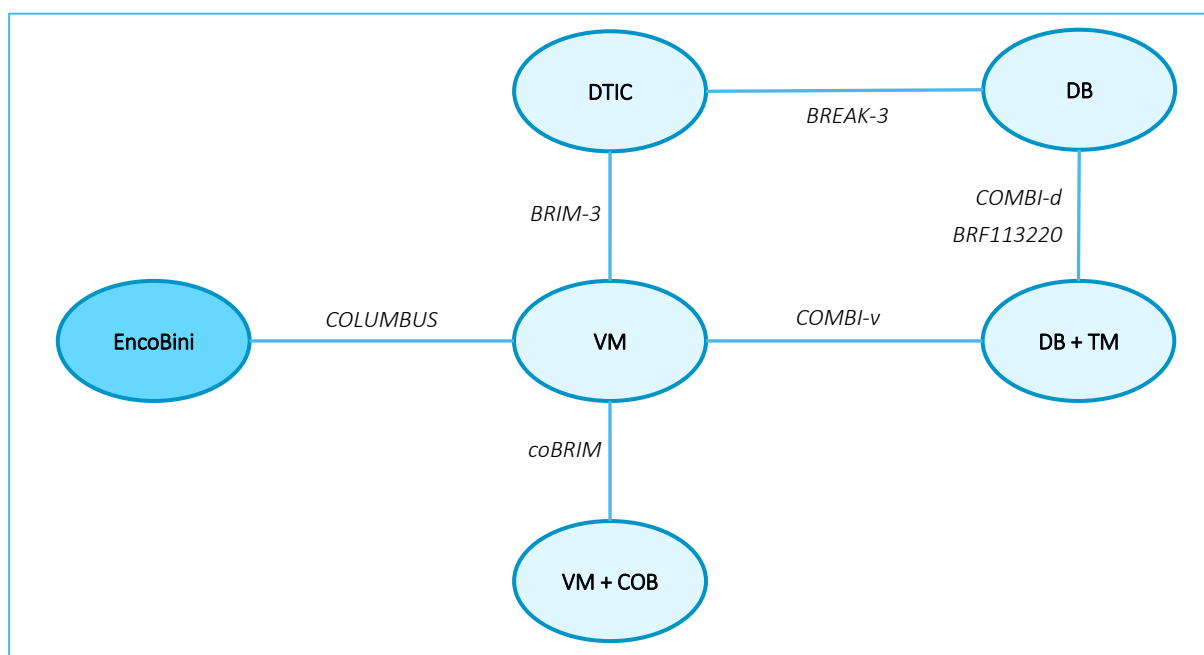
Niniejszy raport stanowi adaptację i aktualizację analiz wykonanych przez firmę IQVIA, na potrzeby wniosku o refundację terapii EncoBini w krajach europejskich, w tym złożonych również do brytyjskiej agencji NICE (██████████). W analizie wykonano własny przegląd systematyczny, który miał na celu weryfikację poprzedniej analizy oraz identyfikację ewentualnych nowych badań spełniających kryteria włączenia. Nie zidentyfikowano żadnych nowych badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do raportu. Ogółem, w porównaniu pośrednim uwzględniono łącznie 30 publikacji, doniesień konferencyjnych i dodatkowych materiałów, opisujących 7 badań:

- *COLUMBUS* (NCT01909453; EudraCT: 2013-001176-38) – badanie III fazy, porównujące EncoBini vs VM, opisane w publikacjach: *Dummer 2018*, *Dummer 2018a*, oraz danych nieopublikowanych dostarczonych przez zleceniodawcę: ██████████;
- *COMBI-d* (NCT01584648) – badanie III fazy, porównujące DB + TM vs DB + PBO, opisane w publikacjach: *Long 2014*, *Long 2015*, *Long 2017*, *Schadendorf 2015*;
- *COMBI-v* (NCT01597908) – badanie III fazy, porównujące DB + TM vs VM, opisane w publikacjach: *Grob 2015*, *Robert 2015*, doniesieniach konferencyjnych: *Grob 2016*, *Robert 2016*, *Robert 2016a*, *Robert 2016b*, oraz w materiałach *EPAR 2015*;
- *CoBRIM* (NCT01689519) – badanie III fazy, porównujące VM + COB vs VM + PBO, opisane w publikacjach: *Larkin 2014*, *Ascierto 2016*, *Dreno 2017*, *Dreno 2018*;

- *BRF113220, part C* (NCT01072175) – badanie III fazy, porównujące DB + TM vs DB, opisane w publikacjach: *Long 2016, Long 2018, Flaherty 2012, Latimer 2015b*, oraz w materiałach *EPAR 2015*;
- *BREAK-3* (NCT01227889) – badanie III fazy, porównujące DB vs DTIC, opisane w publikacjach: *Hauschild 2012, Latimer 2015a*, doniesieniach konferencyjnych: *Hauschild 2013, Hauschild2014*;
- *BRIM-3* (NCT01006980) – badanie III fazy, porównujące VM vs DTIC, opisane w publikacjach: *Chapman 2011, McArthur 2014, Chapman 2017*, oraz w materiałach *NICE 2012*.

Badania te tworzyły sieć zależności przedstawioną na wykresach poniżej. W przypadku głównej analizy skuteczności i bezpieczeństwa sieć tworzyło 7 badań. Porównanie EncoBini z komparatorami dotyczyło porównania tylko przez jeden wspólny element, wemurafenib [VM]. Pozostałe porównania również uwzględniały tylko pojedyncze badania – z wyjątkiem porównania DB + TM vs DB, dla którego dane pochodziły z dwóch badań (Wykres 3).

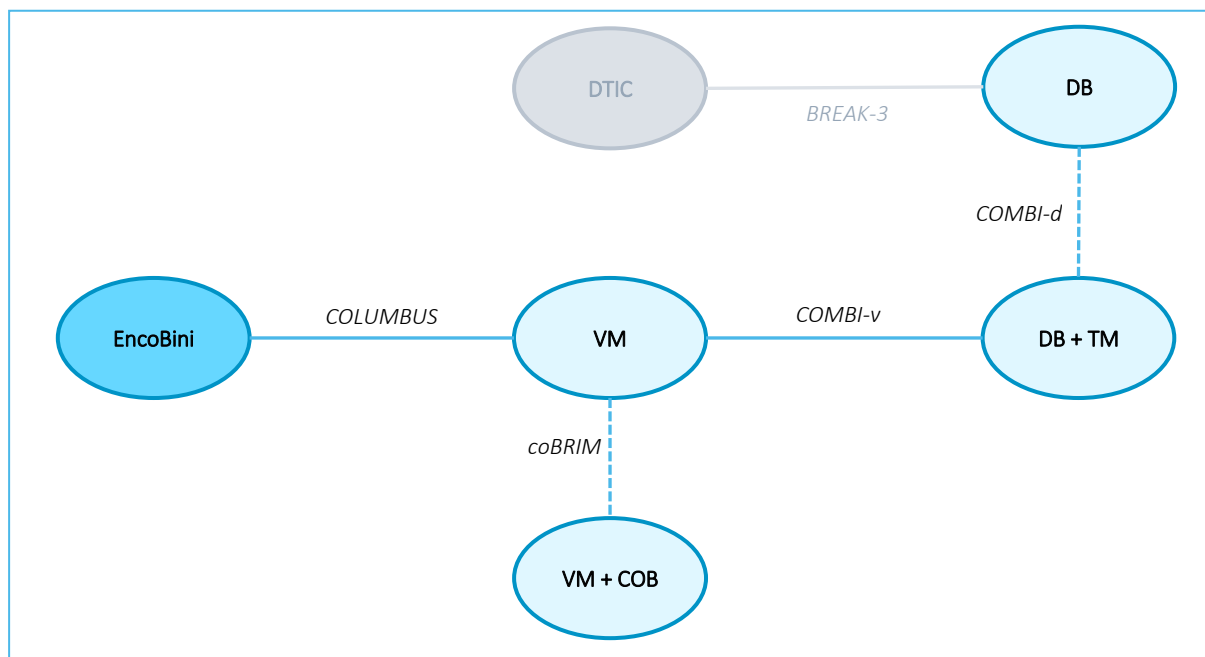
Wykres 3. Sieć zależności pomiędzy interwencjami uwzględnianymi w porównaniu pośrednim – analiza skuteczności i bezpieczeństwa.



Główna analiza dla oceny jakości życia tworzyła trochę inną sieć, ze względu na brak dostępnych danych o HRQoL w badaniach *BRIM-3* i *BRF113220*. W głównej analizie nie wykonywano porównania łącznie dla danych z badań z podwójnym zaślepieniem (*CoBRIM* i *COMBI-d*) i bez zaślepienia (pozostałe badania). W badaniu *BREAK-3* wyniki dotyczące jakości życia przedstawiono w inny sposób niż pozosta-

tych badaniach, co uniemożliwiło uwzględnienie tego badania w sieci porównania pośredniego (na poniższym wykresie zaznaczono kolorem szarym). W związku z czym w ramach głównego porównania uwzględniono tylko badanie *COMBI-v*. Badania z podwójnym zaślepieniem uwzględniono w analizie wrażliwości (na poniższym wykresie zaznaczone przerywaną linią).

Wykres 4. Sieć zależności pomiędzy interwencjami uwzględnianymi w porównaniu pośrednim – analiza jakości życia.



Powyższy schemat przedstawiał ogólny schemat sieci, który zmieniał się dla poszczególnych porównań w zależności od dostępności danych w opisywanych badaniach. W rozdziałach prezentujących wyniki dla poszczególnych punktów końcowych zaprezentowano schematy sieci odpowiadające danemu porównaniu.

## 6.1 Zakres przeprowadzonych analiz

W przeprowadzonym porównaniu pośrednim uwzględniono dostępne punkty końcowe po stronie oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa EncoBini. Zaplanowano ocenę parametrów stanowiących istotne klinicznie punkty końcowe w ocenie zaawansowanych chorób onkologicznych – przeżycia całkowitego (OS), przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS), odpowiedzi na leczenie (ORR), będącej sumą odpowiedzi całkowitej (CR) i częściowej (PR), a także jej poszczególnych składowych – CR, PR oraz choroby stabilnej, StD. Uwzględniono także ocenę jakości życia w postaci zmian skal i kwestionariuszy FACT-M, EQ-5D i QLQ-C30. W ramach oceny bezpieczeństwa uwzględniono za-



kończenie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (AEs), poważne zdarzenia niepożądane (SAEs), ogółem zdarzenia niepożądane o nasileniu 3 do 4 stopnia (AEs 3-4 stopnia), a także ból stawów o nasileniu 3 do 4 stopnia oraz podwyższenie aktywności gamma-glutamylotranspeptydazy (GGT) o nasileniu 3 do 4 stopnia.

Dane w postaci liczby chorych ze zdarzeniem (uzyskanie odpowiedzi na leczenie czy też wystąpienie zdarzeń niepożądanych) analizowano zgodnie z rozkładem dwumianowym i do modelu wprowadzano dane w postaci liczby chorych ze zdarzeniem oraz liczby wszystkich chorych w grupie. Dla oceny pozostałych punktów końcowych wykorzystano w obliczeniach względny efekt między ocenianymi ramionami (np. HR, MD podany przez autorów badania), zakładając rozkład normalny dla tego efektu i wykorzystując model analogiczny do tego stosowanego w przypadku danych ciągłych (identycznościowa funkcja wiążąca w modelu regresji). Dla efektów dychotomicznych, takich jak HR, zakładano rozkład normalny logarytmu ich wartości i do modelu wprowadzano zlogarytmowaną wartość tego efektu wraz z jej błędem standardowym. Dla efektów ciągłych do modelu wprowadzano różnicę średnich między analizowanymi grupami wraz z jej błędem standardowym.

Podsumowanie zastosowanych modeli statystycznych w zależności od rodzaju punktu końcowego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 42. Zestawienie ocenianych punktów końcowych, wykorzystanego modelu oraz wprowadzanych danych wyjściowych.

Punkt końcowy	Zakładany rozkład	Funkcja wiążąca w modelu regresji	Wprowadzane dane
OS	normalny	identycznościowa	logarytm naturalny HR i błąd standardowy logarytmu naturalnego HR
PFS	normalny	identycznościowa	logarytm naturalny HR i błąd standardowy logarytmu naturalnego HR
Odpowiedź na leczenie (ORR, CR, PR, StD)	dwumianowy	logit	Liczba chorych z odpowiedzią, liczba wszystkich chorych w grupie, oceniany parametr OR
Jakość życia (EQ-5D, FACT-M, QLQ-C30 w 32 tygodniu i w momencie PD)	normalny	identycznościowa	Średnia zmiana punktacji kwestionariusza wraz z błędem standardowym
Bezpieczeństwo (zakończenie leczenia z powodu AEs, SAEs, AEs o nasileniu 3-4 stopnia, ból stawów 3-4 stopnia, podwyższenie aktywności GGT o nasileniu 3-4 stopnia)	dwumianowy	logit	Liczba chorych z AEs, liczba wszystkich chorych w grupie, oceniany parametr OR

Wszystkie opisywane modele statystyczne opracowano na podstawie modeli referencyjnych opisanych w dokumencie wydanym przez NICE DSU (*Dias 2016*), dostępnym na stronach internetowych Uniwer-

sytetu Bristolskiego. Obliczenia przeprowadzono w programie WinBUGS (wersja 1.4.3). Parametry modelu, zgodnie z wnioskowaniem bayesowskim, traktowano jako zmienne losowe, których rozkłady *a posteriori* szacowane były metodą łańcuchów Markova Monte Carlo (MCMC), w iteracyjnym procesie obejmującym 150 000 powtórzeń (pierwsze 50 000 odrzucano z końcowej analizy jako niepewne). Rozkłady *a priori* dla szacowanych parametrów wybrano tak, by wprowadzały jak najmniej informacji do modelu (ang. *non-informative priors*).

W analizie przeprowadzono kilka wariantów porównania pośredniego. Dla wszystkich punktów końcowych, które prezentowały takie wyniki wykonano analizę w obrębie podgrup chorych z prawidłową aktywnością dehydrogenazy mleczanowej (LDH < GGN) oraz u chorych z podwyższoną aktywnością LDH, przekraczającą górną granicę normy (LDH > GGN).

Dla analizy przeżycia całkowitego (OS) wykonano kilka analiz wrażliwości:

- Ograniczona sieć porównania – porównanie pośrednie wykorzystując dane jedynie z tych badań, gdzie było spełnione założenie proporcjonalności hazardów w analizowanych grupach; w związku z tym, w porównaniu nie uwzględniono badań *BRIM-3* oraz *BRF113220 part C*, gdzie te założenia nie były spełnione;
- Analiza uwzględniająca dopasowanie z uwagi na *cross-over* – analiza wrażliwości na podstawie wyników OS z dopasowaniem uwzględniającym zmianę terapii w grupach kontrolnych (*cross-over*) – korekta metodą RPSFTM. Korektę wprowadzono w badaniach *COLUMBUS*, *BRF113220 part C*, *BRIM-3* oraz *BREAK-3* (w przypadku pozostałych prób uwzględnionych w sieci wykorzystano dane z analizy podstawowej – dla badań *CoBRIM* i *COMBI-d* brak jest wyników OS uwzględniających dopasowanie danych metodą RPSFT, jednak w badaniach tych *cross-over* nie wystąpiło);
- Analiza post-hoc nr 1 – dla przeżycia całkowitego wykorzystano dane z badania *COLUMBUS*, które zostały obliczone w ramach analizy post-hoc, uwzględniającej model Cox'a z dostępnymi czynnikami stratyfikacji (stadium nowotworu według AJCC, stan sprawności ECOG, status BRAF, wyjściowe LDH, region geograficzny);
- Analiza post-hoc nr 2 – wykorzystano dane z drugiej przeprowadzonej analizy post-hoc, gdzie HR dla badania *COLUMBUS* przeliczono ponownie wykorzystując estymator Pike'a, zamiast estymatora Kaplana-Meiera użytego w analizie głównej, z czynnikami stratyfikacji względem wyjściowego statusu BRAF oraz wyjściowej aktywności LDH.

Również dla analizy przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) wykonano kilka analiz wrażliwości:

- Ograniczona sieć porównania – ocena PFS w ramach węższej sieci, z której usunięto badania nie spełniające założenia proporcjonalności hazardów dla obliczenia HR (próby *BRIM-3* oraz *BREAK-3*);
- Analiza post-hoc nr 1 – dla PFS wykorzystano dane z badania *COLUMBUS*, które zostały obliczone w ramach analizy post-hoc, uwzględniającej model Cox'a z dostępnymi czynnikami stratyfikacji (stadium nowotworu według AJCC, stan sprawności ECOG, status BRAF, wyjściowe LDH, region geograficzny);
- Analiza post-hoc nr 2 – wykorzystano dane z drugiej przeprowadzonej analizy post-hoc, gdzie HR dla badania *COLUMBUS* przeliczono ponownie wykorzystując estymator Pike'a, zamiast estymatora Kaplana-Meiera użytego w analizie głównej, z czynnikami stratyfikacji względem wyjściowego statusu BRAF oraz wyjściowej aktywności LDH.

W ocenie jakości życia, z uwagi na jej subiektywny charakter, uwzględniono badania bez zaślepienia z uwagi na fakt, że próba *COLUMBUS* była prowadzona bez zaślepienia. W ramach dodatkowej, rozszerzonej analizy poszerzono sieć o dodatkowe badania z podwójnym zaślepieniem.

W analizie obliczenia przeprowadzano w ramach dwóch modeli statystycznych – modelu efektów stałych (*fixed*) oraz modelu efektów losowych (*random*). Pierwszy zakłada, że każde z badań ocenia ten sam średni efekt terapeutyczny, a różnice między próbami wynikają jedynie z wielkości ocenianej próby, natomiast w modelu efektów losowych zakłada się, że każde z badań ocenia średni efekt specyficzny dla badania, który z kolei zależy od rzeczywistego efektu, natomiast różnice między badaniami wynikają z losowych czynników. Ogółem, model efektów losowych lepiej oddaje rzeczywistość, gdyż uwzględnia zmienność między badaniami, w przypadku jednak gdy analizowane próby są bardzo zbliżone, bardziej wiarygodne oszacowanie daje model efektów stałych. Wybór modelu lepiej opisującego analizowane dane może ułatwić parametr DIC (ang. *Deviance Information Critreion*), obliczany w ramach analizy sieciowej – mniejsza wartość tego parametru wskazuje na lepiej dopasowany model. W niniejszej analizie jeśli obserwowano zbliżone wartości parametru DIC dla obu modeli (znikome różnice w wartościach, bez jednoznacznego wskazania na wybór któregoś z modeli statystycznych) wybierano model *fixed*. W przypadku znaczącej różnicy w wartości parametru DIC, wybierano model dla którego wartość parametru była mniejsza.

### 6.1.1 Oceniane punkty końcowe

W metaanalizie sieciowej rozważano wykonanie porównania dla następujących punktów końcowych:

- Analiza przeżycia:
  - Przeżycie całkowite (OS)
  - Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)
- Odpowiedź na leczenie:
  - ORR
  - CR
  - PR
  - StD
- Jakość życia:
  - EQ-5D
  - FACT-M
  - QLQ-C30
- Ocena bezpieczeństwa:
  - Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia
  - Ciężkie (ang. *serious*) zdarzenia niepożądane (SAEs)
  - AEs  $\geq$  3 stopnia
  - Ból stawów
  - Zwiększona aktywność gamma-glutamylotransferazy (GGT,  $\gamma$ -GT)

OS i PFS były punktami końcowymi ocenianymi we wszystkich włączonych badaniach; ich definicje były zgodne pomiędzy uwzględnionymi próbami. Przeżycie całkowite (OS) definiowano jako czas od daty randomizacji do daty zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, natomiast przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) jako czas od daty randomizacji do pierwszej daty udokumentowanej progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek powodu, w zależności co było pierwsze. W ocenie OS we wszystkich badaniach przedstawiono krzywe Kaplana-Meiera (KM) i wartości obliczonego hazardu względnego zgonu (HR).

W przypadku porównania danych dotyczących OS pomiędzy wszystkimi badaniami należy brać pod uwagę fakt, że okres obserwacji może być za krótki do odnotowania odpowiedniej liczby zdarzeń pozwalającej do wiarygodnej oceny różnicy przeżycia pomiędzy grupami w danym badaniu (zbyt mała liczba zdarzeń do oszacowania mediany przeżycia lub wartości górnego przedziału ufności), w literaturze określane jako „*data maturity*”.

Tabela 43. Skuteczność kliniczna – definicje punktów końcowych.

Badanie	OS	PFS	ORR	CR	PR	StD	PD
<i>COLUMBUS</i>	Czas od daty randomizacji do daty zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.	Czas od daty randomizacji do pierwszej daty udokumentowanej progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek powodu, w zależności co było pierwsze. PFS oceniana na podstawie oceny guza (kryteria RECIST wersja 1.1) przez niezależną zaślepioną komisję (BIRC) i oceny przeżycia	Odsetek pacjentów z odpowiedzią całkowitą lub odpowiedzią częściową wg kryteriów RECIST wersja 1.1.	Ustąpienie wszystkich docelowych zmian oraz wszelkich zmian patologicznych w węzłach chłonnych (zarówno docelowych, jak i nie); wymiar krótki <10 mm.	Zmniejszenie sumy wymiarów zmian docelowych o $\geq 30\%$ w porównaniu z badaniem wyjściowym.	Zmiana sumy wymiarów niespełniająca kryteriów PR lub PD w porównaniu z najmniejszą sumą w trakcie badania.	Zwiększenie sumy wymiarów zmiany docelowej o $\geq 20\%$ w porównaniu z najmniejszą sumą uzyskaną podczas leczenia (pod uwagę może być wzięta również wartość wyjściowa, jeśli stanowiła ona najmniejszą sumę) oraz zwiększenie o $\geq 5$ mm.
<i>COMBI-d</i>	Czas od daty randomizacji do daty zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.  Cenzorowanie: pacjentów bez PD lub zgonu w momencie analizy, cenzorowanie wykonywano w ostatniej adekwatnej ocenie choroby; dla pacjentów pozostających przy życiu datę zgonu cenzorowano w momencie ostatniego kontaktu.	Czas od daty randomizacji do pierwszej daty udokumentowanej radiologicznej progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek powodu  Ocena badacza, wg kryteriów RECIST, wersja 1.1.	Odsetek pacjentów z potwierdzoną lub niepotwierdzoną odpowiedzią całkowitą lub odpowiedzią częściową w dowolnym punkcie czasowym wg kryteriów RECIST wersja 1.1.	Ustąpienie wszystkich docelowych zmian oraz wszelkich zmian patologicznych w węzłach chłonnych (zarówno docelowych, jak i nie); wymiar krótki <10 mm.	Zmniejszenie sumy wymiarów zmian docelowych o $\geq 30\%$ w porównaniu z badaniem wyjściowym.	Zmiana sumy wymiarów niespełniająca kryteriów PR lub PD w porównaniu z najmniejszą sumą w trakcie badania.	Zwiększenie sumy wymiarów zmiany docelowej o $\geq 20\%$ w porównaniu z najmniejszą sumą uzyskaną podczas leczenia (pod uwagę może być wzięta również wartość wyjściowa, jeśli stanowiła ona najmniejszą sumę) oraz zwiększenie o $\geq 5$ mm.
<i>COMBI-v</i>	Czas od daty randomizacji do daty zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.	Czas od daty randomizacji do pierwszej daty udokumentowanej progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek powodu.  Ocena badacza, wg kryteriów RECIST, wersja 1.	Liczba chorych z odpowiedzią całkowitą lub odpowiedzią częściową potwierdzoną wg kryteriów RECIST wyrażona jako	Ustąpienie wszystkich docelowych zmian oraz wszelkich zmian patologicznych w węzłach chłonnych (zarówno docelowych, jak i nie); wymiar krótki <10 mm.	Zmniejszenie sumy wymiarów zmian docelowych o $\geq 30\%$ w porównaniu z badaniem wyjściowym.	Zmiana sumy wymiarów niespełniająca kryteriów PR lub PD w porównaniu z najmniejszą sumą w trakcie badania.	Zwiększenie sumy wymiarów zmiany docelowej o $\geq 20\%$ w porównaniu z najmniejszą sumą uzyskaną podczas leczenia

**BRAFTOVI® + MEKTOVI®**  
(enkorafenib + binimetynib)

w leczeniu nieresekcyjnego lub uogólnionego czerniaka z obecnością mutacji BRAF V600

Badanie	OS	PFS	ORR	CR	PR	StD	PD
			proporcja z całkowitej liczby chorych z chorobą mierzalną w momencie rozpoczęcia próby.	wych, jak i nie); wymiar krótki <10 mm.			nia (pod uwagę może być wzięta również wartość wyjściowa, jeśli stanowiła ona najmniejszą sumę) oraz zwiększenie o $\geq 5$ mm.
<i>CoBRIM</i>	Czas od daty randomizacji do daty zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.	Czas od daty randomizacji do pierwszej daty udokumentowanej progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek powodu, w zależności co było pierwsze, w ocenie badacza wg kryteriów RECIST version 1.1.  Drugorzędowym punktem końcowym było PFS w ocenie niezależnej komisji.	nie przedstawiono definicji	Punkt końcowy oceniany przez niezależną komisję monitorującą wg kryteriów RECIST version 1.1.  <ul style="list-style-type: none"> <li>Ustąpienie wszystkich docelowych zmian;</li> <li>Normalizacja wyników markera nowotworowego (dla zmian nie docelowych);</li> <li>Wymiar krótki wszelkich zmian patologicznych w węzłach chłonnych &lt;10 mm;</li> <li>Wymagane jest potwierdzenie wyniku w ciągu <math>\leq 4</math> tyg.</li> </ul>	Punkt końcowy oceniany przez niezależną komisję monitorującą wg kryteriów RECIST version 1.1.  <ul style="list-style-type: none"> <li>Zmniejszenie sumy wymiarów zmian docelowych o <math>\geq 30\%</math> w porównaniu z badaniem wyjściowym;</li> <li>Wymagane jest potwierdzenie wyniku w ciągu <math>\leq 4</math> tyg.</li> </ul>	Punkt końcowy oceniany przez niezależną komisję monitorującą wg kryteriów RECIST version 1.1.  <ul style="list-style-type: none"> <li>Zmiana sumy wymiarów niepełniająca kryteriów PR lub PD w porównaniu z najmniejszą sumą w trakcie badania.</li> </ul>	Punkt końcowy oceniany przez niezależną komisję monitorującą wg kryteriów RECIST version 1.1.  <ul style="list-style-type: none"> <li>Zwiększenie sumy wymiarów zmiany docelowej o <math>\geq 20\%</math> w porównaniu z najmniejszą sumą uzyskaną podczas leczenia (pod uwagę może być wzięta również wartość wyjściowa, jeśli stanowiła ona najmniejszą sumę);</li> <li>Zwiększenie sumy wymiarów zmiany docelowej o <math>\geq 5</math> mm w porównaniu z najmniejszą sumą uzyskaną podczas leczenia;</li> <li>Jednoznaczna progresja w obrę-</li> </ul>

Badanie	OS	PFS	ORR	CR	PR	StD	PD
							bie zmian niedo- celowych; ■ Pojawienie się $\geq 1$ nowej zmiany.
<i>BRF113220 part C</i>	Czas od daty randomizacji do daty zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.	Czas od daty randomizacji do pierwszej daty udokumentowanej progresji choroby lub zgonu, w ocenie badacza	nie przedstawiono definicji	nie przedstawiono definicji	nie przedstawiono definicji	nie przedstawiono definicji	nie przedstawiono definicji
<i>BREAK-3</i>	Czas od daty randomizacji do daty zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.	Czas od daty randomizacji do daty udokumentowanej progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek powodu.	Odsetek chorych uzyskujących odpowiedź całkowitą lub odpowiedź częściową guza.	Ustąpienie wszystkich docelowych zmian. Wymiar krótki wszelkich zmian patologicznych w węzłach chłonnych <10 mm.	Zmniejszenie sumy wymiarów zmian docelowych o $\geq 30\%$ w porównaniu z badaniem wyjściowym.	Zmiana sumy wymiarów niespełniająca kryteriów PR lub PD.	Zwiększenie sumy wymiarów zmiany docelowej o przynajmniej 20% w porównaniu z najmniejszą sumą uzyskaną podczas leczenia (pod uwagę może być wzięta również wartość wyjściowa, jeśli stanowiła ona najmniejszą sumę) oraz zwiększenie o minimum 5 mm.
<i>BRIM-3</i>	Czas od daty randomizacji do daty zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.	Czas od daty randomizacji do daty udokumentowanej progresji choroby lub zgonu.	nie przedstawiono definicji	nie przedstawiono definicji	nie przedstawiono definicji	nie przedstawiono definicji	nie przedstawiono definicji

W poniższej tabeli zestawiono punkty końcowe uwzględnione w porównaniu pośrednim wraz z zaznaczeniem badań, w których dostępne są wyniki dla konkretnych punktów.

Tabela 44. Zestawienie punktów końcowych uwzględnionych w analizie dostępnych w poszczególnych badaniach włączonych do porównania pośredniego.

Punkt końcowy	COLUMBUS	COMBI-v	COMBI-d	CoBRIM	BRF113220, Par C	BREAK-3	BRIM-3
Przeżycie całkowite (OS)	+	+	+	+	+	+	+
Przeżycie całkowite (OS), analiza w podgrupach z uwagi na aktywność LDH <sup>1</sup>	+	+	+	+			+
Przeżycie całkowite (OS), analiza wrażliwości w ograniczonej sieci porównania <sup>2</sup>	+	+	+	+		+	
Przeżycie całkowite (OS), analiza wrażliwości, dopasowanie z uwagi na <i>cross-over</i>	+	+	+	+	+	+	+
Przeżycie całkowite (OS), analiza post-hoc nr 1 <sup>3</sup>	+	+	+	+	+	+	+
Przeżycie całkowite (OS), analiza post-hoc nr 2 <sup>4</sup>	+	+	+	+	+	+	+
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)	+	+	+	+	+	+	+
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), analiza w podgrupach z uwagi na aktywność LDH <sup>1</sup>	+	+	+	+	+		+
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), analiza wrażliwości w ograniczonej sieci porównania <sup>2</sup>	+	+	+	+		+	
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), analiza post-hoc nr 1 <sup>3</sup>	+	+	+	+	+	+	+
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), analiza post-hoc nr 2 <sup>4</sup>	+	+	+	+	+	+	+
Obiektywna odpowiedź na leczenie	+	+	+	+	+	+	+
Całkowita odpowiedź na leczenie	+	+	+	+	+	+	+
Częściowa odpowiedź na leczenie	+	+	+	+	+	+	+
Choroba stabilna	+	+	+	+	+	+	
Zmiana wyniku kwestionariusza FACT-M, ocena w 32 tygodniu	+	+					
Zmiana wyniku kwestionariusza FACT-M, ocena w momencie progresji choroby	+	+					
Zmiana wyniku kwestionariusza EQ-5D, ocena w 32 tygodniu	+	+					
Zmiana wyniku kwestionariusza EQ-5D, ocena w momencie progresji choroby	+	+					
Zmiana wyniku kwestionariusza QLQ-C30, zdrowie ogólne, ocena w 32 tygodniu	+	+					



Punkt końcowy	COLUMBUS	COMBI-v	COMBI-d	CoBRIM	BRF113220, Par C	BREAK-3	BRIM-3
Zmiana wyniku kwestionariusza QLQ-C30, zdrowie ogólne, ocena w 32 tygodniu, rozszerzona	+	+	+	+			
Zmiana wyniku kwestionariusza QLQ-C30, zdrowie ogólne, ocena w momencie progresji choroby	+	+					
Zmiana wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania fizycznego, ocena w 32 tygodniu	+	+					
Zmiana wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania fizycznego, ocena w 32 tygodniu, rozszerzona	+	+	+	+			
Zmiana wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania fizycznego, ocena w momencie progresji choroby	+	+					
Zmiana wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania fizycznego, analiza w podgrupach z uwagi na aktywność LDH <sup>1</sup>	+	+					
Zmiana wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania emocjonalnego, ocena w 32 tygodniu	+	+					
Zmiana wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania emocjonalnego, ocena w 32 tygodniu	+	+					
Zmiana wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania emocjonalnego, ocena w 32 tygodniu, rozszerzona	+	+	+	+			
Zmiana wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania emocjonalnego, ocena w momencie progresji choroby	+	+					
Zmiana wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania emocjonalnego, analiza w podgrupach z uwagi na aktywność LDH <sup>1</sup>	+	+					
Zmiana wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania socjalnego, ocena w 32 tygodniu	+	+					
Zmiana wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania socjalnego, ocena w 32 tygodniu, rozszerzona	+	+	+	+			
Zmiana wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania socjalnego, ocena w momencie progresji choroby	+	+					
Zmiana wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania socjalnego, analiza w podgrupach z uwagi na aktywność LDH <sup>1</sup>	+	+					
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	+	+	+	+	+	+	+
Ciężkie zdarzenia niepożądane	+	+	+	+	+	+	+
Zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia	+	+	+	+	+		+
Ból stawów jako zdarzenie niepożądane 3-4 stopnia	+	+	+	+		+	+

Punkt końcowy	<i>COLUMBUS</i>	<i>COMBI-v</i>	<i>COMBI-d</i>	<i>CoBRIM</i>	<i>BRF113220, Par C</i>	<i>BREAK-3</i>	<i>BRIM-3</i>
Zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy jako zdarzenie niepożądane 3-4 stopnia	+	+	+	+	+		+

- 1 analiza w podgrupie pacjentów z prawidłową oraz podwyższoną aktywnością LDH;
- 2 porównanie pośrednie przeprowadzono wykorzystując dane jedynie z badań, gdzie było spełnione założenie proporcjonalności hazardów w analizowanych grupach;
- 3 wykorzystano dane z badania *COLUMBUS*, które zostały obliczone w ramach analizy post-hoc, uwzględniającej model Cox'a ze wszystkimi dostępnymi czynnikami stratyfikacji;
- 4 wykorzystano dane z badania *COLUMBUS* dla drugiej przeprowadzonej analizy post-hoc, gdzie HR przeliczono ponownie wykorzystując estymator Pike'a.

## 6.2 Charakterystyka badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim

Wszystkie włączone badania były dużymi, wieloośrodkowymi próbami klinicznymi, prowadzonymi w ramach metodyki poprawnie zaprojektowanego badania klinicznego z randomizacją (RCT), z równoległymi grupami. W badaniach uczestniczyło po kilkuset pacjentów (po ok 200-300 osób w grupie), tylko w badaniu *BRF113220 part C* w analizowanych grupach włączono po 54 pacjentów. Przydział do obu grup interwencji odbywał się w stosunku 1:1, tylko w próbie *BREAK-3* zastosowano alokację 3:1 dla DB:DTIC. Wśród odnalezionych badań, podwójne zaślepienie zastosowano w próbach *COMBI-d* oraz *CoBRIM*, natomiast w pozostałych badaniach nie zastosowano zaślepienia.

W badaniach testowano hipotezę wyższości (*superiority*) oceniającej interwencji nad stosowanym komparatorem w zakresie rozpatrywanych punktów końcowych. We wszystkich włączonych badaniach wykonywano ocenę skuteczności leczenia oraz jego bezpieczeństwa. We wszystkich badaniach oceniano przeżycie pacjentów – przeżycie całkowite (OS) oraz przeżycie wolne od progresji choroby (PFS). Ponadto w badaniach oceniano odpowiedź na leczenie, bezpieczeństwo stosowania leków oraz jakość życia pacjentów. Analizę skuteczności wykonywano w populacji osób poddanych randomizacji (ITT), dodatkowo w niektórych badaniach prezentowano wyniki analizy w populacji zgodnej z protokołem (czyli chorych bez poważnych naruszeń protokołu). Natomiast ocena bezpieczeństwa była wykonywana w populacji chorych poddanych randomizacji, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku, przeważnie w grupie zgodnie z rzeczywiście podaną interwencją (w badaniach *COLUMBUS* i *BRIM-3* dodatkowo zaznaczono, że chorzy musieli mieć wykonaną przynajmniej jedną ocenę w trakcie badania). Ponadto w badaniach wykonywano analizy w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowych charakterystyk.

Badania różniły się długością okresu obserwacji. Każde z badań oprócz wyników z pierwszego odcięcia danych, często dla analizy *interim*, prezentowało wyniki z późniejszych punktów odcięcia dla dłuższych okresów obserwacji. W tabeli z opisem metodyki (poniżej) podano wszystkie dostępne daty odcięcia danych w badaniach wraz z medianami okresu obserwacji. Ponieważ nie dla wszystkich punktów końcowych publikowano wyniki z każdego odcięcia danych, w opisie skuteczności podawano informację o dacie odcięcia dla prezentowanych danych i ich źródle.

W każdym z badań podano informacje o źródłach finansowania badania. Sponsorem badania *COLUMBUS* była firma Array BioPharma, pozostałe badania finansowane były przez GlaxoSmithKline (*COMBI-v*, *COMBI-d*, *BRF113220 part C*, *BREAK-3*) lub Hoffmann–La Roche (*CoBRIM* i *BRIM-3*).

Szczegóły dotyczące metodyki opisywanych badań przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 45. Charakterystyka metodyki badań włączonych do porównania pośredniego.

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMiT/punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<b>COLUMBUS</b> NCT01909453	superiority	IIA/3 (R2;B0;W1)	<ul style="list-style-type: none"> <li>mediana 16,6 mies. (95% CI: 14,8; 16,9) dla daty odcięcia danych 19.05.2016 r. (<i>Dummer 2018</i>)</li> <li>mediana 32,1 mies. (95% CI: 29,5; 32,3) dla daty odcięcia danych 07.11.2017 r. (<i>Dummer 2018a</i>)</li> </ul>	tak	EncoBini vs VM 192 vs 191	skuteczność : ITT, <i>per-protocol</i> <sup>4</sup> ; analiza podgrup; bezpieczeństwo: mITT <sup>1,5</sup>	162 ośrodki w 28 krajach (w tym 1 ośrodek w Polsce)	Array BioPharma
<b>COMBI-v</b> NCT01597908	superiority	IIA/3 (R2;B0;W1)	<ul style="list-style-type: none"> <li>grupa DB + TM: mediana 11 mies.</li> <li>grupa VM: mediana 10 mies. (odcięcie danych: 14.07.2014, <i>Robert 2015</i>)</li> <li>mediana 23 mies. (odcięcie danych: 07.2016, <i>Robert 2016</i>)</li> </ul>	tak	DB + TM vs VM 352 vs 352	skuteczność : ITT; analiza podgrup; bezpieczeństwo: zgodnie z podanym lekiem <sup>1,5</sup> analiza <i>cross-over</i> <sup>2</sup>	193 ośrodki na całym świecie	GlaxoSmithKline
<b>COMBI-d</b> NCT01584648	superiority	IIA/5 (R2;B2;W1)	<ul style="list-style-type: none"> <li>mediana 9 mies. (zakres: 0-16) (odcięcie danych: 08.2013, <i>Long 2014</i>)</li> <li>dotychczasowe 17 mies. (odcięcie danych: 12.01.2015, <i>Long 2015</i>)</li> <li>grupa DB + TM: mediana 20,0 mies.</li> <li>grupa DB: mediana 16,0 mies.</li> <li>≥36 mies. dla pacjentów pozostających przy życiu (odcięcie danych: 15.02.2016, <i>Long 2017</i>)</li> </ul>	tak	DB + TM vs DB (+ PBO) <sup>^</sup> 211 vs 212	skuteczność : ITT; analiza podgrup; bezpieczeństwo: mITT <sup>1</sup> , dodatkowe analizy (PK, cfDNA)	113 ośrodków w 14 krajach	GlaxoSmithKline
<b>CoBRIM</b> NCT01689519	superiority	IIA/5 (R2;B2;W1)	<ul style="list-style-type: none"> <li>mediana 7,3 mies. (zakres: 0,5-16,5) (odcięcie danych: 10.07.2014, <i>Larkin 2014</i>);</li> <li>mediana 14,2 mies. (IQR: 8,5-17,3) (odcięcie danych: 16.01.2015, <i>Ascierto 2016</i>);</li> <li>mediana 18,5 mies. (odcięcie danych: 30.09.2015, <i>Dreno 2017</i>);</li> <li>analiza HRQoL dla daty odcięcia danych 9.05.2014 (<i>Dreno 2018</i>)</li> </ul>	tak	VM + COB vs VM (+ PBO) <sup>^</sup> 247 vs 248	skuteczność: ITT; bezpieczeństwo: zgodnie z podanym lekiem <sup>1,5</sup>	135 ośrodków w 19 krajach (USA, Kanada, Australia, Nowa Zelandia, Turcja, Izrael, Europa, w tym Rosja)	F. Hoffmann–La Roche/Genentech
<b>BRF113220 part C</b> NCT01072175	superiority	IIA (R2;B0;W1)	<ul style="list-style-type: none"> <li>mediana 14,1 mies. (zakres: 10,8-17,6) (<i>Flaherty 2012</i>)</li> <li>mediana 45,59 mies. (zakres: 42,8-48,8) (odcięcie danych: 15.01.2015, <i>Long 2016</i>)</li> <li>mediana 66,5, mies. (odcięcie danych: 13.10.2016,</li> </ul>	tak	DB + TM vs DB 54 vs 54 †	skuteczność: ITT; bezpieczeństwo: mITT <sup>1,5</sup>	16 ośrodków na całym świecie	GlaxoSmithKline

**BRAFTOVI® + MEKTOVI®**  
(enkorafenib + binimetynib)

w leczeniu nieresekcyjnego lub uogólnionego czerniaka z obecnością mutacji BRAF V600

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMiT/ punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>Long 2018)</i>								
<b>BREAK-3</b> NCT01227889	<i>superiority</i>	IIA (R2;B0;W1)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ mediana 4,9 mies. (zakres: 0-9,9) (odcięcie danych: 19.12.2011, <i>Hauschild 2012</i>)</li> <li>▪ mediana 10,2 mies.; 10,5 vs 9,9 mies. dla DB vs DTIC (odcięcie danych: 06.2012, <i>Hauschild 2013</i>)</li> <li>▪ mediana 14,4 mies. (odcięcie danych: 12.2012, <i>Latimer 2015a</i>)</li> <li>▪ mediana 16,9 mies.; 18,6 vs 12,8 mies. dla DB vs DTIC (odcięcie danych: 01.2014, <i>Hauschild 2014</i>)</li> </ul>	tak	DB vs DTIC 187 vs 63	skuteczność: ITT; bezpieczeństwo: mITT <sup>1,5</sup>	70 ośrodków w 12 krajach, w tym Polska	GlaxoSmithKline
<b>BRIM-3</b> NCT01006980	<i>superiority</i>	IIA (R2;B0;W1)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ grupa VM: mediana 3,8 mies. grupa DTIC: mediana 2,3 mies. (odcięcie danych: 30.12.2010, <i>Chapman 2011</i>)</li> <li>▪ grupa VM: mediana 12,5 mies. (IQR: 7,7-16,0) grupa DTIC: mediana 9,5 mies. (IQR: 3,1-14,7) (odcięcie danych: 1.02.2012, <i>McArthur 2014</i>)</li> <li>▪ grupa VM: mediana 13,4 mies. (zakres: 0,4-59,6) grupa DTIC: mediana 9,2 mies. (zakres: 0-56,2) chorzy pozostający przy życiu w momencie zamknięcia bazy danych: grupa VM: mediana 49,9 mies. (zakres: 0,4-59,6) grupa DTIC: mediana 42,8 mies. (zakres: 0-56,2) (odcięcie danych: 14.08.2015, <i>Chapman 2017</i>)</li> </ul>	tak	VM vs DTIC 337 vs 338	skuteczność: ITT; bezpieczeństwo: mITT <sup>3</sup>	104 ośrodki w 12 krajach na całym świecie	Hoffmann–La Roche

<sup>^</sup> informacje o podawaniu placebo podano celem zwrócenia uwagi na obecność podwójnego zaślepienia w badaniu, w dalszym etapie raportu w nazewnictwie grupy nie będzie ona wprowadzana;

<sup>†</sup> w badaniu obecne trzy grupy: DB 150 mg BID + TM 2 mg vs DB 150 mg BID + TM 1 mg vs DB 150 mg BID, jednak w niniejszej analizie uwzględniono tylko dwie grupy: DB 150 mg BID + TM 2 mg vs DB 150 mg BID, w związku z czym przyjęto nazewnictwo grup jak w badaniu *COMBI-d*;

ITT – wszyscy chorzy poddani randomizacji;

<sup>1</sup> wszyscy chorzy poddani randomizacji, którzy otrzymali  $\geq 1$  dawkę leku;

<sup>2</sup> wszyscy chorzy poddani randomizacji, którzy otrzymali  $\geq 1$  dawkę VM, u których następnie zmieniono leczenie na DB + TM (*cross-over*);

<sup>3</sup> wszyscy chorzy poddani randomizacji, którzy otrzymali  $\geq 1$  dawkę leku i mieli wykonaną  $\geq 1$  ocenę w trakcie badania;

<sup>4</sup> wszyscy chorzy poddani randomizacji, którzy otrzymali  $\geq 1$  dawkę leku i nie naruszyli założeń protokołu;

<sup>5</sup> analiza bezpieczeństwa wykonana w grupach zgodnie z podanym leczeniem;

Przeptyw chorych w badaniach włączonych do porównania pośredniego został szczegółowo opisany dla każdego z włączonych badań. Należy jednak zauważyć, że dla większości z prób (*COLUMBUS*, *COMBI-v*, *COMBI-d*, *BREAK-3*) dane na temat przepływu chorych w badaniu odnaleziono w kilku publikacjach, pochodziły one z różnych okresów odcięcia i różniły się poziomem szczegółowości.

Analizując dane na temat przepływu chorych we włączonych próbach widocznym jest, że założenia dla analizy skuteczności i bezpieczeństwa zostały spełnione w każdym przypadku. Do analiz bezpieczeństwa w poszczególnych próbach włączono co najmniej 84,9% pacjentów, jednak tak niski odsetek dotyczył wyłącznie pacjentów z badania *BRIM-3*, w którym dodatkowo wymagano, by chorzy mieli wykonaną przynajmniej jedną ocenę w trakcie badania, a w pozostałych próbach wynosił co najmniej 93,7%. Głównymi przyczynami wykluczenia chorych z analizy bezpieczeństwa było głównie podanie nieprzypisanego w wyniku randomizacji leku lub wycofanie zgody na udział w badaniu przed podaniem pierwszej dawki ocenianej interwencji.

Ogółem, w badaniach włączonych do porównania pośredniego przerwanie leczenia odnotowano średnio u około 61% chorych z ramion interwencji i 71% chorych z ramion kontroli (pod uwagę wzięto dane dla najwcześniejszego okresu odcięcia). Głównymi przyczynami przerwania leczenia była progresja choroby, występujące w jego trakcie zdarzenia niepożądane oraz inne przyczyny (np. wycofanie zgody na udział w badaniu, decyzja lekarza, naruszenie protokołu). Utrata z obserwacji dotyczyła niewielkiego odsetka pacjentów (do około 4% dla najwcześniejszych okresów odcięcia). W przypadku większości badań (*COLUMBUS*, *BREAK-3*, *BRIM-3*, *COMBI-v*, *COMBI-d*, *BRF113220 Part C*) dopuszczalne było *cross-over*, czyli zmiana leku stosowanego w grupie kontrolnej na lek z grupy ocenianej interwencji, co dodatkowo zwiększało utratę chorych z ramienia kontroli. Odsetki chorych po *cross-over* mieściły się w granicach 10-83,3%.

Szczegóły dotyczące przepływu chorych w opisywanych badaniach przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 46 Przepływ chorych w badaniach włączonych do porównania pośredniego.

Badanie	Grupa	Ran- domi- zacja	N	Publikacja	Przerwanie leczenia, n (%*)						Kontynuacja leczenia, n (%)	Cross-over, n (%)	Analiza skutecz- ności, n (%*)	Analiza bezpie- czeństwa, n (%*)
					Ogółem	PD	AEs	Inne <sup>4</sup>	Zgon	Utrata z obserwacji				
COLUMBUS	EncoBini	383	192	Dummer 2018	124 (64,6*)	83 (43,2*)	16 (8,3*)	17 (8,9)*	7 (3,6*)	1 (0,5*)	68 (35,4*)	nd.	192 (100)	192 (100)
				Dummer 2018a	149 (77,6*)	99 (51,6*)	20 (10,4*)	21 (10,9)*	8 (4,2*)	1 (0,5%*)	43 (22,4*)	nd.		
	VM		191	Dummer 2018	159 (83,2)	101 (52,9)	26 (13,6)	28 (14,7)*	4 (2,1)	0	27 (14,1*)	bd.	191 (100)	186 (97,4)
				Dummer 2018a	173 (90,6*)	109 (57,1*)	25 (13,1*)	35 (18,3)*	4 (2,1*)	0	13 (6,8*)	bd.		
COMBI-v	DB + TM	704	352	Robert 2015	116 (33,0)*	bd.	bd.	12 (3,4*)	100 (28)	4 (1,1*)	174 (49)	nd.	352 (100)	350 (99,4) <sup>1</sup>
				Robert 2016b	16 (4,5*)	bd.	bd.	20 (5,7*)	bd.	8 (2)	66 (19)	nd.		
	VM		352	Robert 2015	150 (42,6)*	PD lub zgon: 122 (35)	bd.	19 (5,4*)	PD lub zgon: 122 (35)	9 (2,6*)	89 (25)	bd.	352 (100)	349 (99,1) <sup>2</sup>
				Robert 2016b	28 (8,0*)	bd.	bd.	24 (6,8*)	bd.	15 (4)	10 (3)	34 (10)		
COMBI-d	DB + TM	423	211	Long 2014	119 (56,4)*	PD lub zgon: 102 (48)	bd.	13 (10,9*)	PD lub zgon: 102 (48)	4 (1,9*)	111 (53)	bd.	211 (100)	209 (99,1)
				Long 2015	145 (68,7*)	115 (54,5*)	22 (10,4*)	8 (3,8*)	bd.	0	64 (30,3*)	bd.		
	DB		212	Long 2014	119 (56,1)*	PD lub zgon: 109 (51)	bd.	7 (3,3*)	PD lub zgon: 109 (51)	3 (1,4*)	90 (42)	25 (12%) <sup>^</sup>	212 (100)	211 (99,5)
				Long 2015	176 (83,0*)	150 (70,8*)	13 (6,1*)	12 (5,7*)	bd.	1 (0,5*)	35 (16,5*)	bd.		
CoBRIM	VM + COB	247	248	Ascierto 2016	136 (55,1*)	bd.	bd.	20 (8,1)*	114 (46,2*)	2 (0,8*)	84 (34,0*)	nd.	247 (100)	247 (100)
	VM	495			164 (66,1*)	bd.	bd.	17 (6,9*)	141 (57,1*)	6 (2,4*)	111 (44,8*)	nd.	248 (100)	246 (99,2)
BRF113220 part C	DB + TM	162	54	Long 2018	41 (75,9)*	bd.	bd.	1 (1,9*)	38 (70,4*)	2 (3,7*)	13 (24,1*)	nd.	54 (100)	55 (101,9) <sup>3</sup>
	DB				47 (87,0)*	bd.	bd.	3 (5,6*)	43 (79,6*)	1 (1,9*)	7 (13,0*)	45 (83,3*)	54 (100)	53 (98,1) <sup>3</sup>
BREAK-3	DB	250	187	Hauschild 2012	80 (42,8*)	66 (35,3*)	5 (2,7*)	9 (4,8*)	0	0	107 (57,2*)	nd.	187 (100)	187 (100)
				Latimer 2015a	78 (41,7)*	bd.	bd.	bd.	78 (41,7*)	bd.	bd.	nd.		
	DTIC		63	Hauschild 2012	46 (73,0*)	bd.	bd.	1 (1,6*)	5 (7,9*)	1 (1,6*)	14 (22,2*)	28 (44,4*)	63 (100)	59 (93,7)
				Latimer 2015a	8 (12,7)*	bd.	bd.	bd.	8 (12,7*)	bd.	bd.	36 (57,1*)		

BRAFTOVI® + MEKTOVI®  
(enkorafenib + binimetynib)

w leczeniu nieresekcyjnego lub uogólnionego czerniaka  
z obecnością mutacji BRAF V600

Badanie	Grupa	Ran- domi- zacja	N	Publikacja	Przerwanie leczenia, n (%*)						Kontynuacja leczenia, n (%)	Cross-over, n (%)	Analiza skutecz- ności, n (%*)	Analiza bezpie- czeństwa, n (%*)
					Ogółem	PD	AEs	Inne <sup>4</sup>	Zgon	Utrata z obserwacji				
<b>BRIM-3</b>	VM	675	337	<i>Chapman 2017</i>	336 (99,7*)	257 (76,3*)	25 (7,4*)	41 (12,2*)	13 (3,9)*	0	bd.	nd.	337 (100)	336 (99,7*)
	DTIC		338	<i>Chapman 2017</i>	293 (86,7*)	218 (64,5*)	5 (1,5*)	58 (17,2*)	12 (3,6)*	0	bd.	84 (24,9*)	338 (100)	287 (84,9*)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> dane z publikacji *Long 2017*; zaznaczono, że u 6 (24%) z tych pacjentów stwierdzono progresję podczas monoterapii dabrafenibem przed *cross-over*;

1 2 pacjentów nie otrzymało leku z powodu błędu przy randomizacji;

2 3 pacjentów wycofało zgodę przed przyjęciem pierwszej dawki leku;

3 jeden pacjent randomizowany do grupy monoterapii dabrafenibem otrzymał przez przypadek dabrafenib 150 mg BID + trametynib 2 mg;

4 wycofanie zgody (decyzja pacjenta lub opiekuna prawnego), decyzja lekarza, naruszenie protokołu.

5 8 pacjentów przez pomyłkę otrzymało COB zamiast PBO, dodatkowo 2 osoby (1 w każdej z grup) nie otrzymały przypisanego leczenia.

Daty odcięcia danych dla poszczególnych publikacji:

*Dummer 2018*: 19.05.2016;

*Dummer 2018a*: 07.11.2017;

*Robert 2015*: 14.07.2014;

*Robert 2016b*: 07.2016;

*Long 2014*: 08.2013;

*Long 2015*: 12.01.2015;

*Ascierto 2016*: 28.08.2015; dla wcześniejszego odcięcia danych (9.05.2014, publikacja *Larkin 2014*) nie przedstawiono szczegółowego przepływu;

*Long 2018*: 13.10.2016; dla wcześniejszego odcięcia danych (publikacje *Flaherty 2012* i *Long 2016*) nie przedstawiono bardziej szczegółowego przepływu;

*Hauschild 2012*: 19.12.2011;

*Latimer 2015a*: 12.2012 (informacje o przepływie chorych mniej szczegółowe niż dla wcześniejszego odcięcia danych);

*Chapman 2017*: 14.08.2017.



Poza oceną jakości w skali Jadad, badania oceniano również w kontekście ryzyka pojawienia się błędu systematycznego. Do oceny użyto narzędzia *Cochrane Risk of Bias*, a wyniki oceny zebrano w tabeli poniżej.

We wszystkich badaniach włączonych do porównania pośredniego jako niskie oceniono ryzyko błędu systematycznego wynikające z zastosowanej procedury randomizacji – w każdym przypadku zastosowano poprawną procedurę randomizacji (blokową, komputerową) uwzględniającą czynniki stratyfikacji (najczęściej status mutacji *BRAF* oraz aktywność LDH).

Podobnie w przypadku oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z utajnienia procesu randomizacji w zdecydowanej większości prób ryzyko to oceniano jako niskie, z wyjątkiem próby *BRF113220 part C*, w przypadku której z uwagi na brak danych umożliwiających weryfikację ryzyko określono jako niejednoznaczne.

Największe różnice pomiędzy badaniami włączonymi do oceny w ramach porównania pośredniego zauważalne były w trakcie oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego wynikającego z zaślepienia. Jako niskie oceniono ryzyko w próbach *COMBI-d* i *CoBRIM* – oba badania prowadzono z zastosowaniem podwójnego zaślepienia, a ocena radiologiczna była przeprowadzana przez niezależną komisję monitorującą. Jako niejednoznaczne oceniono ryzyko w badaniach *COLUMBUS*, *COMBI-v*, *BRF113220 part C* oraz *BREAK-3* – próby te opisane zostały jako badania bez zaślepienia, jednak należy podkreślić iż w przypadku oceny przeżycia całkowitego, będącego obiektywnym punktem końcowym, ryzyko błędu było niskie, natomiast ocena subiektywnych punktów końcowych (progresja choroby, a w próbie *COLUMBUS* również odpowiedzi na leczenie), dokonywana była przez niezależne komisje monitorujące, podobnie jak w próbach z podwójnym zaślepieniem. W badaniu *BRIM-3*, również prowadzonym w schemacie bez zaślepienia, jako niejednoznaczne uznano ryzyko błędu wynikającego z braku zaślepienia pacjentów i personelu medycznego (*performance bias*), a jako wysokie z braku zaślepienia oceny wyników (*detection bias*) – wpływ miał na to zwłaszcza brak zaślepienia oceny punktów końcowych typu PROs np. jakości życia oraz brak oceny niezależnej komisji (wszystkie subiektywne punkty końcowo oceniano lokalnie).

Niekompletność wyników w poszczególnych badaniach nie wpływała na ryzyko wystąpienia błędu systematycznego – we wszystkich włączonych próbach utrata chorych z obserwacji była niewielka i nie przekroczyła 4%. Podobnie, nie stwierdzono przypadków selektywnej prezentacji wyników: dla wszystkich punktów końcowych predefiniowanych protokołami badań odnaleziono dane we włączonych publikacjach. Nie stwierdzono dodatkowych czynników wpływających na jakość prób.

Tabela 47. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniach włączonych do porównania pośredniego

Badanie	Procedura randomizacji ( <i>selection bias</i> )	Utajenie randomizacji ( <i>selection bias</i> )	Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego ( <i>performance bias</i> )	Zaślepienie oceny wyników ( <i>detection bias</i> )	Niekompletność wyników ( <i>attrition bias</i> )	Selektywna prezentacja wyników ( <i>reporting bias</i> )	Inne czynniki ( <i>other bias</i> )
<b>COLUMBUS</b>	randomizacja centralna, blokowa, w stosunku 1:1; za pomocą interaktywnego systemu centralnego, czynniki stratyfikacji: stadium zaawansowania wg AJCC, ECOG, status mutacji <i>BRAF</i> (w drugiej modyfikacji protokołu mutacja <i>BRAF</i> zastąpiona przez wcześniejszą immunoterapię I linii [tak vs nie])	alokacja przeprowadzona za pomocą zwalidowanego programu IRT (z ang. <i>Interactive response technology</i> )	brak zaślepienia ( <i>open-label</i> ), badacze oraz pacjenci nie byli zaślepieni odnośnie przyporządkowanych grup terapeutycznych, ale należy zaznaczyć, że główna analiza dotycząca oceny guza wykonana była przez niezależną, zaślepioną komisję (BIRC)	niskie dla obiektywnych punktów końcowych (OS) oraz punktów (PFS, ORR), dla których ocenę wykonywała centralna, niezależna komisja zaślepiena w stosunku do przydzielonej interwencji (BIRC), zgodnie z wystandaryzowanymi kryteriami), dla oceny bezpieczeństwa – niejednoznaczna (chorzy wiedzieli jaki lek dostawali), dla oceny QoL – wysokie (wiedza o otrzymywanym leczeniu może mieć wpływ na subiektywną ocenę jakości życia dokonywaną przez pacjentów)	niewielka utrata chorych z obserwacji: 0,5% vs 0% (EncoBini vs VM)	Wyniki dla wszystkich punktów końcowych zadeklarowanych w protokole zostały przedstawione w publikacji	Nie zidentyfikowano dodatkowych czynników swoistych dla badania, o potencjalnym wpływie na ryzyko błędu systematycznego
<b>COMBI-v</b>	randomizacja centralna, komputerowa za pomocą systemu IVRS, w stosunku 1:1; czynniki stratyfikacji: status mutacji <i>BRAF</i> (V600E vs V600K), aktywność LDH (>GGN vs ≤GGN)	alokacja przeprowadzona za pomocą systemu IVRS	brak zaślepienia ( <i>open-label</i> ), badacze oraz pacjenci nie byli zaślepieni odnośnie przyporządkowanych grup terapeutycznych	brak zaślepienia oceny wyników, ale ocena wykonywana była przez niezależną komisję monitorującą dane (IDMC); ocena przeżycia – niskie ryzyko popełnienia błędu, natomiast dla subiektywnych punktów końcowych ryzyko uznano za niejasne, a dla punktów końcowych ocenianych samodzielnie przez pacjenta – wysokie (QoL, bezpieczeństwo)	niewielka utrata chorych z obserwacji: 1,1% vs 2,6% (DB + TM vs VM)	Wyniki dla wszystkich punktów końcowych zadeklarowanych w protokole zostały przedstawione w publikacji	Nie zidentyfikowano dodatkowych czynników swoistych dla badania, o potencjalnym wpływie na ryzyko błędu systematycznego
<b>COMBI-d</b>	randomizacja centralna, komputerowa, za pomocą	alokacja przeprowadzona	badanie podwójne zaślepienie w stosunku do	cały personel biorący udział w badaniu podlegał	niewielka utrata chorych z obserwacji: 1,9% vs 0%	Wyniki dla wszystkich punktów końcowych	Nie zidentyfikowano dodatkowych czynni-

**BRAFTOVI® + MEKTOVI®**  
(enkorafenib + binimetynib)

w leczeniu nieresekcyjnego lub uogólnionego czerniaka  
z obecnością mutacji *BRAF* V600

Badanie	Procedura randomizacji ( <i>selection bias</i> )	Utajenie randomizacji ( <i>selection bias</i> )	Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego ( <i>performance bias</i> )	Zaślepienie oceny wyników ( <i>detection bias</i> )	Niekompletność wyników ( <i>attrition bias</i> )	Selektywna prezentacja wyników ( <i>reporting bias</i> )	Inne czynniki ( <i>other bias</i> )
	systemu IVRS, w stosunku 1:1; czynniki stratyfikacji: status mutacji <i>BRAF</i> (V600E vs V600K), aktywność LDH (>GGN vs ≤GGN)	za pomocą systemu IVRS	pacjentów, badaczy, personelu medycznego w ośrodkach, zaślepienie utrzymywane przy pomocy placebo identycznego w stosunku do leku	zaślepieniu, pacjenci również nie mieli informacji o przydzielonej interwencji, ocenę wyników radiologicznych wykonywała niezależna, zaślepiona w stosunku do przydzielonej interwencji centralna komisja monitorująca, zgodnie z wystan-daryzowanymi kryteriami	(DB + TM vs DB)	zadeklarowanych w protokole zostały przedstawione w publikacji	ków swoistych dla badania, o potencjalnym wpływie na ryzyko błędu systematycznego
<b>CobRIM</b>	randomizacja, bloki permutacyjne, za pomocą systemu IVRS, w stosunku 1:1; czynniki stratyfikacji: stadium zaawansowania wg AJCC, region geograficzny (Am. Pn., Europa, Australia/Nowa Zelandia/inne)	alokacja przeprowadzona za pomocą systemu IVRS	Badanie podwójne zaślepienie w stosunku do badaczy, pacjentów i sponsora, zaślepienie utrzymywane przy pomocy placebo	cały personel biorący udział w badaniu podlegał zaślepieniu, ocena radiologiczna wykonywana była przez zaślepioną, niezależną centralną komisję monitorującą	niewielka utrata chorych z obserwacji: 0,8% vs 2,4% (VM + COB vs VM)	Wyniki dla wszystkich punktów końcowych zadeklarowanych w protokole zostały przedstawione w publikacji	Nie zidentyfikowano dodatkowych czynników swoistych dla badania, o potencjalnym wpływie na ryzyko błędu systematycznego
<b>BRF113220 part C</b>	randomizacja komputerowa za pomocą zwalidowanego oprogramowania wewnętrznego, w stosunku 1:1, schemat randomizacji generowany przez Discovery Biometrics	nie przedstawiono	brak zaślepienia ( <i>open-label</i> ), badacze oraz pacjenci nie byli zaślepieni odnośnie przyporządkowanych grup terapeutycznych	brak zaślepienia oceny wyników; w przypadku obiektywnego punktu OS, oraz PFS gdzie ocena wykonywana była przez niezależną komisję monitorującą dane – niskie ryzyko popełnienia błędu, natomiast dla subiektywnych punktów końcowych ryzyko uznano za niejasne, a dla punktów końcowych ocenianych samodzielnie przez pacjenta – wysokie (QoL, bezpieczeństwo)	niewielka utrata chorych z obserwacji: 3,7% vs 1,9% (DB + TM vs DB)	Wyniki dla wszystkich punktów końcowych zadeklarowanych w protokole zostały przedstawione w publikacji	Nie zidentyfikowano dodatkowych czynników swoistych dla badania, o potencjalnym wpływie na ryzyko błędu systematycznego

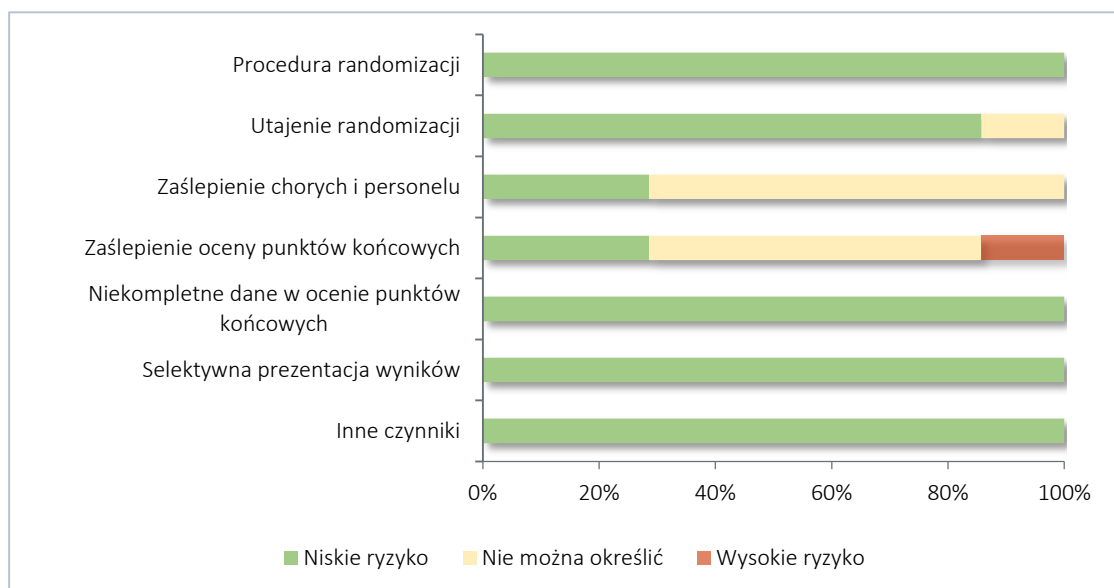
Badanie	Procedura randomizacji ( <i>selection bias</i> )	Utajenie randomizacji ( <i>selection bias</i> )	Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego ( <i>performance bias</i> )	Zaślepienie oceny wyników ( <i>detection bias</i> )	Niekompletność wyników ( <i>attrition bias</i> )	Selektywna prezentacja wyników ( <i>reporting bias</i> )	Inne czynniki ( <i>other bias</i> )
<b>BREAK-3</b>	randomizacja centralna, komputerowa, za pomocą systemu IVRS, w stosunku 3:1; czynniki stratyfikacji: stadium zaawansowania wg AJCC	alokacja przeprowadzona za pomocą systemu IVRS	brak zaślepienia ( <i>open-label</i> ), badacze oraz pacjenci nie byli zaślepieni odnośnie przyporządkowanych grup terapeutycznych	brak zaślepienia oceny wyników; ocena OS (obiektywny punkt końcowy) oraz PFS (ocena przez niezależną, zaślepioną komisję) – niskie ryzyko popełnienia błędu, natomiast dla subiektywnych punktów końcowych ryzyko uznano za niejasne, a dla punktów końcowych ocenianych samodzielnie przez pacjenta – wysokie (QoL, bezpieczeństwo)	niewielka utrata chorych z obserwacji: 0% vs 1,6% (DB vs DTIC)	Przedstawiono wyniki dla wszystkich punktów końcowych zdefiniowanych w opisie metodyki badania	Nie zidentyfikowano dodatkowych czynników swoistych dla badania, o potencjalnym wpływie na ryzyko błędu systematycznego
<b>BRIM-3</b>	randomizacja, alokacja do grup na podst. opracowanego algorytmu minimalizacji za pomocą systemu IVRS, w stosunku 1:1; czynniki stratyfikacji: stadium zaawansowania wg AJCC, ECOG (0, 1), region geograficzny (Am. Pn., Europa Wschodnia, Australia/Nowa Zelandia/inne), aktywność LDH (>GGN vs ≤GGN)	alokacja przeprowadzona za pomocą systemu IVRS	brak zaślepienia ( <i>open-label</i> ), badacze oraz pacjenci nie byli zaślepieni odnośnie przyporządkowanych grup terapeutycznych	brak zaślepienia oceny wyników; ocena OS (obiektywny punkt końcowy) – niskie ryzyko popełnienia błędu, natomiast dla subiektywnych punktów końcowych ryzyko uznano za niejasne (w badaniu nie było niezależnej komisji oceniającej dane), a dla punktów końcowych ocenianych samodzielnie przez pacjenta – wysokie (QoL, bezpieczeństwo)	w badaniu nie utracono chorych z obserwacji	Wyniki dla wszystkich punktów końcowych zadeklarowanych w protokole zostały przedstawione w publikacji	Nie zidentyfikowano dodatkowych czynników swoistych dla badania, o potencjalnym wpływie na ryzyko błędu systematycznego

- Kolorem zielonym oznaczono niskie ryzyko błędu systematycznego;
- Kolorem czerwonym oznaczono wysokie ryzyko błędu systematycznego;
- Kolorem żółtym oznaczono niejednoznaczne ryzyko błędu systematycznego (nie można określić).

**BRAFTOVI® + MEKTOVI®**  
(enkorafenib + binimetynib)

w leczeniu nieresekcyjnego lub uogólnionego czerniaka z obecnością mutacji BRAF V600

Wykres 5. Ocena Cochrane Risk of Bias badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim.



## 6.3 Porównanie populacji badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim

### 6.3.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

We wszystkich analizowanych badaniach uwzględniano dorosłych pacjentów z histologicznie potwierdzonym nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem skóry (przeważnie stadium IIIC lub IV, dodatkowo w badaniu *COLUMBUS* włączano stadium IIIB; w próbie *BREAK-3* kryterium nieresekcyjnego, miejscowo zaawansowanego czerniaka określono jako stadium III). W badaniu *BRF113220 part C* zaznaczono, że uwzględniono tylko chorych z przerzutową postacią czerniaka. U chorych wymagano potwierdzenia obecności mutacji w tkance nowotworowej:  $BRAF^{V600E}$  lub  $BRAF^{V600K}$  (*COLUMBUS*, *COMBI-v*, *COMBI-d*, *BRF113220 part C*), ogółem  $BRAF^{V600}$  (*CoBRIM*) bądź  $BRAF^{V600E}$  (*BREAK-3* i *BRIM-3*). Ponadto we wszystkich próbach wymagano, aby co najmniej jedna zmiana była mierzalna. W badaniach nie włączano pacjentów z przerzutami do mózgu, z wyjątkiem pacjentów odpowiednio leczonych z powodu zmian przerzutowych do mózgu, u których występował brak powiększenia tych zmian w danym okresie:  $\geq 12$  tyg. (*COMBI-v*, *COMBI-d* [przed włączeniem do badania], *BRF113220 part C*, *BREAK-3* i *BRIM-3*); dla ostatniej przyjęto, że ocena następowała przy braku stosowania GKS) lub  $\geq 4$  tyg. (*COLUMBUS*) lub  $\geq 3$  tyg. (*CoBRIM*). Powtarzającym się w większości badań kryterium wykluczenia, związanym z podstawową jednostką chorobową, było występowanie u chorych czerniaka błony naczyniowej oka i czerniaka błony śluzowej (*COLUMBUS*, *COMBI-v*, *COMBI-d* i *BREAK-3*). Ponadto w wielu badaniach przyjęto także, że nie uwzględniano w nich pacjentów, u których odnotowano w wywiadzie

zamknięcie żyły siatkówki lub centralną retinopatię surowiczą lub zauważalną patologię siatkówki np. odwarstwienie czy zwyrodnienie plamki (*COLUMBUS*, *COMBI-v*, *COMBI-d*, *CoBRIM* i *BRF123220 part C*). Co więcej w próbach *CoBRIM* i *BRF123220 part C* nie włączano pacjentów z czynnikami ryzyka wystąpienia zamknięcia żyły siatkówki m.in. jaskrą, niekontrolowanym nadciśnieniem czy nieprawidłową glikemii na czczo.

Tylko w 4 próbach zdefiniowano bezpośrednio kryteria włączenia dotyczące wcześniejszego leczenia. W badaniu *COLUMBUS* uwzględniano pacjentów bez wcześniejszego leczenia lub z wykazaną progresją w trakcie lub po zakończeniu pierwszej linii immunoterapii choroby zaawansowanej lub przerzutowej, podobnie było w badaniach *CoBRIM* i *BRIM-3*, do których włączono chorych bez wcześniej terapii czerniaka, z wyjątkiem immunoterapii w ramach leczenia adjuwantowego, jak i w badaniu *BREAK-3*, gdzie poza immunoterapią dopuszczono także wcześniejsze leczenie operacyjne i radioterapię. W przypadku kryteriów związanych z leczeniem w większości prób wykluczano chorych, którzy otrzymali wcześniejszą terapię inhibitorami BRAF (RAF w próbie *CoBRIM*) lub MEK (w badaniu *BREAK-3* sprecyzowano, że taka terapia dotyczyła czerniaka dającego przerzuty; w próbie *BRIM-3* natomiast podano tylko, że kryterium dyskwalifikującym pacjentów z udziału w badaniu było jakiegokolwiek inne jednoczesne leczenie nowotworowe). Pacjenci nie mogli również stosować leczenia będącego w fazie badań w okresie  $\leq 14$  lub 28 dni przed otrzymaniem pierwszej dawki analizowanego leku (*COLUMBUS* [w próbie nie zdefiniowano czasu, w którym takie leczenie było zabronione, ale podano jedynie, że dopuszczano immunoterapię będącą w fazie badań z powodu czerniaka], *COMBI-v*, *COMBI-d*, *BRF123220 part C* i *BREAK-3*). W dwóch badaniach chorzy nie mogli także stosować wcześniejszego leczenia systemowego: chemioterapii, immunoterapii oraz terapii biologicznych (*COMBI-v* i *COMBI-d*), z tym, że wcześniejsza terapia systemowa w ramach leczenia adjuwantowego była dopuszczona. Natomiast w próbie *COLUMBUS* zaznaczono, że chorzy nie mogli otrzymywać wcześniejszej chemioterapii systemowej oraz intensywnej radioterapii. W krótkim okresie przed włączeniem do badania chorzy nie mogli być poddani także immunoterapii, dużej operacji, rozległej radioterapii czy chemioterapii o opóźnionej toksyczności (*COLUMBUS* [ $< 6$  tyg. dla immunoterapii i  $\leq 3$  tyg. dla dużych zabiegów chirurgicznych czy radioterapii], *COMBI-v* i *COMBI-d* [ $\leq 3$  tyg.], *CoBRIM* i *BRIM-3* [ $\leq 2$  tyg.], *BRF123220 part C* i *BREAK-3* [ $\leq 4$  tyg.]).

W analizowanych badaniach włączano pacjentów z oceną stanu sprawności 0 lub 1 wg ECOG (w próbie *BRF123220 part C*  $\leq 2$ ), z brakiem zaburzeń czynności narządów (w tym serca) oraz z prawidłowymi wartościami parametrów laboratoryjnych. Ponadto w próbach *COMBI-v* i *BRIM* przewidywana długość życia pacjentów musiała wynosić  $\geq 3$  miesiące. Pod kątem oceny stanu ogólnego do większości badań

nie włączano pacjentów z zaburzeniami ze strony układu sercowo-naczyniowego (*COLUMBUS*, *COMBI-v*, *COMBI-d*, *CoBRIM*, *BRF123220 part C*, *BREAK-3* i *BRIM-3*), z innymi nowotworami (*COLUMBUS*, *COMBI-v*, *COMBI-d*, *CoBRIM*, *BRF123220 part C*, *BREAK-3*, *BRIM-3* – próby różniły się rodzajami nowotworów, które dyskwalifikowały chorych z udziału w badaniu), z niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanu (*COMBI-v*, *COMBI-d*, *BRF123220 part C*, *BREAK-3*), a także z zakażeniem HIV czy aktywnymi zakażeniami HBV i HCV (*COLUMBUS*, *COMBI-v*, *COMBI-d*, *BRF123220 part C* i *BREAK-3*, z tym, że w ostatnim wymieniono tylko HIV). W przypadku kilku badań zaznaczono, że kryterium wykluczającym możliwość wzięcia udziału w badaniu przez pacjenta były przerzuty zlokalizowane w obrębie opon mózgowo-rdzeniowych (*COLUMBUS*, *BRF123220 part C* [w próbie zaznaczono, że nieleczone]) lub w obrębie mięśnia sercowego (*BREAK-3*).

Ogółem zastosowane kryteria selekcji pacjentów do badań były podobne w analizowanych badaniach – szczegółowo przedstawiono je w poniższej tabeli.

Tabela 48. Kryteria selekcji osób włączonych do badań uwzględnionych w porównani pośrednim.

Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania*						
Badanie	Kryteria włączenie			Kryteria wyłączenia		
	Związane z chorobą podstawową	Związane z wcześniejszym leczeniem	Związane ze stanem ogólnym	Związane z chorobą podstawową	Związane z wcześniejszym leczeniem	Związane ze stanem ogólnym
<b>COLUMBUS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ histologicznie potwierdzone rozpoznanie zaawansowanego miejscowo, nieoperacyjnego lub przerzutowego czerniaka w stadium IIIB, IIIC, IV wg AJCC</li> <li>▪ czerniak skóry, lub czerniak o nieznanym punkcie wyjścia (<i>unknown primary melanoma</i>)</li> <li>▪ obecność mutacji <math>BRAF^{V600E}</math> i/lub <math>BRAF^{V600K}</math></li> <li>▪ co najmniej jedna mierzalna zmiana udokumentowana radiologicznie lub fotograficznie<sup>1</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ brak wcześniejszego leczenia lub progresja w trakcie lub po zakończeniu pierwszej linii immunoterapii</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ wiek <math>\geq 18</math> lat</li> <li>▪ ocena stanu wydolności w skali ECOG 0 lub 1</li> <li>▪ prawidłowa funkcja szpiku kostnego</li> <li>▪ brak dysfunkcji narządowych (w tym serca oraz LVEF <math>\geq 50\%</math>, średnia z trzech pomiarów czasu trwania odstępu QTc <math>\leq 480</math> ms)</li> <li>▪ prawidłowe parametry laboratoryjne<sup>2</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ nieleczone zmiany w OUN (z wyjątkiem zmian, które były leczone radioterapią lub chirurgicznie, przy braku progresji tych zmian w ciągu <math>\geq 4</math> tyg.)</li> <li>▪ czerniak błony naczyniowej oka</li> <li>▪ czerniak błony śluzowej</li> <li>▪ zamknięcie żyły siatkówki lub ryzyko jego wystąpienia (np. niekontrolowana zaćma czy nadciśnienie wewnątrzgałkowe w wywiadzie)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ wcześniejsze leczenie inhibitorami BRAF lub MEK</li> <li>▪ wcześniejsza chemioterapia systemowa i intensywna radioterapia</li> <li>▪ stosowanie preparatów w fazie badań, innych niż wcześniejsza immunoterapia z powodu czerniaka</li> <li>▪ immunoterapia w okresie <math>&lt; 6</math> tyg. przed randomizacją</li> <li>▪ duże zabiegi chirurgiczne lub radioterapia <math>\leq 3</math> tyg. przed rozpoczęciem badania</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ upośledzona funkcja układu sercowo-naczyniowego, niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, choroby nerwowo-mięśniowe prowadzące do wzrostu kinazy kreatynowej</li> <li>▪ przerzuty zlokalizowane w obrębie opon mózgowo-rdzeniowych</li> <li>▪ dodatnie wyniki badań serologicznych w kierunku zakażenia HIV oraz aktywnego zapalenia wątroby typu B lub C</li> <li>▪ zespół Gilberta</li> <li>▪ rozpoznany inny nowotwór (z wyjątkiem skutecznie leczonego raka podstawnokomórkowego lub płaskonabłonkowego skóry [przed rozpoczęciem badania konieczne prawidłowe wyliczenie rany]; raka szyjki macicy <i>in situ</i> lub innego nowotworu lite-</li> </ul>



Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania*						
Badanie	Kryteria włączenie			Kryteria wyłączenia		
	Związane z chorobą podstawową	Związane z wcześniejszym leczeniem	Związane ze stanem ogólnym	Związane z chorobą podstawową	Związane z wcześniejszym leczeniem	Związane ze stanem ogólnym
						go leczonego z intencją całkowitego wyleczenia bez oznak nawrotu przez $\geq 3$ lata przed rozpoczęciem badania)
<b>COMBI-v</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ histologicznie potwierdzony nieresekcyjny (stadium IIIC) lub przerzutowy (stadium IV) czerniak skóry</li> <li>▪ obecność mutacji BRAF<sup>V600E</sup> lub BRAF<sup>V600K</sup></li> <li>▪ u leczonych z powodu zmian przerzutowych w mózgu brak powiększenia zmiany w okresie <math>\geq 12</math> tyg. przed włączeniem</li> <li>▪ co najmniej jedna mierzalna zmiana (mierzalna choroba)<sup>1</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ wszystkie zdarzenia niepożądane (z wyjątkiem łysienia) związane z poprzednim leczeniem <math>\leq 1</math> stopień wg CTCAE v. 4.0</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ wiek <math>\geq 18</math> lat</li> <li>▪ ocena stanu wydolności w skali ECOG 0 lub 1</li> <li>▪ kobiety w wieku rozrodczym – negatywny test ciążowy <math>\leq 14</math> przed randomizacją</li> <li>▪ konieczność stosowania skutecznej antykoncepcji</li> <li>▪ brak dysfunkcji narządowych (w tym serca oraz QTc <math>\leq 480</math> ms)</li> <li>▪ prawidłowe parametry laboratoryjne</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ przerzuty do mózgu, z wyjątkiem tych, które były leczone radioterapią lub chirurgicznie, przy braku progresji tych zmian w ciągu <math>\geq 4</math> tyg. przed randomizacją bez stosowania GKS)</li> <li>▪ zamknięcie żyły siatkówki lub centralna retinopatia surowicza lub ryzyko ich wystąpienia lub zauważalna patologia siatkówki</li> <li>▪ czerniak błon śluzowych lub czerniak błony naczyniowej oka</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ wcześniejsze leczenie inhibitorami BRAF lub MEK</li> <li>▪ wcześniejsze leczenie systemowe (chemioterapia, immunoterapia, terapia biologiczna) – wcześniejsza terapia systemowa w ramach leczenia adjuwantowego była dozwolona</li> <li>▪ leczenie ipilimumabem musi zakończyć się <math>\leq 8</math> tyg. przed randomizacją</li> <li>▪ stosowanie leków w fazie badań <math>\leq 28</math> dni przed randomizacją</li> <li>▪ duża operacja, rozległa radioterapia, chemioterapia o opóźnionej toksyczności <math>\leq 21</math> dni przed randomizacją</li> <li>▪ stosowanie zabronionych protokołem leków</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ zaburzenia ze strony układu sercowo naczyniowego</li> <li>▪ rozpoznany inny nowotwór (wyjątek nowotwory bez oznak choroby przez <math>\geq 3</math> lata przed rozpoczęciem badania oraz całkowicie usunięty nieczerniakowy rak skóry)</li> <li>▪ każda poważna choroba zagrażająca bezpieczeństwu chorego lub mogąca wpływać negatywnie na stosowanie się do protokołu</li> <li>▪ zakażenie HIV, aktywne zakażenie HBV lub HCV</li> <li>▪ niedobór dehydrogenazy glukozy-6-fosforanu</li> </ul>
<b>COMBI-d</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ histologicznie potwierdzony nieresekcyjny</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ wszystkie zdarzenia niepożądane związane z</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ wiek <math>\geq 18</math> lat</li> <li>▪ ocena stanu wydolności</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ przerzuty do mózgu, z wyjątkiem tych, które</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ wcześniejsze leczenie inhibitorami BRAF lub</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ zaburzenia ze strony układu sercowo naczyniowego</li> </ul>

BRAFTOVI® + MEKTOVI®  
(enkorafenib + binimetynib)

w leczeniu nieresekcyjnego lub uogólnionego czerniaka z obecnością mutacji BRAF V600

Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania*						
Badanie	Kryteria włączenie			Kryteria wyłączenia		
	Związane z chorobą podstawową	Związane z wcześniejszym leczeniem	Związane ze stanem ogólnym	Związane z chorobą podstawową	Związane z wcześniejszym leczeniem	Związane ze stanem ogólnym
	<p>(stadium IIIC) lub przerzutowy (stadium IV) czerniak skóry</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>obecność mutacji BRAF<sup>V600E</sup> lub BRAF<sup>V600K</sup></li> <li>u leczonych z powodu zmian przerzutowych w mózgu brak powiększenia zmiany w okresie ≥ 12 tyg. przed włączeniem.</li> <li>co najmniej jedna mierzalna zmiana (mierzalna choroba)<sup>1</sup></li> </ul>	<p>poprzednim leczeniem ≤1 stopień wg CTCAE v. 4.0</p>	<p>w skali ECOG 0 lub 1</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>kobiety w wieku rozrodczym – negatywny test ciążyowy ≤ 14 przed randomizacją</li> <li>konieczność stosowania skutecznej antykoncepcji</li> <li>brak dysfunkcji narządowych (w tym serca oraz QTc ≤ 480 ms)</li> <li>prawidłowe parametry laboratoryjne</li> </ul>	<p>były leczone radioterapią lub chirurgicznie, przy braku progresji tych zmian w ciągu ≥4 tyg. przed randomizacją bez stosowania GKS)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zamknięcie żyły siatkówki lub centralna retinopatia surowicza lub ryzyko ich wystąpienia lub zauważalna patologia siatkówki</li> <li>czerniak błon śluzowych lub czerniak błony naczyniowe oka</li> </ul>	<p>MEK</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wcześniejsze leczenie systemowe (chemioterapia, immunoterapia, terapia biologiczna) – wcześniejsza terapia systemowa w ramach leczenia adjuwantowego była dozwolona</li> <li>leczenie ipilimumabem musi zakończyć się ≤ 8 tyg. przed randomizacją</li> <li>stosowanie leków w fazie badań ≤ 28 dni przed randomizacją</li> <li>duża operacja, rozległa radioterapia, chemioterapia o opóźnionej toksyczności ≤ 21 dni przed randomizacją</li> <li>stosowanie zabronionych protokołem leków</li> </ul>	<p>niowego</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>rozpoznany inny nowotwór (wyjątek nowotwory bez oznak choroby przez ≥ 3 lata przed rozpoczęciem badania oraz całkowicie usunięty nieczerniakowy nowotwór skóry lub wolnopostępujące wtórne nowotwory [<i>indolent second malignancies</i>])</li> <li>każda poważna choroba zagrażająca bezpieczeństwu chorego lub mogąca wpływać negatywnie na stosowanie się do protokołu</li> <li>zakażenie HIV, aktywne zakażenie HBV lub HCV</li> <li>niedobór dehydrogenazy glukozy-6-fosforanu</li> </ul>
CoBRIM	<ul style="list-style-type: none"> <li>histologicznie potwierdzony nieresekcyjny, miejscowo zaawansowany (stadium IIIC) lub przerzutowy (stadium IV) czerniak</li> <li>obecność mutacji BRAF<sup>V600</sup></li> <li>u leczonych z powodu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>brak wcześniejszego leczenia czerniaka (z wyjątkiem immunoterapii w ramach leczenia adjuwantowego)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek ≥ 18 lat</li> <li>ocena stanu wydolności w skali ECOG 0 lub 1</li> <li>kobiety w wieku rozrodczym – negatywny test ciążyowy ≤ 14 przed randomizacją</li> <li>brak dysfunkcji narządowych (w tym serca)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>czynniki ryzyka dla zamknięcia żyły siatkówki (jaskra, hipercholesterolemia, hipertriglicydemia, nieprawidłowa glikemia na czczo), zauważalna patologia siatkówki mogąca być czynnikiem ryzyka dla</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wcześniejsze leczenie inhibitorami RAF, MEK</li> <li>paliatywna radioterapia ≤14 dni przed pierwszą dawką leku</li> <li>duża operacja lub uraz ≤14 dni przed pierwszą dawką leku</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>podwyższone PSA i obraz radiologiczny mogący sugerować raka gruczołu krokowego</li> <li>zaburzenia wchłaniania</li> <li>ciężkie schorzenia narządowe</li> <li>ciąża i laktacja</li> </ul>

BRAFTOVI® + MEKTOVI®  
(enkorafenib + binimetynib)

w leczeniu nieresekcyjnego lub uogólnionego czerniaka z obecnością mutacji BRAF V600

Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania*						
Badanie	Kryteria włączenie			Kryteria wyłączenia		
	Związane z chorobą podstawową	Związane z wcześniejszym leczeniem	Związane ze stanem ogólnym	Związane z chorobą podstawową	Związane z wcześniejszym leczeniem	Związane ze stanem ogólnym
	<p>zmian przerzutowych w mózgu zmiany stabilne przez <math>\geq 3</math> tyg.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>co najmniej jedna mierzalna zmiana (mierzalna choroba)<sup>1</sup></li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>przewidywana długość życia <math>\geq 12</math> tyg.</li> <li>prawidłowe parametry badań laboratoryjnych</li> </ul>	<p>zamknięcia żyły siatkówki, centralnej retinopatii surowiczej, neurosensorycznego odwarstwienia siatkówki czy zwyrodnienia plamki</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>aktywna zmiana w obrębie OUN (za wyjątkiem sytuacji kiedy wszystkie znane zmiany były leczone radioterapią stereotaktyczną oraz brak progresji zmian <math>\geq 3</math> tyg. po radioterapii lub leczeniu operacyjnym oraz pacjent nie był poddany radioterapii całego mózgowia)</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>inny nowotwór <math>\leq 3</math> lat od włączenia (z wyjątkiem usuniętego czerniaka, usuniętego raka podstawokomórkowego skóry, raka kolczystokomórkowego skóry, usuniętego raka szyjki macicy in situ, usuniętego raka piersi in situ)</li> </ul>
<b>BRF113220 part C</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>histologicznie potwierdzony przerzutowy czerniak skórny</li> <li>obecność mutacji <math>BRAF^{V600E}</math> lub <math>BRAF^{V600K}</math></li> <li>co najmniej jedna mierzalna zmiana (mierzalna choroba)<sup>1</sup></li> <li>u leczonych z powodu zmian przerzutowych w mózgu zmiany stabilne</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane (z wyjątkiem tyśienia) związane z poprzednim leczeniem <math>&gt; 1</math> stopień wg CTCAE</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek <math>\geq 18</math> lat</li> <li>ocena stanu wydolności w skali ECOG 0 lub 1 (part A i B), <math>\leq 2</math> (part C)</li> <li>kobiety w wieku niereprodukcyjnym, u innych pacjentów konieczność stosowania skutecznej antykoncepcji</li> <li>brak dysfunkcji narządowych (w tym serca)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>nieleczone bądź objawowe przerzuty w obrębie OUN, opon mózgowo-rdzeniowych, kompresja rdzenia kręgowego (za bezobjawowe uznawano przerzuty bez zmian w okresie <math>\geq 30</math> dni bez stosowania GKS oraz leczenia przeciwdrgawkowego indukującego enzymy,</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wcześniejsze leczenie inhibitorami BRAF lub MEK</li> <li>stosowanie leków w fazie badań <math>\leq 14</math> dni od przyjęcia pierwszej dawki leku (z obecnego badania)</li> <li>aktualna terapia przeciwnowotworowa (chemioterapia, radioterapia, immunoterapia)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>zakażenie HIV, aktywne zakażenie HBV lub HCV</li> <li>pierwotny nowotwór centralnego systemu nerwowego (OUN)</li> <li>uzależnienie od alkoholu lub substancji psychoaktywnych <math>\leq 6</math> miesięcy od włączenia</li> <li>ciąża lub laktacja</li> <li>ciężkie schorzenia narządowe (w tym kardio-</li> </ul>

**BRAFTOVI® + MEKTOVI®**  
(enkorafenib + binimetynib)

w leczeniu nieresekcyjnego lub uogólnionego czerniaka z obecnością mutacji BRAF V600

Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania*						
Badanie	Kryteria włączenie			Kryteria wyłączenia		
	Związane z chorobą podstawową	Związane z wcześniejszym leczeniem	Związane ze stanem ogólnym	Związane z chorobą podstawową	Związane z wcześniejszym leczeniem	Związane ze stanem ogólnym
	przez ≥ 3 miesiące		oraz QTc < 480 ms) <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ w przypadku dodatniego wyniku w kierunku infekcji HPV wymagana świadoma zgoda z uwzględnieniem możliwych skutków zakażenia HPV</li> </ul>	a także leczone operacyjnie) <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ czynniki ryzyka dla zamknięcia żyły siatkówki (niekontrolowane nadciśnienie, niekontrolowana cukrzyca i hiperlipidemia czy koagulopatia), wywiad lub dowody świadczące o zamknięciu żyły siatkówki, centralnej retinopatii surowiczej bądź jaskry lub zauważalna patologia siatkówki mogący stanowić czynnik ryzyka dwóch pierwszych</li> </ul>	pia, leczenie biologiczne) <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ stosowanie zabronionego protokołem leczenia (w tym warfaryna)</li> <li>▪ duża operacja, radioterapia, immunoterapia, chemioterapia o opóźnionej toksyczności ≤ 4 tyg. przed włączeniem</li> </ul>	logiczne) <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ niedobór dehydrogenazy glukozy-6-fosforanu</li> <li>▪ niemożliwość stosowania się do protokołu</li> </ul>
<b>BREAK-3</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ histologicznie potwierdzony nieresekcyjny, miejscowo zaawansowany (stadium III) lub dający przerzuty (stadium IV) czerniak</li> <li>▪ obecność mutacji BRAF<sup>V600E</sup></li> <li>▪ co najmniej jedna mierzalna zmiana (mierzalna choroba)<sup>1</sup></li> <li>▪ u leczonych z powodu zmian przerzutowych w mózgu zmiany stabilne</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ brak wcześniejszego leczenia czerniaka z wyjątkiem IL-2, leczenia operacyjnego, radioterapii</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ wiek ≥ 18 lat</li> <li>▪ kobiety w wieku niereprodukcyjnym, u innych pacjentów konieczność stosowania skutecznej antykoncepcji</li> <li>▪ ocena stanu wydolności w skali ECOG 0 lub 1</li> <li>▪ brak dysfunkcji narządowych (w tym serca)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ aktualna choroba OUN (objawowe zmiany, wykazana radiograficznie niestabilność; wyjątkiem są zmiany leczone radioterapią stereotaktyczną lub usunięte operacyjnie oraz bez objawów choroby ≥ 3 mies. i bez leczenia GKS ≥ 3 tygodnie; dodatkowo pacjent nie mógł być poddany radioterapii całego mózgowia)</li> <li>▪ czerniak błony naczyniowej</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ wcześniejsze leczenie dającego przerzuty czerniaka inhibitorami BRAF lub MEK</li> <li>▪ aktualna terapia przeciwnowotworowa (chemioterapia, radioterapia, immunoterapia, leczenie biologiczne, leczenie operacyjne)</li> <li>▪ stosowanie leczenia eksperymentalnego ≤ 28 dni przed pierwszą dawką leku</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ choroby (zwłaszcza dotyczące przewodu pokarmowego) mogące wpływać znacząco na wchłanianie leku</li> <li>▪ zakażenie HIV</li> <li>▪ niedobór dehydrogenazy glukozy-6-fosforanu</li> <li>▪ inny nowotwór ≤ 5 lat od włączenia (z wyjątkiem całkowicie usuniętego nieczerniakowego raka skóry lub leczonego z sukcesem raka <i>in situ</i>)</li> </ul>

**BRAFTOVI® + MEKTOVI®**  
(enkorafenib + binimetynib)

w leczeniu nieresekcyjnego lub uogólnionego czerniaka z obecnością mutacji BRAF V600

Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania*						
Badanie	Kryteria włączenie			Kryteria wyłączenia		
	Związane z chorobą podstawową	Związane z wcześniejszym leczeniem	Związane ze stanem ogólnym	Związane z chorobą podstawową	Związane z wcześniejszym leczeniem	Związane ze stanem ogólnym
	przez ≥ 3 miesiące			niowej oka lub czerniak błony śluzowej	<ul style="list-style-type: none"> <li>stosowanie zabronionego protokołem leczenia</li> <li>duża operacja, radioterapia, immunoterapia ≤4 tyg. przed włączeniem</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>uzależnienie od alkoholu lub substancji psychoaktywnych ≤6 miesięcy od włączenia</li> <li>zaburzenia ze strony układu sercowo-naczyniowego</li> <li>ciąża lub laktacja</li> <li>brak możliwości stosowania się do protokołu</li> <li>przerzuty w obrębie mięśnia sercowego</li> </ul>
<b>BRIM-3</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>nieresekcyjny, nieleczo-ny (stopień IIIC) lub dający przerzuty (IV) czerniak</li> <li>obecność mutacji <i>BRAF</i><sup>V600E</sup></li> <li>co najmniej jedna mierzalna zmiana (mierzalna choroba)<sup>1</sup></li> <li>u leczonych z powodu zmian przerzutowych w mózgu zmiany stabilne przez ≥3 miesiące (bez stosowania GKS)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>brak wcześniejszego leczenia czerniaka (z wyjątkiem immunoterapii w ramach leczenia adjuwantowego)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek ≥18 lat</li> <li>przewidywana długość życia ≥3 miesiące</li> <li>kobiety w wieku rozrodczym – negatywny test ciążyowy ≤ 10 przed pierwszą dawką leku, a także stosowania właściwych metod antykoncepcji</li> <li>ocena stanu wydolności w skali ECOG 0 lub 1</li> <li>brak dysfunkcji narządowych (w tym serca oraz QTc &lt;450 ms)</li> <li>prawidłowe parametry badań laboratoryjnych</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>przerzuty do centralnego systemu nerwowego (wyjątkiem są zmiany leczone radioterapią stereotaktyczną lub usunięte operacyjnie oraz bez objawów choroby ≥ 3 mies. i bez leczenia GKS ≥ 3 tygodnie; dodatkowo pacjent nie mógł być podany radioterapii całego mózgowia)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>jakiegokolwiek inne jednoczesne leczenie przeciwnowotworowe</li> <li>duża operacja &lt; 14 dni przed włączeniem</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>inny nowotwór ≤5 lat od włączenia (z wyjątkiem raka podstawonokomórkowego lub kolczystokomórkowego skóry, lub raka szyjki macicy)</li> <li>podwyższone PSA i obraz radiologiczny mogący sugerować raka gruczołu krokowego</li> <li>nowotworowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych</li> <li>ciąża lub karmienie piersią</li> <li>zakażenie HIV, aktywne zakażenie HBV lub HCV</li> </ul>

\* w tabeli przedstawiono skrócone kryteria selekcji, szczegółowe przedstawienie kryteriów selekcji znajduje się w charakterystyce poszczególnych badań (*critical appraisal*) w załączniku;

---

1	zgodnie z wytycznymi RECIST v 1.1. (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors);
2	w tym prawidłowa ilość neutrofilii, stężenie hemoglobiny, liczba płytek, aktywność AST i ALT, stężenie bilirubiny całkowitej, stężenie kreatyniny oraz GFR;
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events;
GKS	glikokortykosteroidy;
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group;
AJCC	American Joint Committee on Cancer.

### 6.3.2 Porównanie charakterystyk populacji badań uwzględnianych w porównaniu pośrednim

Chorzy włączeni do badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim charakteryzowali się zbliżonym wiekiem, mediana wyniosła średnio około 54,5 lat (zakres 18-93 lat), a większość spośród nich stanowili mężczyźni (57,1%). W przypadku niektórych z włączonych prób (*COBRIM*, *BREAK-3*, *BRIM-3*) wiadomym jest również, że zdecydowana większość pacjentów była rasy białej.

Do włączonych prób rekrutowano pacjentów z czerniakiem/czerniakiem skóry nieresekcyjny lub przerzutowym (wyjątek stanowiło badanie *BRF113220 part C*, w którym włączono chorych tylko w stadium przerzutowym). Odsetki pacjentów w poszczególnych stadiach zaawansowania choroby były zbliżone pomiędzy próbami, i wynosiły średnio (kolejność rosnąca): 4,3% dla stadium dla stadium miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego, 13,9% dla stadium M1a, 17,2% dla stadium M1b i 64,5% dla stadium M1c, zatem przeważająca większość pacjentów miała chorobę uogólnioną.

O znacznym zaawansowaniu choroby świadczy także liczba narządów zajętych przez czerniaka – u prawie połowy chorych stwierdzano objęcie  $\geq 3$  narządów. Istotnym jest również fakt podwyższonej powyżej górnej granicy normy aktywności LDH, odnotowanej u blisko 60% (wyjątek stanowiło badanie *BRIM-3*, w którym odnotowano u większości pacjentów aktywność LDH  $<$  GGN), która jest jednym z najważniejszych czynników rokowniczych u pacjentów z pozaregionalnymi przerzutami. W trakcie kwalifikacji chorych do prób oceniano także stan sprawności wg ECOG – większość pacjentów charakteryzowała się prawidłową sprawnością (stan 0 wg ECOG), a u pozostałych chorych odnotowano obecność objawów choroby bez wpływu na możliwość poruszania się (stan 1 wg ECOG).

We wszystkich włączonych do analizy pośredniej badaniach wymagano, by u chorych potwierdzono mutację *BRAF*. U większości pacjentów stwierdzano obecność mutacji *BRAF* V600E (69-90%), a rzadziej *BRAF* V600K (10-17%), co jest zgodne z częstością epidemiologiczną pojawiania się tych dwóch mutacji wśród chorych na czerniaka.

W tabeli poniżej przedstawiono porównanie charakterystyk populacji badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim.

Tabela 49. Charakterystyka populacji w badaniach RCT.

Badanie	Interwencje	N	Wiek, mediana (zakres) [lata]	Liczba mężczyzn, n (%)	Rasa biała, n (%)	ECOG PS; n (%)		Aktywność LDH; n (%)	
						0	1	>GGN	≤GGN
COLUMBUS	EncoBini	192	57,0 (20-89)	115 (60)	bd.	136 (71)	56 (29)	55 (29)	137 (71)
	VM	191	56,0 (21-82)	111 (58)	bd.	140 (73)	51 (27)	52 (27)	139 (73)
COMBI-v *	DB + TM	352	55 (18-91)	208 (59)	bd.	248/350 (71)	102/350 (29)	118/351 (34)	233/351 (66)
	VM	352	54 (18-88)	180 (51)	bd.	248/352 (70)	104/352 (30)	114/352 (32)	238/352 (68)
COMBI-d <sup>S</sup>	DB + TM	211	55,0 (22-89)	111 (53)	bd.	155/210 (74)	55/210 (26)	77/210 (37)	133/210 (63)
	DB	212	56,5 (22-86)	114 (54)	bd.	150/211 (71)	61/211 (29)	71/211 (34)	140/211 (66)
CoBRIM	VM + COB	247	56 (23-88)	146 (59)	227 (92)	184/243 (76)	58/243 (24)	112/242 (46)	130/242 (54) <sup>β</sup>
	VM	248	55 (25-85)	140 (56)	235 (95)	164/244 (67)	80/244 (33)	104/242 (43)d.	138/242 (57) <sup>β</sup>
BRF113220 part C	DB + TM	54	58 (27-79)	34 (63)	bd.	35 (65)	19 (35)	22 (41)	32 (59) <sup>β</sup>
	DB	54	50 (18-82)	29 (54)	bd.	34 (63)	20 (37)	27 (50)	27 (50) <sup>β</sup>
BREAK-3 <sup>^</sup>	DB	187	53,0 (22-93)	112 (60)	187 (100)	124 (66)	62 (33)	67 (36)	119 (64)
	DTIC	63	50,0 (21-82)	37 (59)	63 (100)	44 (70)	16 (25)	19 (30)	43 (68)
BRIM-3	VM	337	56 (21-86)	200 (59)	333 (99)	229 (68)	108 (32)	195 (58)	142 (42)
	DTIC	338	52 (17-86)	181 (54)	338 (100)	230 (68)	108 (32)	196 (58)	142 (42)

<sup>β</sup> obliczono na podstawie dostępnych danych;

\* w poszczególnych kategoriach brakuje danych dla jednego pacjenta ze względu na nieprawidłowe lub brakujące dane wyjściowe;

<sup>S</sup> w grupie DB + TM 1 pacjent został błędnie poddany randomizacji i nie uzyskano dla niego danych wyjściowych w zakresie czterech kategorii (całkowita liczba pacjentów w tych kategoriach wynosiła 210); podobnie w grupie DB jeden pacjent został błędnie poddany randomizacji, nie uzyskano danych na jego temat w zakresie wszystkich kategorii (całkowita liczba pacjentów wynosiła 211);

<sup>^</sup> w próbie BREAK-3 1 (<1%) chory w grupie dabrafenibu oraz 3 (5%) w grupie dakarbazyny nie mieli określonego statusu ECOG (status niezany).



Tabela 50. Charakterystyka populacji w badaniach RCT.

Badanie	Interwencje	N	Stadium zaawansowania choroby przerzutowej; n (%)				Mutacja w genie <i>BRAF</i> ; n (%)		Wcześniejsza immunoterapia; n (%)	Liczba zajętych narządów; n (%)	
			IIIc/M0 <sup>^3</sup>	M1a	M1b	M1c	<i>BRAF</i> V600E	<i>BRAF</i> V600K		<3	≥3
<i>COLUMBUS</i>	EncoBini	192	9 (5) <sup>2</sup>	26 (14)	34 (18)	123 (64)	170 (89)	22 (11)	57 (30)	105 (55) <sup>β</sup>	87 (45)
	VM	191	11 (6) <sup>2</sup>	24 (13)	31 (16)	125 (65)	168 (88)	23 (12)	57 (30)	104 (54) <sup>β</sup>	87 (46)
<i>COMBI-v</i> *	DB + TM	352	14/351 (4)	55/351 (16)	61/351 (17)	221/351 (63)	312/346 (90) <sup>#</sup>	34/346 (10) <sup>#</sup>	61 (17)	177/351 (50)	174/351 (50)
	VM	352	26/351 (7)	50/351 (14)	67/351 (19)	208/351 (59)	317/351 (90) <sup>#</sup>	34/351 (10) <sup>#</sup>	93 (26)	201/352 (57)	151/352 (43)
<i>COMBI-d</i> <sup>5</sup>	DB + TM	211	5 (2)	19 (9)	45 (21)	142 (67)	179 (85)	32 (15) <sup>&amp;</sup>	56 (27)	109 (52)	101 (48)
	DB	212	10 (5)	31 (15)	32 (15)	138 (65)	181 (85)	30 (14) <sup>&amp;</sup>	61 (29)	119 (56)	92 (44)
<i>CoBRIM</i>	VM + COB	247	21 (9)	40 (16)	40 (16)	146 (59)	170 (69)	24 (10)	bd.	bd.	bd.
	VM	248	13 (5)	40 (16)	42 (17)	153 (62)	174 (70)	32 (13)	bd.	bd.	bd.
<i>BRF113220 part C</i>	DB + TM	54	0	6 (11)	10 (19)	38 (70)	47 (87)	7 (13)	13 (24)	bd.	bd.
	DB	54	1 (2)	11 (20)	5 (9)	37 (69)	45 (83)	9 (17)	8 (15)	bd.	bd.
<i>BREAK-3</i>	DB	187	6 (3)	23 (12)	34 (18)	124 (66)	bd.	bd.	52 (28)	bd.	bd.
	DTIC	63	1 (2)	10 (16)	12 (19)	40 (63)	bd.	bd.	15 (24)	bd.	bd.
<i>BRIM-3</i>	VM	337	20 (6)	34 (10)	62 (18)	221 (66)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
	DTIC	338	13 (4)	40 (12)	65 (19)	220 (65)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.

<sup>^</sup> nieresekcyjne; w badaniu *COLUMBUS* IIIb/IIIc;

\* w poszczególnych kategoriach brakuje danych dla jednego pacjenta ze względu na nieprawidłowe lub brakujące dane wyjściowe;

# 6 pacjentów w grupie leczenia skojarzonego oraz 1 pacjent w grupie wemurafenibu miało zarówno mutację *BRAF* V600E oraz V600K, dlatego zostali wykluczeni z obu podgrup;

<sup>5</sup> w grupie DB + TM 1 pacjent został błędnie poddany randomizacji i nie uzyskano dla niego danych wyjściowych w zakresie czterech kategorii (całkowita liczba pacjentów w tych kategoriach wynosiła 210); podobnie w grupie DB jeden pacjent został błędnie poddany randomizacji, nie uzyskano danych na jego temat w zakresie wszystkich kategorii (całkowita liczba pacjentów wynosiła 211);

& pacjenci z mutacją *BRAF* V600E i V600K byli kwalifikowani do podgrupy V600K;

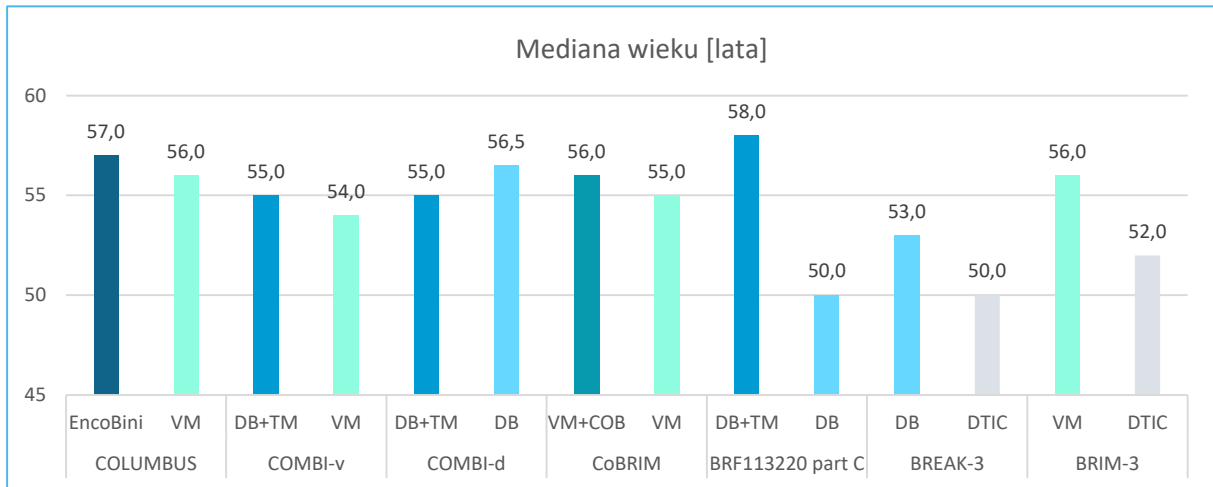
<sup>2</sup> stopień IIIb/IIIc;

<sup>3</sup> liczba chorych w stopniu M0 jest tożsama z liczbą chorych w stopniu IIIc dla badań: *COMBI-v*, *COMBI-d*, *CoBRIM*, *BRIM-3* gdyż włączano do badania jedynie chorych z miejscowo zaawansowanym czerniakiem (IIIc) lub z czerniakiem dającym przerzuty (M1a, M1b, M1c). Do badania *BRF113220 part C* włączano jedynie chorych z chorobą przerzutową, mimo to włączono jedną osobę w stopniu zaawansowania M0 (nie ma pewności, czy w tym wypadku stopień M0 jest tożsamy ze stopniem IIIc). W badaniu *BREAK-3* włączano chorych z nieresekcyjnym czerniakiem w stopniu III lub z czerniakiem dającym przerzuty; natomiast w badaniu *COLUMBUS* włączano chorych w stopniu IIIb/IIIc.

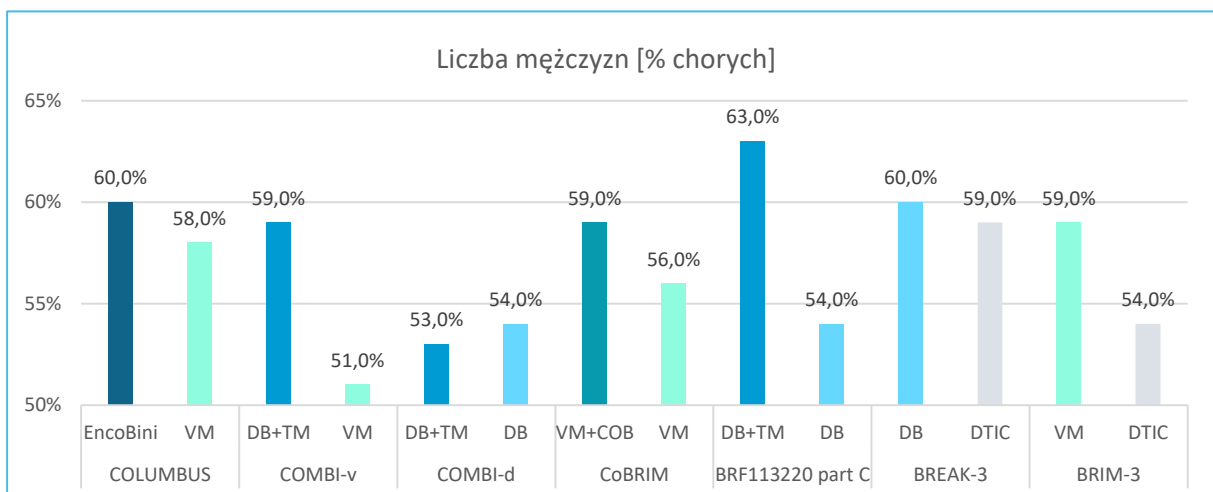
**BRAFTOVI® + MEKTOVI®**  
(enkorafenib + binimetynib)

w leczeniu nieresekcyjnego lub uogólnionego czerniaka  
z obecnością mutacji *BRAF* V600

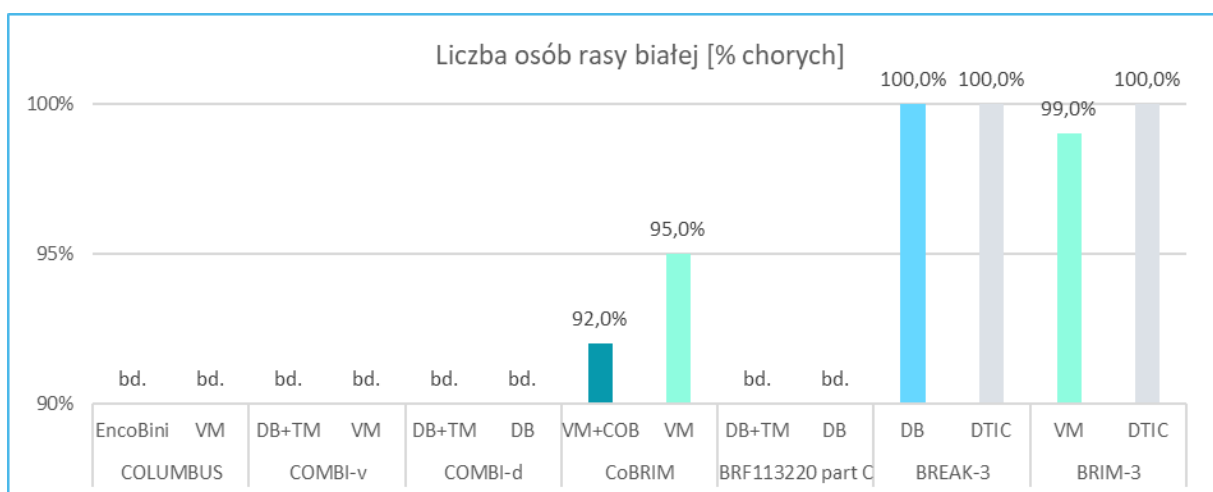
Wykres 6. Mediana wieku pacjentów w badaniach włączonych do porównania pośredniego.



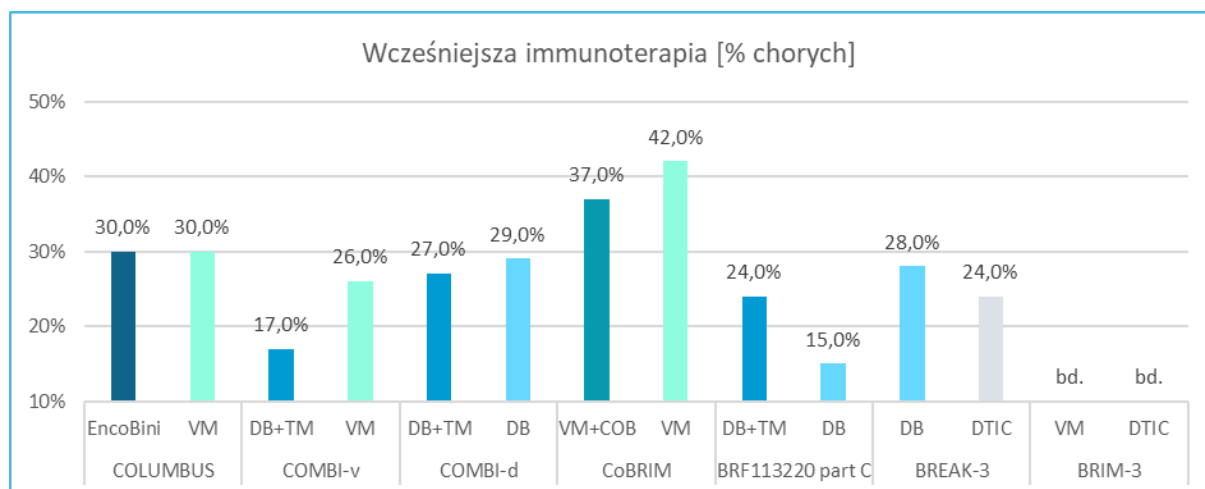
Wykres 7. Odsetek mężczyzn w badaniach włączonych do porównania pośredniego.



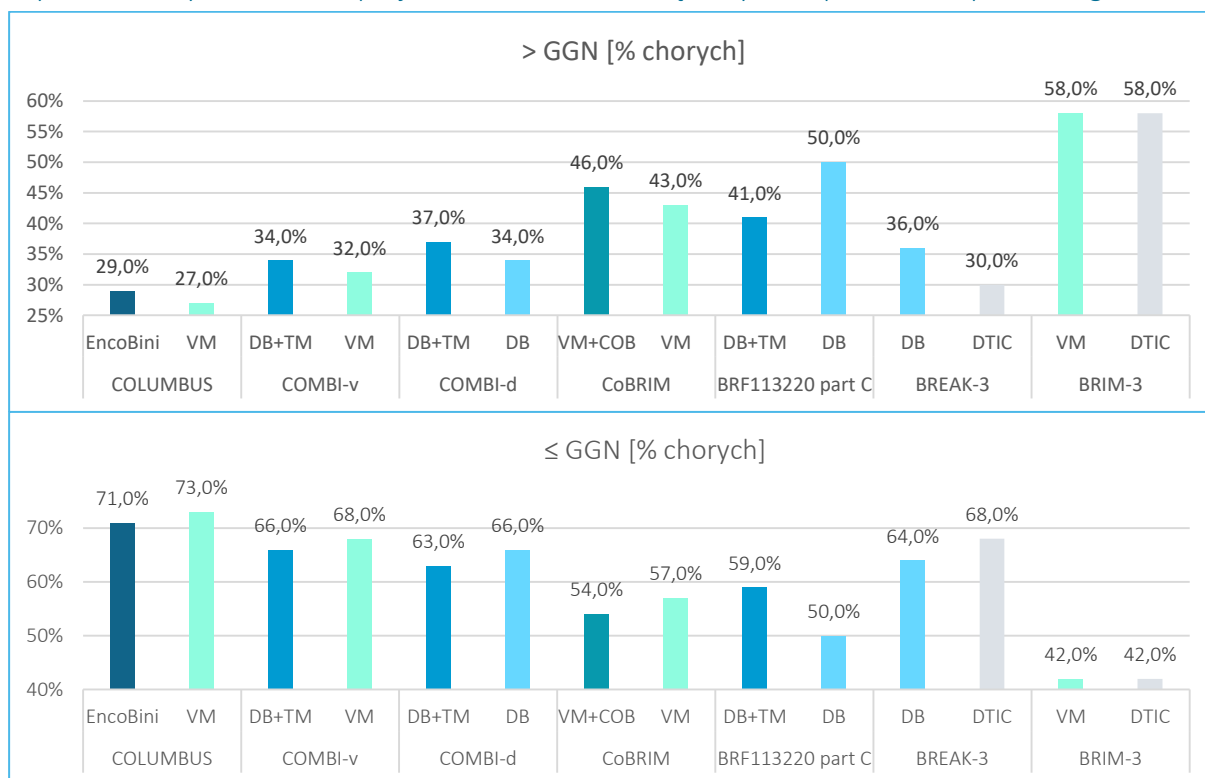
Wykres 8. Odsetek pacjentów rasy białej w badaniach włączonych do porównania pośredniego.



Wykres 9. Odsetek pacjentów otrzymujących wcześniej immunoterapię w badaniach włączonych do porównania pośredniego.



Wykres 10. Aktywność LDH u pacjentów w badaniach włączonych do porównania pośredniego.



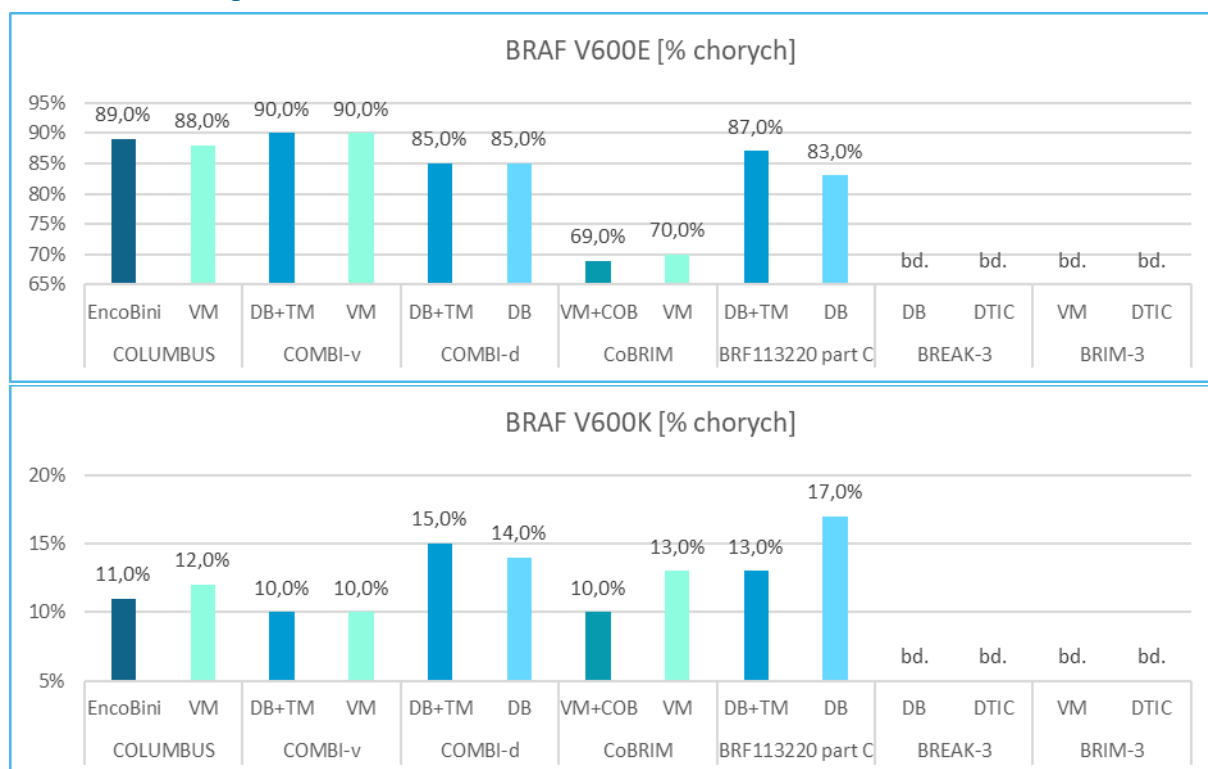
Wykres 11. Stadium zaawansowania klinicznego choroby w badaniach włączonych do porównania pośredniego.



1 dla badania COLUMBUS stadium IIIb/IIIc

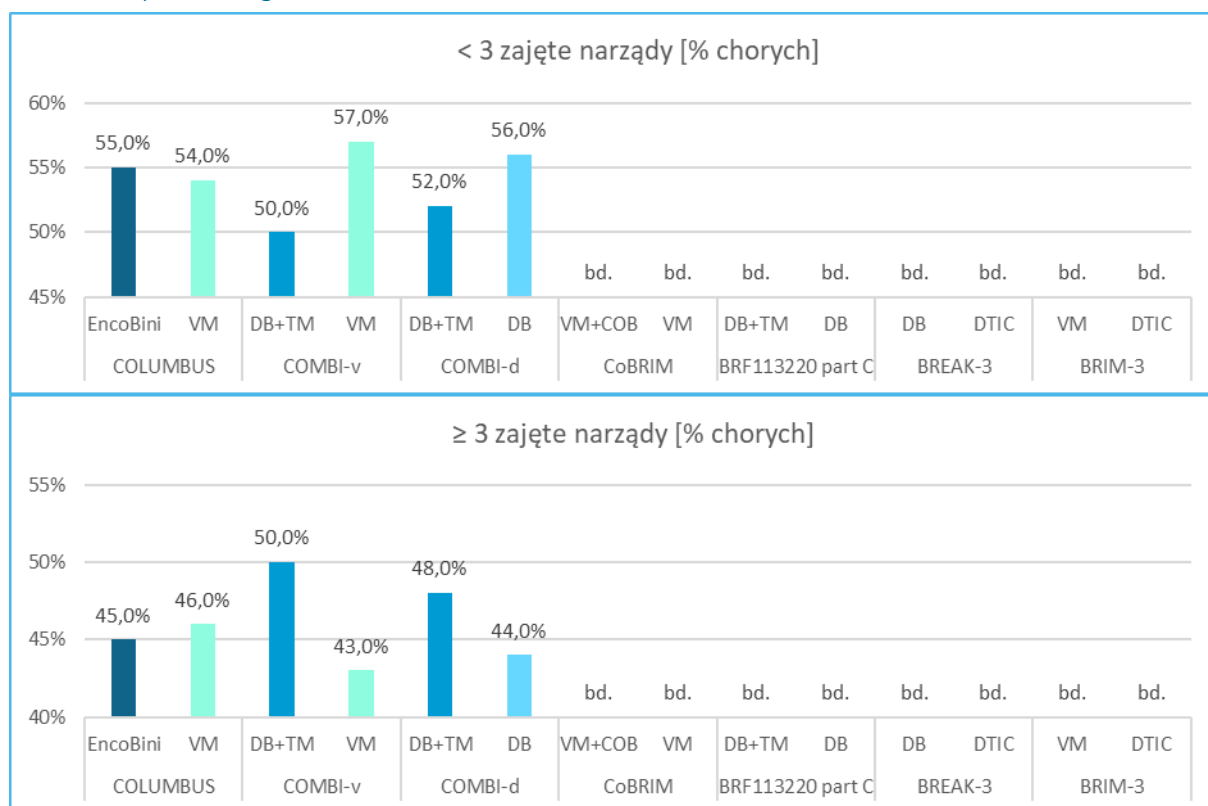
2 w badaniu COLUMBUS IIIb/IIIc. Liczba chorych w stopniu M0 jest tożsama z liczbą chorych w stopniu IIIc dla badań: COMBI-v, COMBI-d, CoBRIM, BREAK-3, BRIM-3 gdyż włączano do badania jedynie chorych z miejscowo zaawansowanym czerniakiem (IIIc) lub z czerniakiem dającym przerzuty (M1a, M1b, M1c). Do badania BRF113220 part C włączano jedynie chorych z chorobą przerzutową, mimo to włączono jedną osobę w stopniu zaawansowania M0 (nie ma pewności, czy w tym przypadku stopień M0 jest tożsamy ze stopniem IIIc).

Wykres 12. Rodzaj mutacji w genie BRAF u pacjentów w badaniach włączonych do porównania pośredniego.

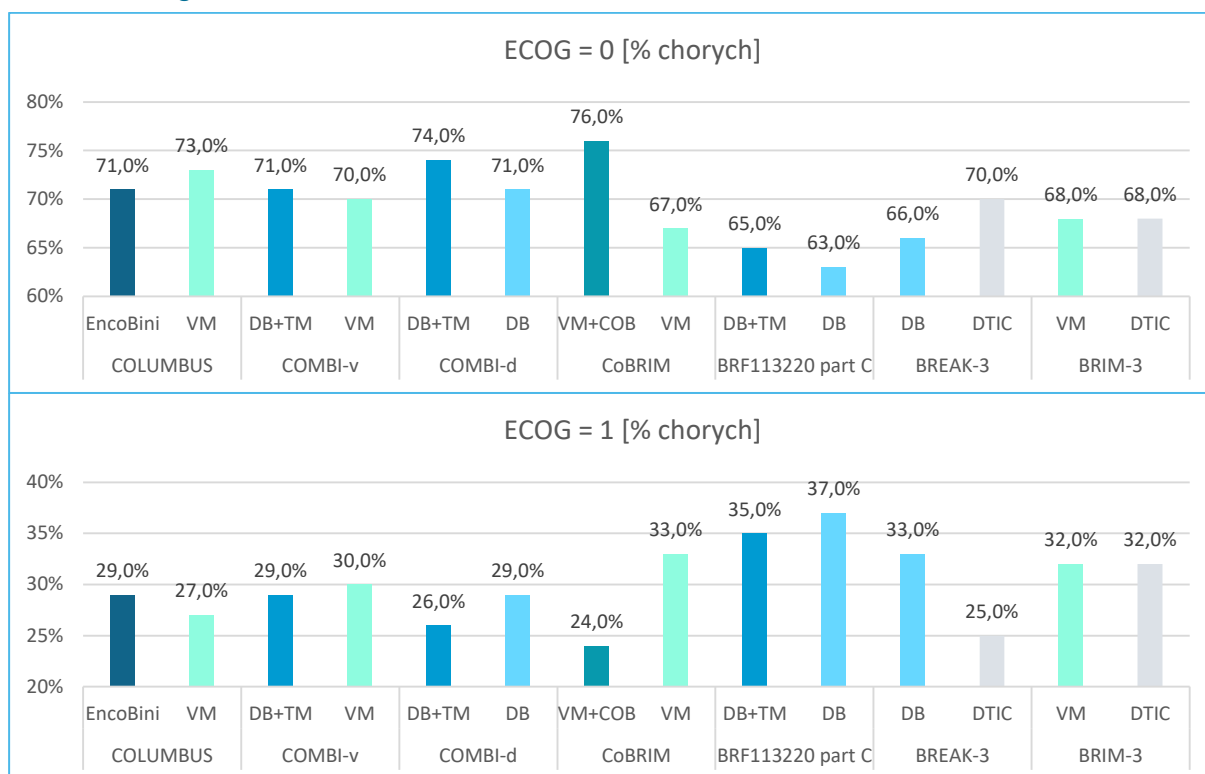


bd.

Wykres 13. Liczba zajętych chorobą narządów u pacjentów w badaniach włączonych do porównania pośredniego.



Wykres 14. Ocena sprawności wg ECOG u pacjentów w badaniach włączonych do porównania pośredniego.



W próbie *BREAK-3* 1 (<1%) chory w grupie dabrafenibu oraz 3 (5%) w grupie dakarbazyny nie mieli określonego statusu ECOG (status niezna-ny).

## 6.4 Opis interwencji

W badaniach włączonych do porównania pośredniego oceniono łącznie 6 interwencji (uwzględniano dawkowanie zgodne z charakterystykami produktu leczniczego), z których utworzono sieć:

1. enkorafenib w dawce 450 mg raz na dzień + binimetynib w dawce 45 mg 2 × dziennie (**EncoBini**): *COLUMBUS*;
2. wemurafenib w dawce 960 mg 2 × dziennie (**VM**): *COLUMBUS*, *COMBI-v*, *BRIM-3* i *CoBRIM* (w ostatnim podawane z PBO);
3. dabrafenib w dawce 150 mg 2 × dziennie + trametynib w dawce 2 mg raz na dzień (**DB + TM**): *COMBI-d*, *COMBI-v* i *BRF113220*;
4. dabrafenib w dawce 150 mg 2 × dziennie (**DB**): *BREAK-3*, *BRF113220* i *COMBI-d* (w ostatnim podawane z PBO);
5. wemurafenib w dawce 960 mg 2 × dziennie + kobimetynib w dawce 60 mg raz na dzień przez 21 dni (po których następowało 7 dni przerwy) (**VM + COB**): *CoBRIM*;
6. dakarbazyna w dawce 1000 mg/m<sup>2</sup> co 3 tygodnie (**DTIC**): *BREAK-3* i *BRIM-3*.

Z wyjątkiem dakarbazyny, podawanej w iniekcjach dożylnych (IV), wszystkie leki były podawane doustnie (PO). Terapię kontynuowano do momentu do wystąpienia progresji choroby lub innych przyczyn uzasadniających wcześniejsze jej zakończenie, np. nieakceptowalnej toksyczności. W części badań chory na podstawie decyzji badacza i sponsora mógł otrzymać dalej terapię, jeśli wiązało się to dla niego z korzyścią kliniczną. We wszystkich próbach stosowano redukcję dawek analizowanych leków, co było spowodowane występowaniem określonych w protokole zdarzeń niepożądanych.

Zmianę przypisanej interwencji na stosowaną w innej grupie badania (*cross-over*) dozwolono w próbach *COLUMBUS*, *COMBI-d*, *COMBI-v*, *BRF113220*, *BREAK-3* i *BRIM-3*. Tylko w próbach *COMBI-d* i *Co-BRIM* interwencje włączone do porównania pośredniego podawano pacjentom w sposób podwójnie zaślepiony, natomiast w 5 pozostałych badaniach (*COLUMBUS*, *COMBI-v*, *BRF113220*, *BREAK-3*, *BRIM-3*) stosowano je jawnie (*open-label*).

W poniższej tabeli scharakteryzowano interwencje wykorzystane w niniejszym porównaniu pośrednim, opisując szczegółowo dawkowanie, drogę i częstość podania, a także modyfikacje oraz leczenie towarzyszące i zabronione w czasie trwania analizowanych w poszczególnych próbach terapiach.



Tabela 51. Charakterystyka interwencji w badaniach RCT włączonych do analizy sieciowej.

Badanie (publikacje)	Interwencja	Kontrola	Uwagi/Informacje dodatkowe
<i>COLUMBUS</i> (Dummer 2018)	<b>EncoBini</b> , enkorafenib doustnie, w dawce 450 mg raz na dzień + binimetynib doustnie, w dawce 45 mg 2 × dziennie	<b>Enco*</b> , enkorafenib doustnie, w dawce 450 mg raz na dzień <b>VM</b> , wemurafenib doustnie, w dawce 960 mg 2 × dziennie	Modyfikacje: <ul style="list-style-type: none"> <li>• enkorafenib: redukcja do 300 mg, 200 mg, 100 mg i 50 mg na dobę; pacjenci nietolerujący 50 mg/d przerywali terapię</li> <li>• binimetynib: redukcja do 30 mg, 15 mg dwa razy na dobę; pacjenci nietolerujący 15 mg dwa razy na dobę przerywali terapię; możliwe było ponowne zwiększenie dawki do 45 mg, jeśli objawy toksyczności odpowiedzialne ze modyfikację leczenia uległy poprawie i utrzymują się na stałym poziomie bez innych towarzyszących toksyczności wynikających z binimetynibu; ponowne zwiększenie dawki nie było możliwe, gdy wyjściowa redukcja dawki wynikała z upośledzonej frakcji wyrzutowej lewej komory lub AEs 4 stopnia</li> <li>• redukcja do 720 mg, 480 mg dwa razy na dobę, dalsza redukcja nie była możliwa</li> </ul> <p>Leczenie kontynuowano do wystąpienia progresji choroby w ocenie centralnej, zgonu, nieakceptowalnych toksyczności lub wycofania zgody na terapię.</p> <p>Podano, że leki współtowarzyszące zażywane przewlekłe mogły być kontynuowane w tej samej dawce i schemacie, jeśli było to wykonalne.</p> <p>Na podstawie dodatkowych materiałów dostarczonych przez Podmiot Odpowiedzialny można wskazać, że <i>cross-over</i> nie był w badaniu planowany, jednak chorym, którzy otrzymywali monoterapię inhibitorem BRAF zaproponowano przejście na terapię skojarzoną po decyzji komisji monitorującej dane po analizie <i>interim</i> w maju 2016 r.</p>
<i>COMBI-d</i> (Long 2014)	<b>DB + TM</b> , dabrafenib doustnie, w dawce 150 mg 2 × dziennie + trametynib doustnie, w dawce 2 mg raz na dzień	<b>DB + PBO</b> , dabrafenib doustnie, w dawce 150 mg 2 × dziennie + placebo	Modyfikacje: <ul style="list-style-type: none"> <li>• w przypadku wystąpienia TRAEs 2 stopnia zalecano modyfikację dawki lub przerwanie podawania trametynibu, w przypadku TRAEs 3 lub 4 stopnia było to wymagane</li> <li>• chorzy mogli kontynuować terapię po stwierdzeniu PD pod warunkiem, że: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ wystąpiła u nich ORR wg RECIST (wersja 1.1) lub choroba stabilna, która w obrazowaniu wykazała redukcję guza trwającą ≥8 tyg. podczas otrzymywania analizowanej terapii</li> <li>○ nie stwierdzono u nich TRAEs 4 stopnia podczas 4 tyg. terapii</li> <li>○ nie odnotowano u nich oznak i objawów klinicznej PD, które spowodowałyby obniżenie punktacji ECOG PS ≥2</li> <li>○ nie występował u nich stan kliniczny wymagający natychmiastowego zabiegu chirurgicznego lub radioterapii</li> <li>○ uzyskali zgodę na kontynuowanie terapii przez sponsora badania</li> <li>○ wyrazili nową zgodę na kontynuowanie badania i wszystkich procedur z nim związanych</li> </ul> </li> </ul> <p><i>Cross-over</i> był dozwolony po końcowej analizie OS, jeśli wykazano w niej istotną statystycznie i klinicznie korzyść na rzecz terapii skojarzonej – wszyscy pacjenci pozostający wtedy na terapii dabrafenibem mogli przejść na leczenie terapią skojarzoną, włącznie z tymi, u których wystąpiła progresja, ale wciąż otrzymywali oni monoterapię.</p> <p>Nie podano informacji na temat leczenia dodatkowego ani zabronionego.</p>
<i>COMBI-v</i> (Robert 2015)	<b>DB + TM</b> , dabrafenib doustnie w dawce 150 mg 2 × dziennie + trametynib doustnie, w dawce 2 mg raz na dzień	<b>VM</b> , wemurafenib doustnie, w dawce 960 mg 2 × dziennie	Modyfikacje: <ul style="list-style-type: none"> <li>• w przypadku zakończenia terapii jednym z leków w ramieniu leczenia skojarzonego, chorzy mogli kontynuować terapię drugim lekiem</li> <li>• chorzy mogli kontynuować terapię po stwierdzeniu PD pod warunkiem, że: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ wystąpiła u nich ORR wg RECIST (wersja 1.1) lub StD, która w obrazowaniu wykazała redukcję guza trwającą ≥8 tyg. podczas otrzymywania analizowanej terapii</li> <li>○ nie stwierdzono u nich TRAEs 4 stopnia podczas 4 tyg. terapii</li> </ul> </li> </ul>

Badanie (publikacje)	Interwencja	Kontrola	Uwagi/Informacje dodatkowe
			<ul style="list-style-type: none"> <li>o nie odnotowano u nich oznak i objawów klinicznej PD, które spowodowałyby obniżenie punktacji ECOG PS <math>\geq 2</math></li> <li>o nie występował u nich stan kliniczny wymagający natychmiastowego zabiegu chirurgicznego lub radioterapii</li> <li>o uzyskali zgodę na kontynuowanie terapii przez sponsora badania</li> <li>o wyrazili nową zgodę na kontynuowanie badania i wszystkich procedur z nim związanych</li> </ul> <p>Cross-over był zabroniony aż do momentu wcześniejszego przerwania badania przez niezależną komisję monitorującą dane i bezpieczeństwo (w związku z korzystnymi wynikami analizy <i>interim</i> [lipiec 2014 r.] – po wydaniu takiej decyzji chorzy z grupy wemurafenibu mogli przejść na leczenie skojarzone, włącznie z tymi, u których wystąpiła progresja, ale wciąż otrzymywali oni monoterapię.</p> <p>Nie podano informacji na temat leczenia dodatkowego ani zabronionego.</p>
<i>CoBRIM</i> (Larkin 2014)	<b>VM + PBO</b> , wemurafenib doustnie, w dawce 960 mg 2 × dziennie + placebo	<b>VM + COB</b> , wemurafenib doustnie, w dawce 960 mg 2 × dziennie + kobimetynib doustnie, w dawce 60 mg raz na dzień przez 21 dni, po których następowo 7 dni przerwy	<p>Leczenie kontynuowano do momentu wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnych zdarzeń niepożądanych lub wycofania zgody przez pacjenta.</p> <p>Dopuszczano modyfikacje dawkowania w celu kontroli AEs. Możliwe były dwie redukcje dawki: dla wemurafenibu do 720 mg 2 × dziennie lub 480 mg 2 × dziennie, a w przypadku kobimetynibu do 40 mg raz na dzień lub 20 mg raz na dzień. Redukcje dawki dla każdego z leków przeprowadzono niezależnie. Nie było możliwe ponowne zwiększenie dawki.</p> <p>Dodatkowe leczenie dozwolone: leki przeciwbólowe podawane zgodnie z lokalnymi wytycznymi, leki przeciwwymiotne i przeciwbiegunkowe, a także hematopoetyczne czynniki wzrostu mogły być podawane dopiero po pierwszej dawce analizowanych leków, jeśli było to konieczne (nie zalecano ich profilaktycznego podania).</p> <p>Leczenie zabronione: wcześniejsza lub jednoczesna terapia stosowana w leczeniu zaawansowanego czerniaka, w tym chemioterapia, radioterapia, immunoterapia, terapia hormonalna, leczenie biologiczne lub leki w trakcie badań (dopuszczono otrzymanie wcześniejszej adjuwantowej immunoterapii), a także radioterapia lub poważna operacja w ciągu 14 dni przed podaniem pierwszej dawki analizowanych leków.</p> <p>Kontynuacja analizowanej terapii po progresji choroby lub <i>cross-over</i> nie był dopuszczony.</p>
<i>BRF113220</i> (Flaherty 2012)	<b>DB + TM</b> , dabrafenib doustnie w dawce 150 mg 2 × dziennie + trametynib doustnie, w dawce 2 mg raz na dzień	<b>DB</b> , dabrafenib doustnie, w dawce 150 mg 2 × dziennie <b>DB + TM*</b> , dabrafenib doustnie w dawce 150 mg 2 × dziennie + trametynib doustnie, w dawce 1 mg raz na dzień	<p>Leczenie kontynuowano do momentu wystąpienia PD, nieakceptowalnych AEs lub wycofania zgody przez pacjenta.</p> <p>W sytuacji wystąpienia istotnych klinicznie AEs (np. ALT <math>&gt;8 \times</math> GGN, ALT <math>&gt;5 \times</math> GGN trwających <math>&gt;2</math> tyg., QTcF <math>&gt;500</math> ms, CPP <math>&gt;55</math> mg<sup>2</sup>/dl<sup>2</sup>, nieprawidłowości w siatkówce i zmiany widzenia) analizowana terapia mogła być wstrzymana, a chory mógł otrzymać leczenie zgodnie ze wskazaniem klinicznym. W przypadku kiedy obserwowane AE ustąpiło lub pozostało w stopniu 1, do 14 dni od jego wstrzymania podanie analizowanej terapii mogło zostać wznowione. Redukcja dawki powinna być rozważona w razie konieczności klinicznej. Jeśli obserwowana toksyczność nie zmniejszyła się przynajmniej do stopnia 1 w czasie <math>&lt;14</math> dni, pacjent był wycofywany z badania (komitet monitorujący badanie mógł wyrazić zgodę na dalsze leczenie, jeśli przynosiło ono korzyść dla pacjenta, ale wymagano <math>\geq 25\%</math> redukcji dawki).</p> <p>Jeśli u chorego dawka dabrafenibu została zredukowana do <math>&lt;50</math> mg 2 × dziennie, musiał on zakończyć terapię.</p> <p>W przypadku stwierdzenia PD w czasie otrzymywania monoterapii dabrafenibem, pacjenci mogli przejść na leczenie skojarzone (z trametynibem w dawce 2 mg raz na dzień). Chorzy ze stwierdzoną radiologicznie PD u których w ocenie badacza mogła wystąpić korzyść kliniczna, mogli kontynuować leczenie.</p>
<i>BREAK-3</i> (Hauschild 2012)	<b>DB</b> , dabrafenib doustnie, w dawce 150 mg 2 × dziennie	<b>DTIC</b> , dakarbazyna dożylnie, w dawce 1000 mg/m <sup>2</sup> co 3 tygodnie	<p>Leczenie kontynuowano do momentu wystąpienia PD, śmierci lub wycofania zgody przez pacjenta.</p> <p>Po potwierdzeniu PD przez niezależną komisję pacjenci z grupy dakarbazyny mogli przejść na leczenie dabrafenibem (nie dotyczyło to pacjentów, którzy</p>

Badanie (publikacje)	Interwencja	Kontrola	Uwagi/Informacje dodatkowe
		dnie	<p>zakończyli całkowicie leczenia dakarbazyną z powodu AEs, wycofania zgody i jakichkolwiek innych przyczyn niż PD). <i>Cross-over</i> został przewidziany w protokole badania.</p> <p>Redukcja dawki obu leków następowała w przypadku wystąpienia AEs <math>\geq 2</math> stopnia. Terapia dabrafenibem była przerywana do momentu ustąpienia AEs lub ich redukcji do stopnia 1. Leczenie wznowiano w dawce poprzedniej w przypadku AEs 2 stopnia, a w przypadku AEs 3 stopnia w dawce zmniejszonej o 1 poziom, chyba, że AE nie zostało uznane przez badacza jako związane z leczeniem. Leczenie dabrafenibem było przerywane w przypadku stwierdzenia TRAEs 4 stopnia. Jeśli w ocenie lekarza AE nie było związane z terapią i nie jest prawdopodobne, by się powtórzyło, dabrafenib podawano ponownie, ale w niższej dawce. W przypadku gorączki <math>\geq 3</math> stopnia lub jakiegokolwiek stopnia, ale z objawami w postaci dreszczy, odwodnienia, niedociśnienia, zawrotów głowy czy osłabienia, terapia dabrafenibem była przerywana do momentu spadku gorączki <math>&lt; 38^{\circ}\text{C}</math> i ustąpienia pozostałych objawów – terapię wznowiano w dawce niższej o 1 poziom. W przypadku gorączki w <math>\leq 2</math> stopniu leczenie przerywano do momentu spadku gorączki <math>&lt; 38^{\circ}\text{C}</math> – terapię wznowiano w tej samej dawce. Dla AEs związanych z dakarbazyną w 3 lub 4 stopnia leczenie przerywano do momentu redukcji ciężkości AEs do stopnia <math>\leq 1</math> – terapia była wznowiana z 20% redukcją dawki. Leczenie dakarbazyną było przerywane całkowicie, jeśli ciężkość AEs nie uległa redukcji do stopnia <math>\leq 2</math> w ciągu 4 tyg. lub jeśli hematologiczne AEs stopnia 4 wystąpiły ponownie po redukcji dawki.</p>
BRIM-3 (Chapman 2011)	VM, wemurafenib doustnie, w dawce 960 mg 2 x dziennie	DTIC, dakarbazyna dożylnie, w dawce 1000 mg/m <sup>2</sup> co 3 tygodnie	<p>Leczenie przerywano w momencie stwierdzenia progresji choroby, chyba, że jego kontynuacja byłaby z korzyścią dla pacjenta w ocenie badaczy i sponсора, a także przewlekłych AEs w 3 lub 4 stopniu, utrzymujących się pomimo redukcji dawek i wycofania zgody przez pacjenta.</p> <p>Redukcja dawki wemurafenibu i dakarbazyny następowała w przypadku nieakceptowalnych AEs w stopniu <math>\geq 2</math>. Stwierdzenie raka płaskonabłonkowego skóry nie wymagało redukcji dawki.</p> <p>Podawanie wemurafenibu było przerywane do czasu redukcji AEs do stopnia <math>\leq 1</math> i była wznowiana w dawce 720 mg 2 x dziennie (480 mg 2 x dziennie w przypadku AEs w 4 stopniu), z możliwością redukcji do 480 mg w przypadku wystąpienia kolejnych AEs. Leczenie było całkowicie kończone jeśli AEs nie uległy redukcji do <math>\leq 1</math> stopnia albo wystąpiły ponownie przy stosowaniu dawki 480 mg 2 x dziennie.</p> <p>Podawanie dakarbazyny było przerywane w sytuacji wystąpienia AEs 3 lub 4 stopnia i mogło być wznowione po ich złagodzeniu w ciągu tygodnia do stopnia 1 (w maksymalnej dawce) lub do stopnia 2 (w dawce zredukowanej o 25%) lub w dawce zredukowanej o 25% dla neutropenii lub gorączki neutropenicznej, występujących w stopniu 4. W razie konieczności dopuszczano drugą redukcję dawki.</p> <p>Leki przeciwwymiotne i stymulujące kolonie granulocytów podawano zgodnie z lokalnymi rekomendacjami.</p> <p>W protokole badania określono, że w przypadku rekomendacji komisji monitorującej dane bezpieczeństwa po analizie <i>interim</i>, chory z grupy DTIC mógł przejść na leczenie VM (<i>cross-over</i>).</p> <p>Lekami zabronionymi w próbie były: inne terapie przeciwnowotworowe lub radioterapia (z wyjątkiem radioterapii z powodu paliatywnego bólu kości spowodowanego wcześniejszymi przerzutami do kości, które nie były przyjęte za zmiany oceniane za pomocą RECIST).</p>

\* grupa nie opisywana w niniejszym rozdziale (dodatkowo w przypadku trametynybu dawka 1 mg raz na dzień jest niezalecana przez charakterystykę tego produktu leczniczego).

Dodatkowo w kolejnej tabeli zestawiono informacje na temat okresu obserwacji oraz związanego z nim czasu ekspozycji na lek z badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim. Odnotowano, że dla poszczególnych ramion interwencji powtarzających się różnych w badaniach mediana czasu ekspozycji na lek była podobna.

**BRAFTOVI® + MEKTOVI®**  
(enkorafenib + binimetynib)

w leczeniu nieresekcyjnego lub uogólnionego czerniaka z obecnością mutacji BRAF V600

Tabela 52. Okres obserwacji i ekspozycji na leczenie w badaniach RCT włączonych do analizy sieciowej.

Badanie (publikacje)	Mediana okresu obserwacji (jak najnowsza data odcięcia danych, dla której odnaleziono dane o ekspozycji na lek)	Mediana czasu ekspozycji na lek
<i>COLUMBUS (Dummer 2018a)</i>	36,8 (zakres: 35,9-37,5) mies.	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ EncoBini: 11,8 (IQR: 6,2; 32,0) mies.*</li> <li>▪ VM: 6,0 (IQR: 3,5; 11,1) mies.*</li> </ul>
<i>COMBI-d (Long 2017)</i>	20 mies. dla DB + TM i 16 mies. dla D (15 luty 2016 r.)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ DB + TM: 11,8 (zakres: 0,4-43,7) mies.</li> <li>▪ DB: 8,3 (zakres: 0,1-45,3) mies.</li> </ul>
<i>COMBI-v (Robert 2016b)</i>	23 mies. dla DB + TM (czerwiec 2016 r.)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ DB + TM: 12,2 (zakres: 0,1-47,3) mies.</li> <li>▪ VM: 6,7 (zakres: 0,1-42,4) mies.</li> </ul>
<i>CoBRIM (Ascierto 2016)</i>	ogółem 14,2 (IQR: 8,5; 17,3) mies. (16 stycznia 2015 r.)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ VM + COB: odpowiednio dla poszczególnych leków 9,2 (95% CI: 8,4; 11,0) mies. i 9,0 (95% CI: 8,1; 10,2) mies.</li> <li>▪ VM: 5,8 (95% CI: 5,5; 7,4) mies.</li> </ul>
<i>BRF113220 (Long 2018)</i>	dla pacjentów pozostających przy życiu w momencie odcięcia danych 66,5 mies. (13 października 2016 r.)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ DB + TM: 10,9 (zakres: 1,9-68,7) mies.</li> <li>▪ DB: 6,1 (zakres: 1,8-64,5) mies.</li> </ul>
<i>BREAK-3 (Hauschild 2012)</i>	mediana czasu w badaniu ( <i>on study</i> ) wyniosła 4,9 (zakres: 0-9,9) mies. (19 grudnia 2011 r.)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bd.</li> </ul>
<i>BRIM-3 (Chapman 2017)</i>	13,4 (zakres: 0,4-59,6) mies. dla VM i 9,2 (zakres: 0-56,2) mies. dla DTIC (14 sierpnia 2015 r.)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ VM bez <i>cross-over</i>: 6,6 (zakres: 0-57,1) mies.</li> <li>▪ VM po <i>cross-over</i>: 6,6 (zakres: 0,7-47,3) mies.</li> <li>▪ DTIC: bd.</li> </ul>

## 6.5 Zgodność populacji badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim z kryteriami obowiązujących i wnioskowanych programów lekowych

W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie populacji włączonej do badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim z kryteriami obowiązujących i wnioskowanych programów lekowych w ramach terapii czerniaka (kryteria przedstawiono zbiorczo dla wszystkich programów, zaznaczając niewielkie różnice między nimi).

Uwzględnione w porównaniu pośrednim próby były w większości zgodne z kryteriami włączenia do obowiązujących i wnioskowanych programów lekowych w ramach terapii czerniaka. W próbach uwzględniono dorosłych pacjentów z rozpoznaniem nieresekcyjnym (przeważnie stadium IIIC) lub uogólnionym (stadium IV) czerniakiem. Podobnie jak w programach konieczne było potwierdzenie mutacji *BRAF*<sup>V600</sup> oraz występowanie co najmniej jednej zmiany mierzalnej według kryteriów RECIST, a także odpowiednia sprawność chorych, tzn. w stopniu 0-1 wg WHO (jedyną różnicę w tym względzie odnotowano w badaniu *BRF123220 part C*, gdzie dopuszczono możliwość udziału pacjentów z punktacją  $\leq 2$  za zgodą komisji nadzorującej badanie – jednak żaden z takich pacjentów nie został w próbie osta-

tecznie uwzględniony). Ogólnie w badaniach przerzuty do mózgu były kryterium wykluczającym, ale bezobjawowe oraz te odpowiednio wcześniej leczone i stabilne pod kątem oceny zmian w danym okresie czasu, nie dyskwalifikowały pacjentów z udziału w próbach. W opisywanych badaniach wymagano prawidłowych wyników parametrów laboratoryjnych, braku współistniejących schorzeń uniemożliwiających stosowanie analizowanego leczenia, braku innych nowotworów złośliwych (poza kilkoma różnymi w zależności od badań, które nie stanowiły kryterium wykluczenia, w tym nowotworami skóry), stosowania odpowiednich metod antykoncepcji, a także braku istotnych obciążeń kardiologicznych. Wskazano również na konieczność upłynięcia odpowiedniego czasu od dużych operacji czy radioterapii przed włączeniem (czas, który zdefiniowano w badaniu był równy lub większy od tego, zakładanego w programach [ $> 2$  tyg.] i wynosił  $\geq 2-4$  tyg.). W prawie wszystkich badaniach (z wyjątkiem *BRIM-3*) kryterium wykluczenia stanowił brak wcześniejszego leczenia inhibitorami BRAF i MEK oraz istotne schorzenia okulistyczne. Tylko w badaniach *BREAK-3* i *BRF123220 part C* jako kryterium wykluczające wymieniono aktualną terapię przeciwnowotworową (w tym chemioterapia, radioterapia, immunoterapia, leczenie biologiczne czy leczenie operacyjne). W próbach *COMBI-v* i *COMBI-d* wcześniejsze leczenie systemowe stanowiło kryterium wykluczenia (w tym immunoterapia, ale terapia systemowa stosowana w ramach leczenia adjuwantowego była dozwolona), natomiast w próbie *COLUMBUS* zaznaczono, że dopuszczono pacjentów z progresją choroby w trakcie lub po zakończeniu pierwszej linii immunoterapii, a w badaniach *CoBRIM* i *BRIM-3* dopuszczono chorych leczonych wcześniej immunoterapią w ramach terapii adjuwantowej. Ogółem odsetek pacjentów otrzymujących wcześniejszą immunoterapię (w większości adjuwantową) mieścił się w zależności od grupy w zakresie 15-30%.

Tabela 53 Zestawienie kryteriów selekcji osób włączonych do badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim z kryteriami włączenia i wykluczenia obowiązujących i proponowanych programów lekowych dotyczących czerniaka.

Kryteria włączenia do programów lekowych	Badania						
	<i>COLUMBUS</i>	<i>COMBI-d</i>	<i>COMBI-v</i>	<i>CoBRIM</i>	<i>BRF123220 part C</i>	<i>BREAK-3</i>	<i>BRIM-3</i>
Rozpoznanie nieresekcyjnego (stopień IIIC) lub uogólnionego (stopień IV) czerniaka	+	+	+	+	+	+	+
Potwierdzenie mutacji $BRAF^{V600}$ w komórkach nowotworowych za pomocą zwalidowanego testu	+	+	+	+	+	+	+
Zmiany nowotworowe umożliwiające ocenę odpowiedzi na leczenie według kryteriów RECIST	+	+	+	+	+	+	+
Wiek $\geq 18$ lat	+	+	+	+	+	+	+
Sprawność w stopniu 0-1wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG	+	+	+	+	+	+	+
Jeżeli rozpoznano świeże przerzuty do OUN warunkiem włączenia do programu jest ich bezobjawowość. U chorych wcześniej leczonych z powodu zajęcia OUN, brak objawów spowodowanych przerzutami do OUN oraz przerzuty do OUN stabilne przez $\geq 1$ miesiąc po leczeniu chirurgicznym lub po radioterapii stereotaktycznej (w przypadku programu lekowego dotyczącego wemurafenibu + kobimetynibu wymieniono stan	+	+	+	+	+	+	+

**BRAFTOVI® + MEKTOVI®**  
(enkorafenib + binimetynib)

w leczeniu nieresekcyjnego lub uogólnionego czerniaka z obecnością mutacji BRAF V600

Kryteria włączenia do programów lekowych	Badania						
	<i>COLUMBUS</i>	<i>COMBI-d</i>	<i>COMBI-v</i>	<i>CoBRIM</i>	<i>BRF123220 part C</i>	<i>BREAK-3</i>	<i>BRIM-3</i>
bezbolawowy po przebytych leczeniu chirurgicznym lub radioterapii przerzutów w mózgu)							
Wyniki badania morfologii oraz badań biochemicznych krwi umożliwiające leczenie zgodnie z Charakterystykami Produktów Leczniczych dabrafenib i trametynib, w tym m.in. Liczba białych krwinek $\geq 2000/\mu\text{l}$ , liczba granulocytów obojętnochłonnych $\geq 1500/\mu\text{l}$ lub liczba płytek $\geq 100 \times 10^3/\mu\text{l}$	+	+	+	+	+	+	+
Brak współistniejących schorzeń uniemożliwiających leczenie	+	+	+	+	+	+	+
Wykluczone stosowanie jednoczesnej chemioterapii (w przypadku programu dotyczącego dabrafenibu i trametynib oraz wnioskowanego)	-	-	-	-	+	+	-
Wykluczenie współistniejącego innego nowotworu złośliwego z wyjątkiem nowotworów złośliwych skóry	+	+	+	+	+	+	+
Wykluczenie ciąży lub karmienia piersią u pacjentek	+	+	+	+	+	+	+
Brak wcześniejszego leczenia inhibitorem BRAF (w przypadku programu lekowego dotyczącego wemurafenibu + kobimetynibu)	+	+	+	+	+	+	-
	BRAF i MEK	BRAF i MEK	BRAF i MEK	RAF i MEK	BRAF i MEK	BRAF i MEK (leczenie czerniaka dającego przerzuty)	
Wykluczenie istotnych schorzeń okulistycznych w wywiadzie: centralnej surowiczej choroidoretinopatii, zamknięcia żyły siatkówki lub wysiękowego zwyrodnienia plamki żółtej, niekontrolowanej	+	+	+	+	+	+	-
	w tym: czerniak błony naczyniowej oka i czerniak błony śluzowej, a także zamknięcie żyły siatkówki lub	w tym: czerniak błony naczyniowej oka i czerniak błony śluzowej, a także zamknięcie żyły siatkówki lub	w tym: czerniak błony naczyniowej oka i czerniak błony śluzowej, a także zamknięcie żyły siatkówki lub	w tym: jaskra, a także zauważalna patologia siatkówki mogąca być czynnikiem ryzyka dla zamknięcia żyły siatk-	w tym: czynniki ryzyka dla zamknięcia żyły siatkówki (niekontrolowane nadciśnienie, niekontrolowana	w tym: czerniak błony naczyniowej oka i czerniak błony śluzowej	

**BRAFTOVI® + MEKTOVI®**  
(enkorafenib + binimetynib)

w leczeniu nieresekcyjnego lub uogólnionego czerniaka z obecnością mutacji BRAF V600

Kryteria włączenia do programów lekowych	Badania						
	<i>COLUMBUS</i>	<i>COMBI-d</i>	<i>COMBI-v</i>	<i>CoBRIM</i>	<i>BRF123220 part C</i>	<i>BREAK-3</i>	<i>BRIM-3</i>
jaskry ((w przypadku programu lekowego dotyczącego wemurafenibu + kobimetynibu)	ryzyko jego wystąpienia (np. niekontrolowana zaćma czy nadciśnienie wewnątrzgałkowe w wywiadzie)	centralna retinopatia surowicza lub ryzyko ich wystąpienia lub zauważalna patologia siatkówki	centralna retinopatia surowicza lub ryzyko ich wystąpienia lub zauważalna patologia siatkówki	kiłki, centralnej retinopatii surowicznej, neurosensorycznego odwarstwienia siatkówki czy zwyrodnienia plamki	cukrzyca i hiperlipidemia czy koagulopatia), wywiad lub dowody świadczące o niedrożności żyły środkowej siatkówki, centralnej retinopatii surowicznej bądź jaskry lub zauważalna patologia siatkówki mogący stanowić czynnik ryzyka dwóch pierwszych		
Brak istotnych obciążeń kardiologicznych, w tym niestabilnej choroby wieńcowej czy frakcja wyrzutowa lewej komory $\geq 50\%$ czy wielkość odstępu qtc w badaniu EKG $< 500$ ms	+	+	+	+	+	+	+
Rozpoczęcie leczenia w programie jest możliwe w czasie $> 14$ dni po paliatywnej radioterapii lub dużym zabiegu chirurgicznym (w przypadku programu lekowego dotyczącego wemurafenibu + kobimetynibu)	+	+	+	+	+	+	+
	$\geq 3$ tyg.	$\geq 3$ tyg.	$\geq 3$ tyg.	$\geq 2$ tyg.	$\geq 4$ tyg.	$\geq 4$ tyg.	$\geq 2$ tyg.



## 6.6 Wyniki porównania pośredniego

### 6.6.1 Przeżycie całkowite

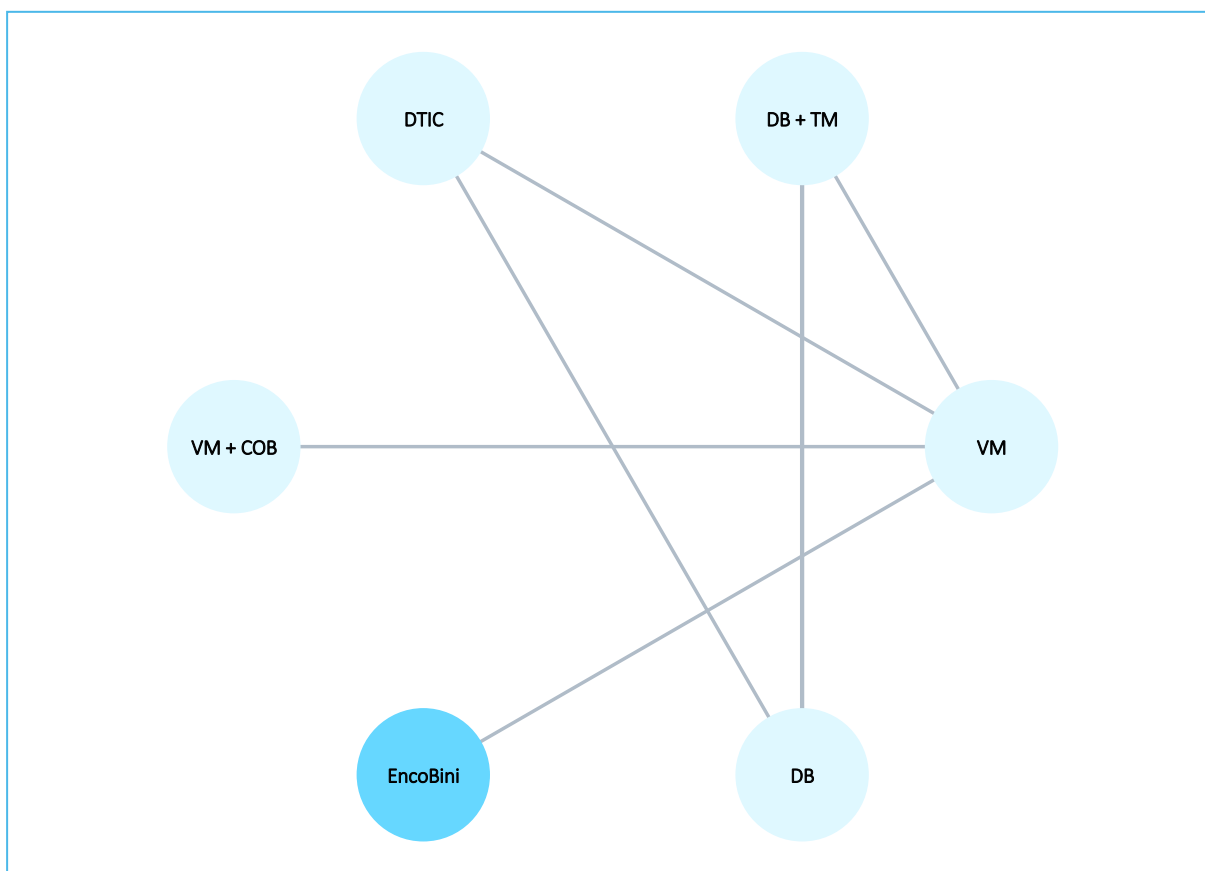
Dane liczbowe wykorzystane w porównaniu pośrednim zestawiono w tabeli poniżej, przedstawiając źródło informacji, wartości HR dla danego porównania, oraz obliczone wartości logarytmu HR i błędu standardowego, wprowadzane bezpośrednio do modelu obliczeń. Na wykresie poniżej tabeli przedstawiono sieć zależności którą tworzyły badania uwzględnione w porównaniu pośrednim.

Tabela 54. Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny przeżycia całkowitego.

Badanie	Porównanie	HR	LCI	UCI	lnHR*	se lnHR*
<i>CoBRIM</i> (Ascierto 2016)	VM + COB vs VM	0,70	0,55	0,90	-0,357	0,126
<i>BREAK-3</i> (Hauschild 2014)	DB vs DTIC	0,76	0,48	1,21	-0,274	0,236
<i>COMBI-v</i> (Robert 2016a)	DB + TM vs VM	0,68	0,56	0,83	-0,386	0,100
<i>BRIM-3</i> (Chapman 2017)	VM vs DTIC	0,81	0,70	1,00	-0,211	0,091
<i>COMBI-d</i> (Long 2017)	DB + TM vs DB	0,75	0,58	0,96	-0,288	0,129
<i>BRF113220, Part-C</i> (Long 2018)	DB + TM vs DB	0,76	0,49	1,18	-0,274	0,224
<i>COLUMBUS</i> (Dummer 2018a)	EncoBini vs VM	0,61	0,47	0,79	-0,494	0,132

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Wykres 15. Sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w badaniach wykorzystanych w ocenie przeżycia całkowitego.



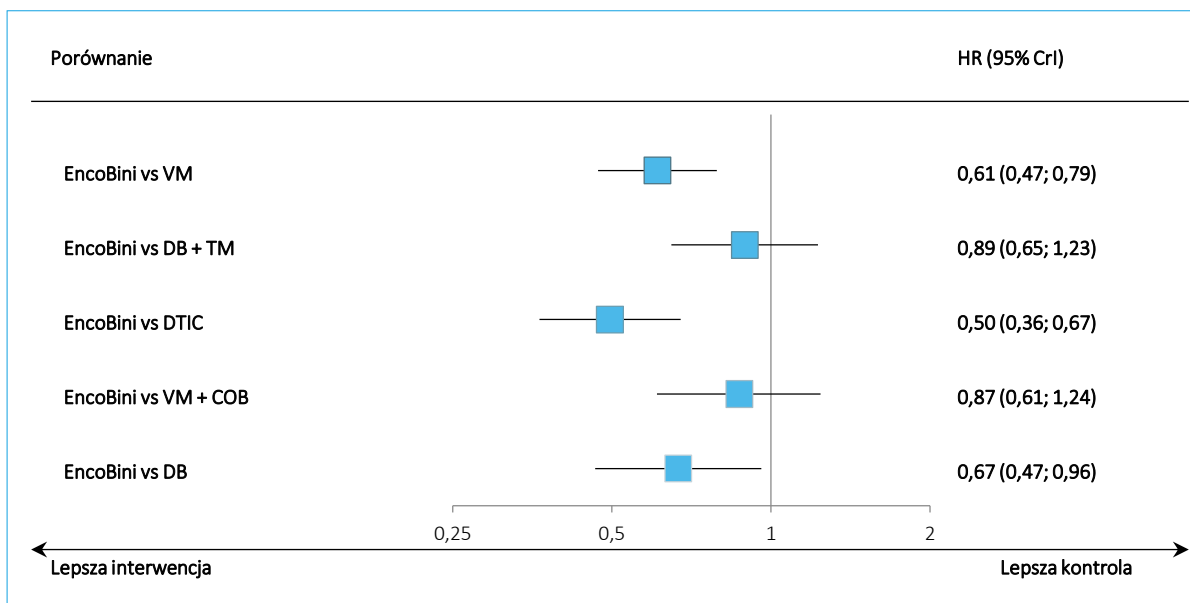
W tabeli poniżej podsumowano wyniki uzyskane w porównaniu pośrednim. Model efektów stałych (*fixed*) lepiej dopasowywał obserwowane dane (mniejsza wartość wskaźnika DIC), dlatego jego wyniki zostały opisane i przedstawione dodatkowo na wykresie poniżej. W modelu efektów losowych wyniki nie osiągnęły progu istotności statystycznej.

Tabela 55. Wyniki porównania pośredniego, ocena przeżycia całkowitego.

Porównanie	Średnia HR (95% CrI)	
	Model fixed DIC = -4,721	Model random DIC = -2,687
EncoBini vs VM	<b>0,61 (0,47; 0,79)</b>	0,61 (0,17; 2,14)
EncoBini vs DB + TM	0,89 (0,65; 1,23)	0,89 (0,16; 4,72)
EncoBini vs DTIC	<b>0,50 (0,36; 0,67)</b>	0,49 (0,09; 2,56)
EncoBini vs VM + COB	0,87 (0,61; 1,24)	0,87 (0,15; 5,35)
EncoBini vs DB	<b>0,67 (0,47; 0,96)</b>	0,66 (0,11; 3,79)

Ogółem, HR dla przeżycia całkowitego dla porównania EncoBini z każdym z wybranych komparatorów wskazywał liczbowo na mniejsze ryzyko zgonu u chorych leczonych EncoBini, przy czym istotne wyniki odnotowano dla porównania z wemurafenibem: HR = 0,61 (95% CrI: 0,47; 0,79) oraz z dabrafenibem: 0,67 (95% CrI:0,47; 0,96). Wyniki porównania z ukierunkowanymi molekularnie terapiami nie osiągnęły znaczenia statystycznego.

Wykres 16. Podsumowanie wyników porównania pośredniego – analiza przeżycia całkowitego.



### 6.6.1.1 Analiza w podgrupie chorych bez podwyższonej wyjściowo aktywności LDH

Dane odnośnie wyników oceny przeżycia całkowitego w podgrupie chorych z prawidłową aktywnością LDH pochodziły z 5 badań – wartości wykorzystane w analizie podsumowano w tabeli poniżej.

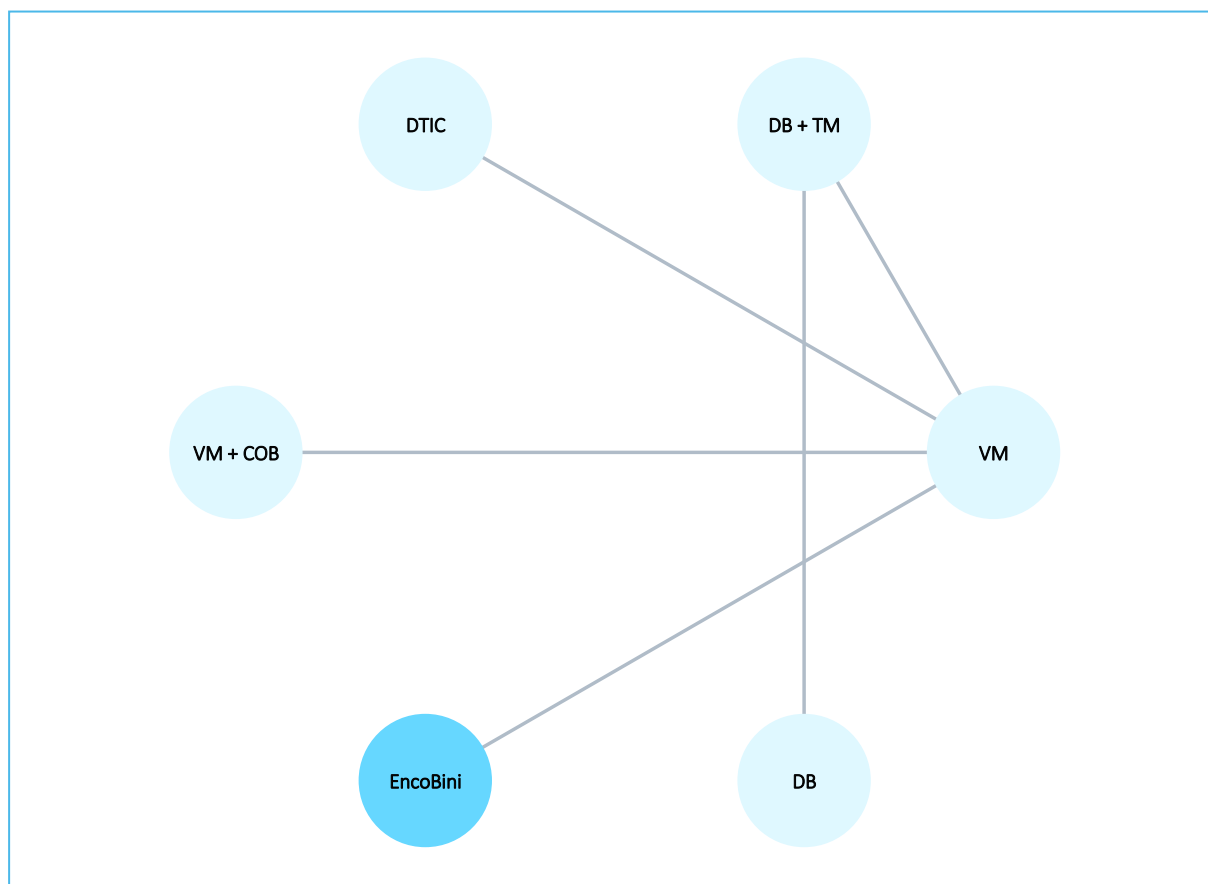
Tabela 56. Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny przeżycia całkowitego, podgrupa chorych bez podwyższonej wyjściowo aktywności LDH.

Badanie	Porównanie	HR	LCI	UCI	lnHR*	se lnHR*
<i>CoBRIM</i> (Ascierto 2016)	VM + COB vs VM	0,59	0,40	0,87	-0,528	0,198
<i>COMBI-v</i> (Robert 2016b)	DB + TM vs VM	0,61	0,47	0,79	-0,494	0,132
<i>BRIM-3</i> (Chapman 2017)	VM vs DTIC	0,88	0,70	1,11	-0,128	0,118
<i>COMBI-d</i> (Long 2017)	DB + TM vs DB	0,74	0,53	1,03	-0,301	0,169

Badanie	Porównanie	HR	LCI	UCI	lnHR*	se lnHR*
<i>COLUMBUS</i> (Dummer 2018a)	EncoBini vs VM	0,51	0,36	0,71	-0,673	0,173

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Wykres 17. Sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w badaniach wykorzystanych w ocenie przeżycia całkowitego, analiza w podgrupie chorych bez podwyższonej wyjściowo aktywności LDH.



Uzyskane wyniki przedstawiono w tabeli poniżej. Podobnie jak w analizie głównej przeżycia całkowitego, za lepiej dopasowany uznano model efektów stałych. W modelu efektów losowych nie odnotowano znamienych statystycznie wyników w żadnym z wykonanych porównań.

Tabela 57. Wyniki porównania pośredniego – analiza przeżycia całkowitego, podgrupa chorych bez podwyższonej wyjściowo aktywności LDH.

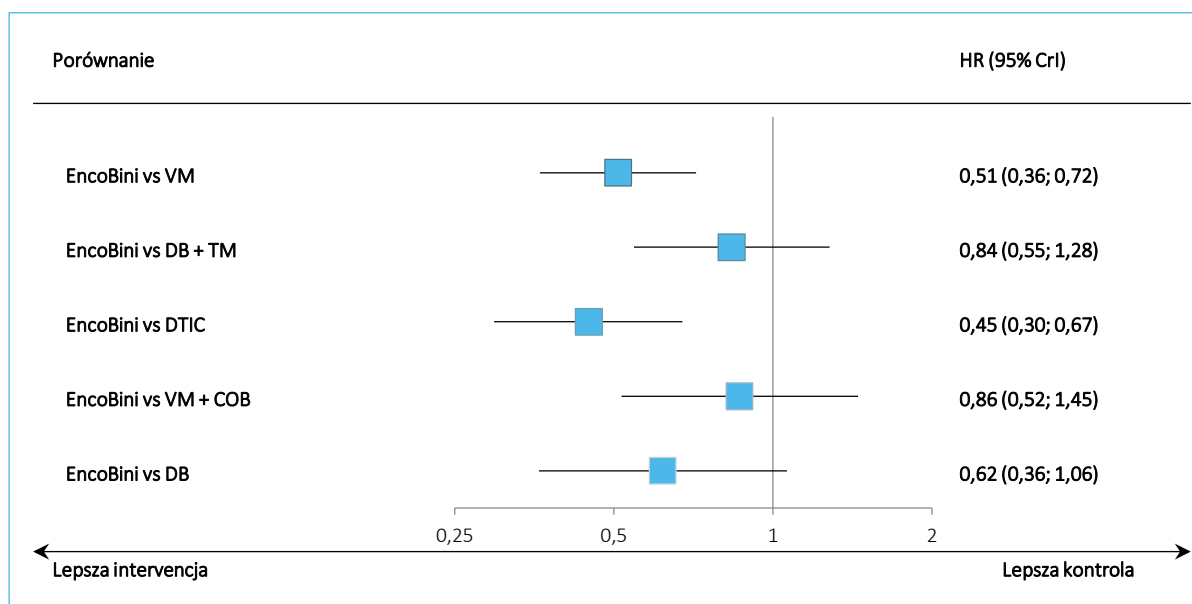
Porównanie	Średnia HR (95% CrI)	
	<u>Model fixed</u> DIC = 0,529	Model random DIC = 0,589
EncoBini vs VM	<b>0,51 (0,36; 0,72)</b>	0,51 (0,00; 287,15)
EncoBini vs DB + TM	0,84 (0,55; 1,28)	0,84 (0,00; 5 878,17)

Porównanie	Średnia HR (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 0,529	Model random DIC = 0,589
EncoBini vs DTIC	<b>0,45 (0,30; 0,67)</b>	0,45 (0,00; 3 526,28)
EncoBini vs VM + COB	0,86 (0,52; 1,45)	0,86 (0,00; 6 222,95)
EncoBini vs DB	0,62 (0,36; 1,06)	0,62 (0,00; 35 954,16)

W ramach modelu efektów stałych, istotne różnice w ryzyku zgonu między analizowanymi grupami odnotowano dla porównania EncoBini wemurafenibem: HR = 0,51 (95% CrI: 0,36; 0,72). Wyniki dla pozostałych komparatorów uwzględnianych w ocenie były spójne pod względem kierunku i wielkości efektu do analizy głównej, ale nie osiągnęły znaczenia statystycznego.

Uzyskane wyniki dla modelu *fixed* przedstawiono dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 18. Podsumowanie wyników porównania pośredniego – analiza przeżycia całkowitego, podgrupa chorych bez podwyższonej wyjściowo aktywności LDH.



### 6.6.1.2 Analiza w podgrupie chorych z podwyższoną aktywnością LDH

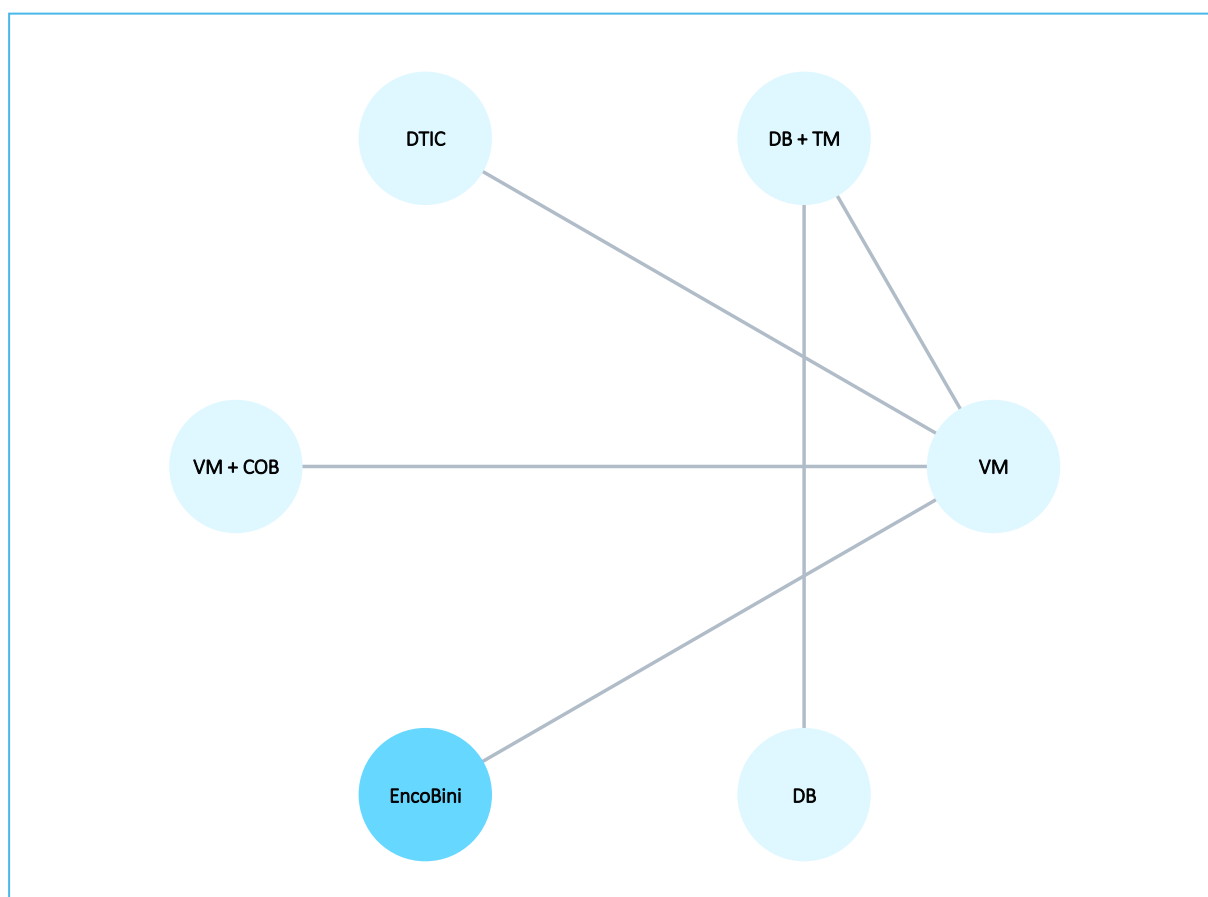
Analizę OS w podgrupie chorych z podwyższoną aktywnością LDH wykonano na podstawie tych samych 5 badań, co w analizie w podgrupie chorych z prawidłową aktywnością LDH – uzyskane wartości w każdym z badań podsumowano w tabeli poniżej, natomiast zależność między poszczególnymi interwencjami zobrazowano na wykresie pod tabelą.

Tabela 58. Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny przeżycia całkowitego, podgrupa chorych z podwyższoną aktywnością LDH .

Badanie	Porównanie	HR	LCI	UCI	lnHR*	se lnHR*
<i>CoBRIM</i> (Ascierto 2016)	VM + COB vs VM	0,77	0,56	1,07	-0,261	0,165
<i>COMBI-v</i> (Robert 2016b)	DB + TM vs VM	0,79	0,59	1,07	-0,236	0,152
<i>BRIM-3</i> (Chapman 2017)	VM vs DTIC	0,66	0,52	0,85	-0,416	0,125
<i>COMBI-d</i> (Long 2017)	DB + TM vs DB	0,61	0,41	0,89	-0,494	0,198
<i>COLUMBUS</i> (Dummer 2018a)	EncoBini vs VM	0,95	0,63	1,43	-0,051	0,209

\* obliczone na podstawie dostępnych danych.

Wykres 19. Sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w badaniach wykorzystanych w ocenie przeżycia całkowitego, analiza w podgrupie chorych z podwyższoną aktywnością LDH .



Poniżej przedstawiono wyniki obliczeń przeprowadzonych w ramach porównania pośredniego. Za lepiej dopasowujący analizowane dane uznano model efektów stałych, gdyż wskaźnik DIC dla tego

modelu był zbliżony do tego w modelu efektów losowych. Niemniej jednak, w obu modelach nie stwierdzono znamienych statystycznie wyników.

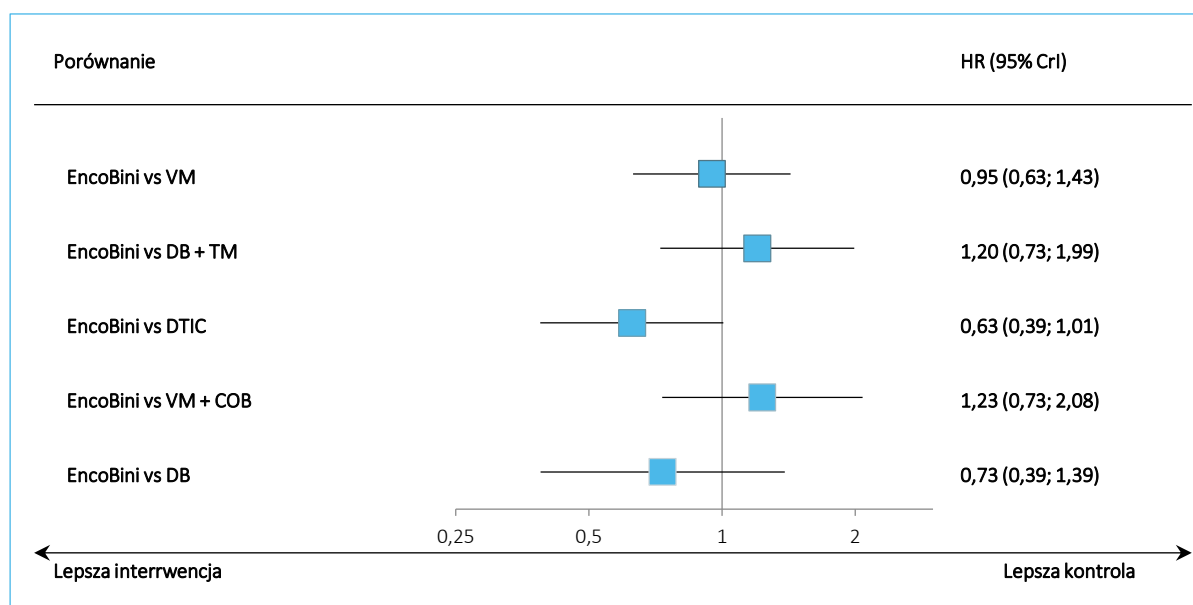
Tabela 59. Wyniki porównania pośredniego – analiza przeżycia całkowitego, podgrupa chorych z podwyższoną aktywnością LDH .

Porównanie	Średnia HR (95% CrI)	
	<u>Model fixed</u> DIC = 1,249	Model random DIC = 1,285
EncoBini vs VM	0,95 (0,63; 1,43)	0,95 (0,00; 497,20)
EncoBini vs DB + TM	1,20 (0,73; 1,99)	1,23 (0,00; 9 072,47)
EncoBini vs DTIC	0,63 (0,39; 1,01)	0,62 (0,00; 4 596,27)
EncoBini vs VM + COB	1,23 (0,73; 2,08)	1,24 (0,00; 8 716,73)
EncoBini vs DB	0,73 (0,39; 1,39)	0,75 (0,00; 38 948,67)

W przeprowadzonym porównaniu pośrednim nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic w przeżyciu całkowitym między analizowanymi interwencjami, co wskazuje na podobną skuteczność EncoBini w porównaniu do pozostałych komparatorów uwzględnianych w analizie, w przypadku zastosowania w populacji o podwyższoną aktywnością LDH. Należy także zaznaczyć, że w większości badań (z wyjątkiem *BRIM-3*) była to niższa liczbowo podgrupa (w łącznej populacji poddanej ocenie około 41%), stąd mniejsza moc statystyczna oceny.

Wyniki uzyskane dla modelu *fixed* podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 20. Podsumowanie wyników porównania pośredniego – analiza przeżycia całkowitego, podgrupa chorych z podwyższoną aktywnością LDH .



### 6.6.1.3 Analizy wrażliwości

#### 6.6.1.3.1 Ograniczona sieć porównania

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono porównanie pośrednie wykorzystując dane jedynie z tych badań, gdzie było spełnione założenie proporcjonalności hazardów w analizowanych grupach – w związku z tym, w porównaniu nie uwzględniono badań *BRIM-3* oraz *BRF113220 part C*, gdzie te założenia nie były spełnione. Dane wykorzystane w obliczeniach podsumowano w tabeli poniżej, natomiast wykres pod tabelą obrazuje sieć zależności między analizowanymi interwencjami.

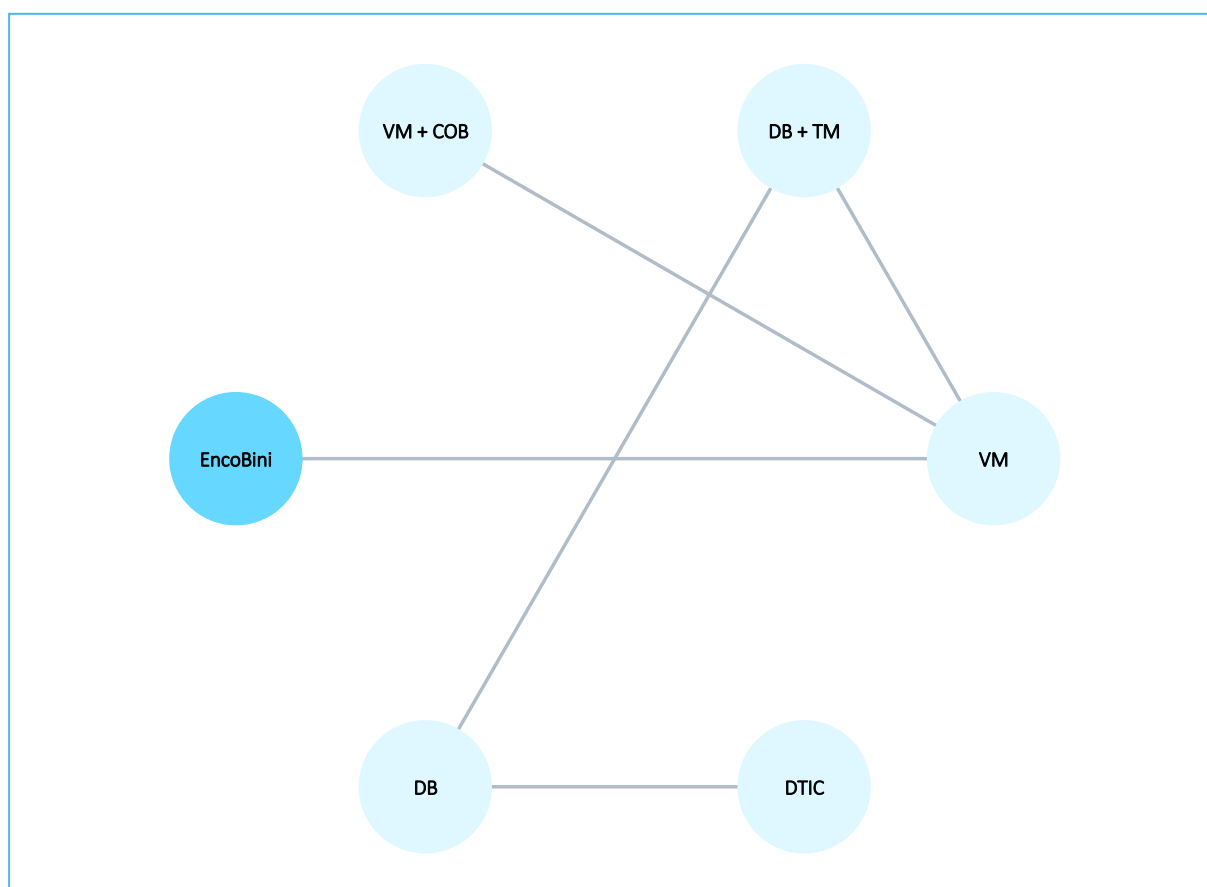
Tabela 60. Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny przeżycia całkowitego, analiza wrażliwości w ograniczonej sieci porównania.

Badanie	Porównanie	HR	LCI	UCI	lnHR*	se lnHR*
<i>CoBRIM</i> (Ascierto 2016)	VM + COB vs VM	0,70	0,55	0,90	-0,357	0,126
<i>BREAK-3</i> (Hauschild 2014)	DB vs DTIC	0,76	0,48	1,21	-0,274	0,236
<i>COMBI-v</i> (Robert 2016)	DB + TM vs VM	0,68	0,56	0,83	-0,386	0,100
<i>COMBI-d</i> (Long 2017)	DB + TM vs DB	0,75	0,58	0,96	-0,288	0,129
<i>COLUMBUS</i> (Dummer 2018a)	EncoBini vs VM	0,61	0,47	0,79	-0,494	0,132

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.



Wykres 21. Sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w badaniach wykorzystanych w ocenie przeżycia całkowitego, analiza wrażliwości w ograniczonej sieci porównania.



Wyniki przeprowadzonych obliczeń podsumowano w tabeli poniżej. Jako lepiej dopasowany do analizowanych danych wybrano model stałych, gdyż przedziały ufności były wyraźnie węższe niż w modelu efektów losowych, przy nieco niższej wartości parametru DIC. W przypadku modelu *random*, w żadnym z porównań nie uzyskano znamienności statystycznej.

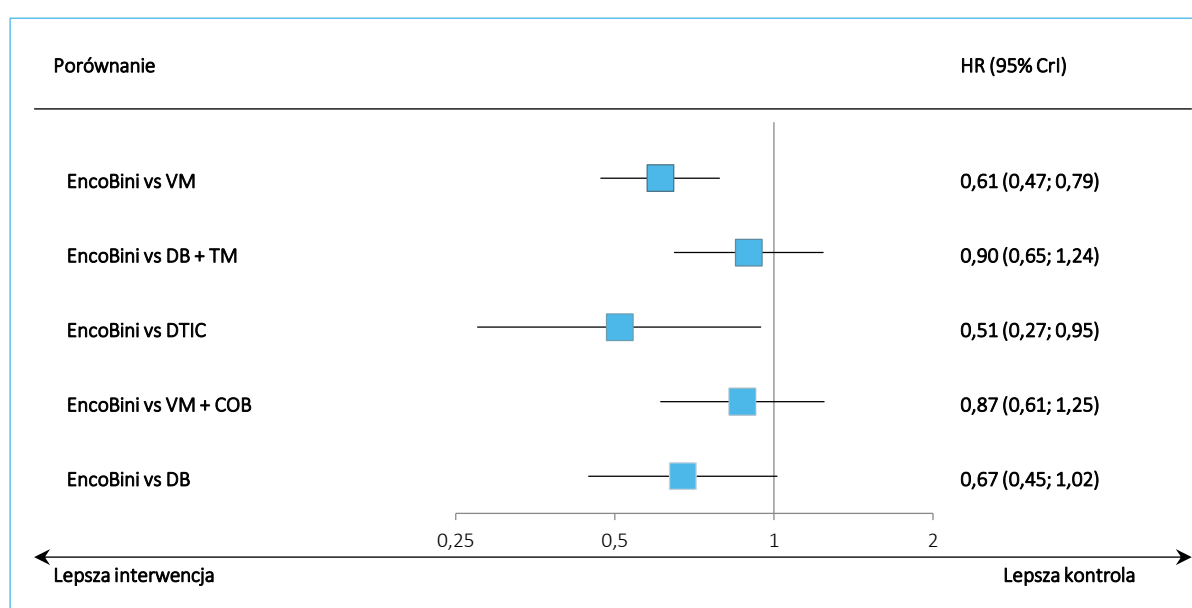
Tabela 61. Wyniki porównania pośredniego – analiza przeżycia całkowitego, analiza wrażliwości w ograniczonej sieci porównania.

Porównanie	Średnia HR (95% CrI)	
	<u>Model fixed</u> DIC = -0,637	Model random DIC = -0,619
EncoBini vs VM	<b>0,61 (0,47; 0,79)</b>	0,61 (0,00; 333,62)
EncoBini vs DB + TM	0,90 (0,65; 1,24)	0,90 (0,00; 6 601,16)
EncoBini vs DTIC	<b>0,51 (0,27; 0,95)</b>	0,50 (0,00; 140 084,35)
EncoBini vs VM + COB	0,87 (0,61; 1,25)	0,86 (0,00; 6 222,95)
EncoBini vs DB	0,67 (0,45; 1,02)	0,66 (0,00; 35 954,16)

W porównaniu do głównej analizy wyniki były spójne pod względem kierunku i wielkości efektu, istotność statystyczna utrzymała się w porównaniu EncoBini z wemurafenibem: HR = 0,61 (95% CrI: 0,47; 0,79). W przypadku porównania z dabrafenibem, wynik nie był istotny statystycznie, HR = 0,67 (95% CrI: 0,45; 1,02), podobnie jak w porównaniu z pozostałymi komparatorami uwzględnianymi w obliczeniach.

Podsumowanie wyników obliczeń w modelu *fixed* przedstawiono dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 22. Podsumowanie wyników porównania pośredniego – analiza przeżycia całkowitego, analiza wrażliwości w ograniczonej sieci porównania.



### 6.6.1.3.2 Dopasowanie z uwagi na *cross-over*

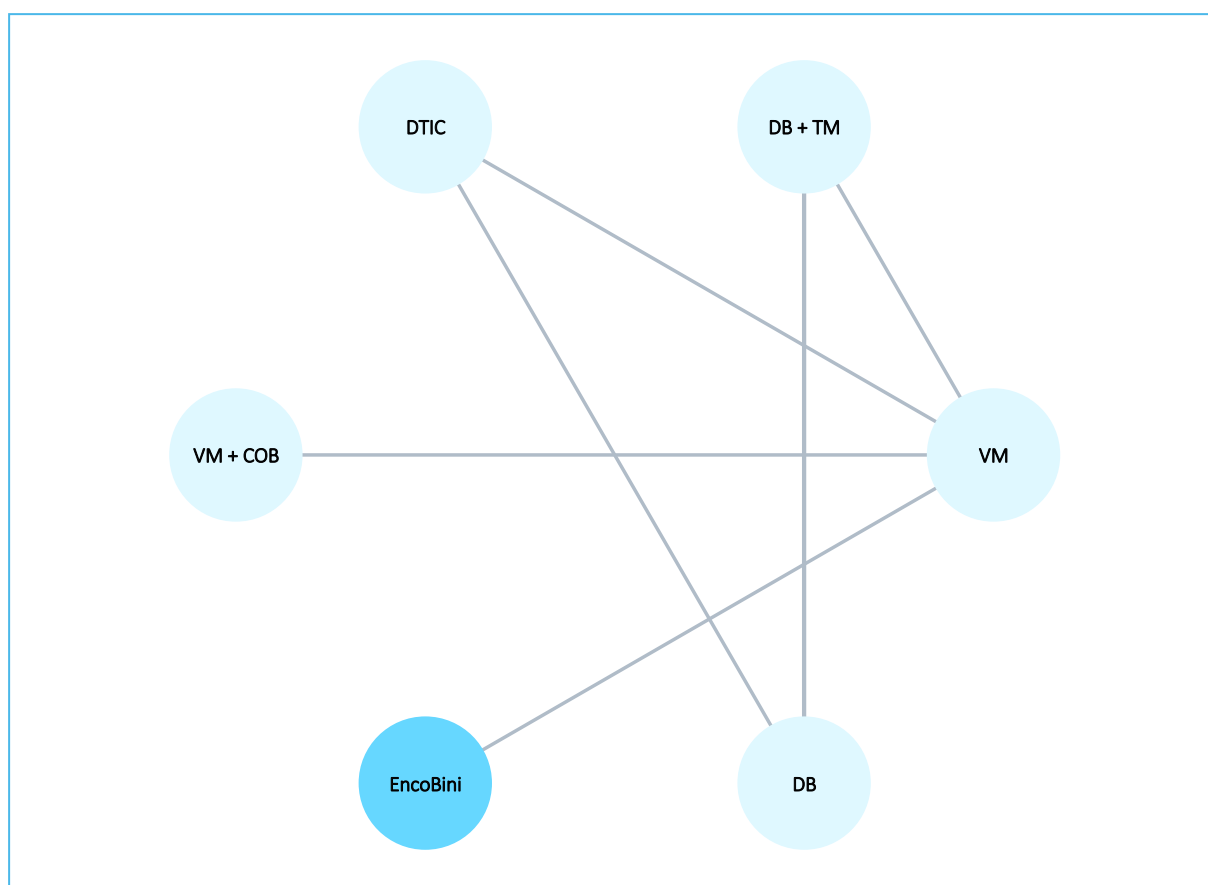
W kolejnej analizie wrażliwości przeanalizowano, jak na wyniki oceny przeżycia całkowitego w porównaniu pośrednim wpływa uwzględnienie korekty na pacjentów przechodzących z grupy kontrolnej na inną interwencję. Korektę (metoda RPSFTM) wprowadzono w badaniach *COLUMBUS*, *BRF113220 part C*, *BRIM-3* oraz *BREAK-3* (w przypadku pozostałych prób uwzględnionych w sieci wykorzystano dane z analizy podstawowej). Dane wykorzystane w obliczeniach przedstawiono w tabeli poniżej, natomiast na wykresie przedstawiono sieć zależności pomiędzy interwencjami wykorzystanymi w sieci porównania pośredniego.

Tabela 62. Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny przeżycia całkowitego, analiza wrażliwości – dopasowanie względem *cross-over*.

Badanie	Porównanie	HR	LCI	UCI	lnHR*	se lnHR*
<i>CoBRIM</i> ( <i>Ascierto 2016</i> )	VM + COB vs VM	0,70	0,55	0,90	-0,357	0,126
<i>BREAK-3</i> ( <i>Latimer 2015a</i> )	DB vs DTIC	0,55	0,21	1,43	-0,598	0,489
<i>COMBI-v</i> ( <i>Robert 2016a</i> )	DB + TM vs VM	0,68	0,56	0,83	-0,386	0,100
<i>BRIM-3</i> ( <i>NICE 2012</i> )	VM vs DTIC	0,64	0,53	0,78	-0,446	0,099
<i>COMBI-d</i> ( <i>Long 2017</i> )	DB + TM vs DB	0,75	0,58	0,96	-0,288	0,129
<i>BRF113220, Part-C</i> ( <i>Latimer 2015b</i> )	DB + TM vs DB	0,47	0,13	1,66	-0,755	0,650
<i>COLUMBUS</i> (████████)	EncoBini vs VM	■	■	■	■	■

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Wykres 23. Sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w badaniach wykorzystanych w ocenie przeżycia całkowitego, analiza wrażliwości – dopasowanie względem *cross-over*.



Poniżej przedstawiono wyniki obliczeń uzyskane w porównaniu pośrednim. Jako bardziej dopasowany wybrano model efektów stałych (model *fixed*), z uwagi na dużo mniejszą wartość parametru DIC w porównaniu do modelu efektów losowych (*random*). W modelu *random* w żadnym z porównań nie uzyskano progu istotności statystycznej.

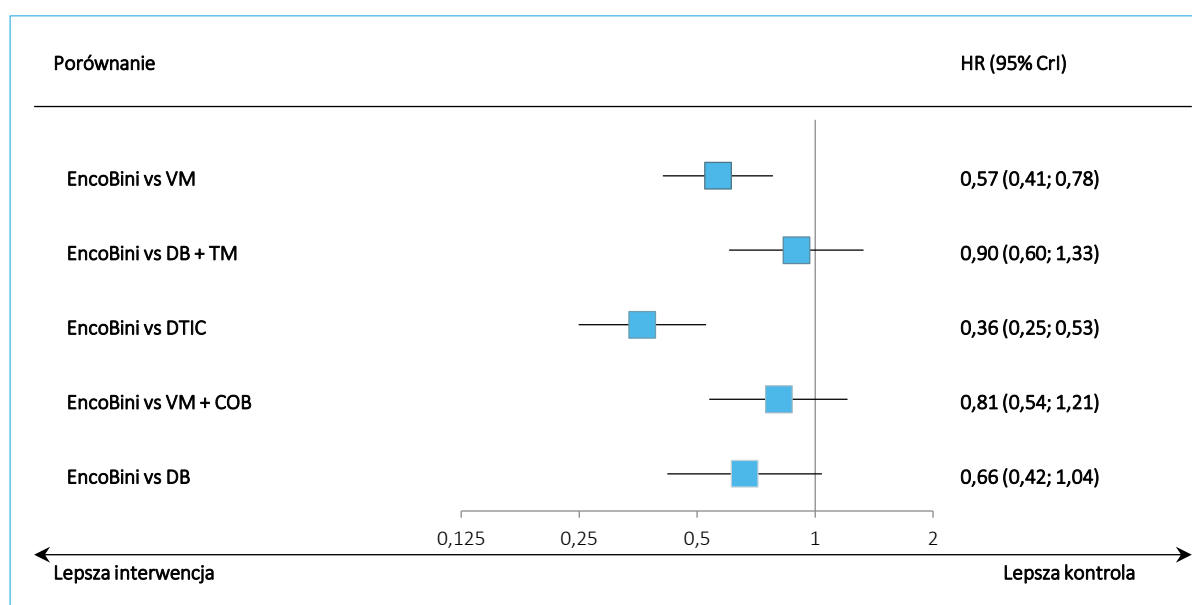
Tabela 63. Wyniki porównania pośredniego – analiza przeżycia całkowitego, analiza wrażliwości – dopasowanie względem *cross-over*.

Porównanie	Średnia HR (95% CrI)	
	Model fixed DIC = -0,022	Model random DIC = 1,899
EncoBini vs VM	<b>0,57 (0,41; 0,78)</b>	0,57 (0,05; 6,34)
EncoBini vs DB + TM	0,83 (0,57; 1,21)	0,86 (0,04; 19,61)
EncoBini vs DTIC	<b>0,36 (0,25; 0,53)</b>	0,35 (0,02; 7,43)
EncoBini vs VM + COB	0,81 (0,54; 1,21)	0,81 (0,03; 24,61)
EncoBini vs DB	<b>0,62 (0,40; 0,96)</b>	0,59 (0,02; 13,76)

W przeprowadzonej analizie istotny statystycznie wynik, świadczący o mniejszym ryzyku zgonu wśród chorych otrzymujących EncoBini, odnotowano w porównaniu do wemurafenibu, HR = 0,57 (95% CrI: 0,41; 0,78), oraz w porównaniu do dabrafenibu, HR = 0,62 (95% CrI: 0,40; 0,96). W pozostałych porównaniach z komparatorami uwzględnianymi w analizie nie odnotowano znamienych statystycznie wyników, jednak w każdym z nich wynik wskazywał liczbowo na korzyść EncoBini, a wyniki były spójne pod względem kierunku i wielkości efektu do analizy głównej.

Poniższy wykres podsumowuje wyniki uzyskane w ramach modelu efektów stałych.

Wykres 24. Podsumowanie wyników porównania pośredniego – analiza przeżycia całkowitego, analiza wrażliwości w ograniczonej sieci porównania.



### 6.6.1.3.3 Analiza post-hoc nr 1

W analizie wrażliwości z obliczeniami post-hoc nr 1 dla przeżycia całkowitego wykorzystano dane z badania *COLUMBUS*, które zostały obliczone w ramach analizy post-hoc, uwzględniającej model Cox'a ze wszystkimi dostępnymi czynnikami stratyfikacji. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach przedstawiono poniżej, natomiast na wykresie zilustrowano sieć zależności między ocenianymi interwencjami.

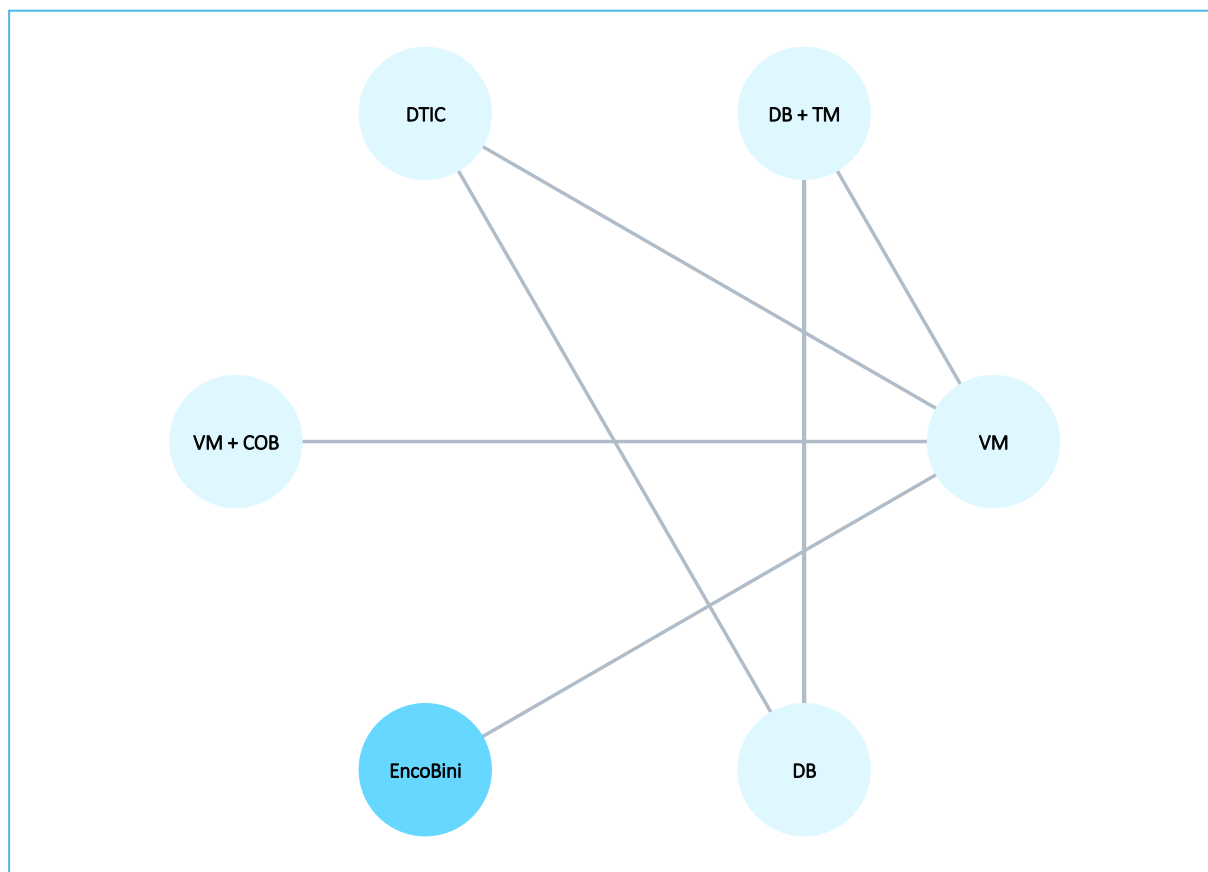
Tabela 64. Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny przeżycia całkowitego, analiza wrażliwości – ocena post-hoc nr 1.

Badanie	Porównanie	HR	LCI	UCI	lnHR*	se lnHR*
<i>CoBRIM</i> (Ascierto 2016)	VM + COB vs VM	0,70	0,55	0,90	-0,357	0,126
<i>BREAK-3</i> (Hauschild 2014)	DB vs DTIC	0,76	0,48	1,21	-0,274	0,236
<i>COMBI-v</i> (Robert 2016)	DB + TM vs VM	0,68	0,56	0,83	-0,386	0,100
<i>BRIM-3</i> (Chapman 2017)	VM vs DTIC	0,81	0,70	1,00	-0,211	0,091
<i>COMBI-d</i> (Long 2017)	DB + TM vs DB	0,75	0,58	0,96	-0,288	0,129
<i>BRF113220, Part-C</i> (Long 2018)	DB + TM vs DB	0,76	0,49	1,18	-0,274	0,224

Badanie	Porównanie	HR	LCI	UCI	lnHR*	se lnHR*
<i>COLUMBUS</i> (████████)	EncoBini vs VM	██	██	██	██	██

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Wykres 25. Sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w badaniach wykorzystanych w ocenie przeżycia całkowitego, analiza wrażliwości – ocena post-hoc nr 1.



W przeprowadzonym porównaniu pośrednim za bardziej dopasowany do analizowanych danych uznano model efektów stałych, z uwagi na znacznie mniejszą wartość parametru DIC dla tego modelu. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej. W modelu efektów losowych uzyskane wyniki nie były znamienne statystycznie.

Tabela 65. Wyniki porównania pośredniego – analiza przeżycia całkowitego, analiza wrażliwości – ocena post-hoc nr 1.

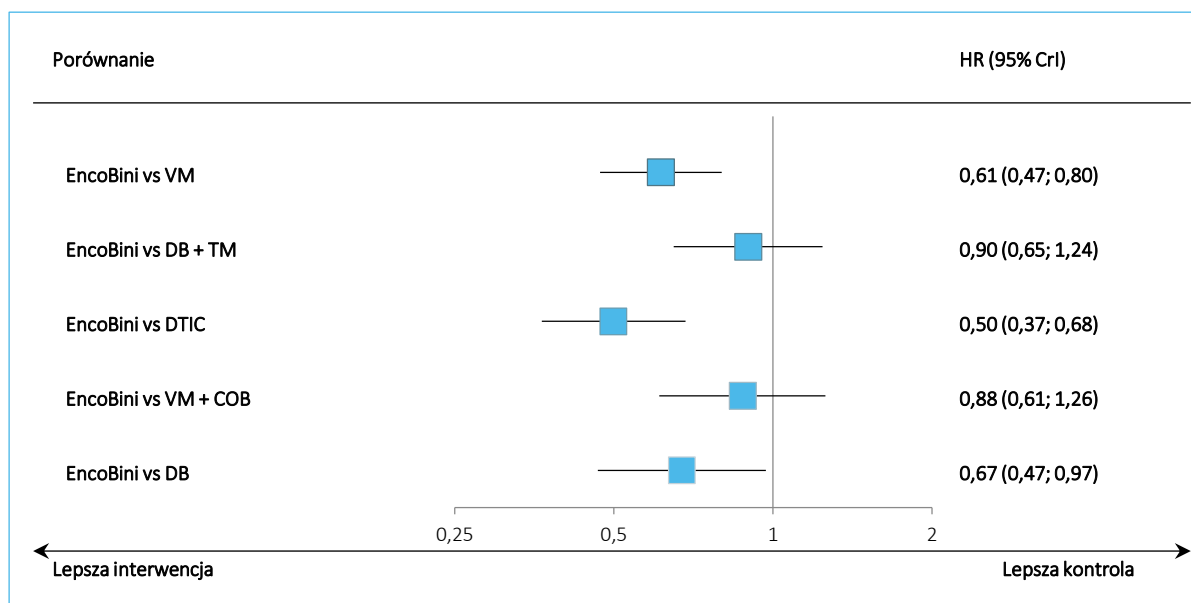
Porównanie	Średnia HR (95% CrI)	
	<u>Model fixed</u> DIC = -4,673	Model random DIC = -2,639
EncoBini vs VM	<b>0,61 (0,47; 0,80)</b>	0,61 (0,17; 2,15)
EncoBini vs DB + TM	0,90 (0,65; 1,24)	0,89 (0,17; 4,74)

Porównanie	Średnia HR (95% CrI)	
	<u>Model fixed</u>	Model random
	<u>DIC = -4,673</u>	DIC = -2,639
EncoBini vs DTIC	<b>0,50 (0,37; 0,68)</b>	0,50 (0,09; 2,58)
EncoBini vs VM + COB	0,88 (0,61; 1,26)	0,88 (0,15; 5,38)
EncoBini vs DB	<b>0,67 (0,47; 0,97)</b>	0,67 (0,11; 3,82)

Analiza wrażliwości z wykorzystaniem danych z obliczeń post-hoc po stronie badania *COLUMBUS* dała podobne wyniki co analiza główna, i nie zmieniła jej wnioskowania – ryzyko zgonu u chorych otrzymujących EncoBini było istotnie niższe w porównaniu z pacjentami otrzymującymi wemurafenib, HR = 0,61 (95% CrI: 0,47; 0,80), a także istotnie niższe w porównaniu z dabrafenibem, HR = 0,67 (95% CrI: 0,47; 0,97). W pozostałych porównaniach nie odnotowano istotnego statystycznie efektu, ale wyniki były spójne pod względem kierunku i wielkości efektu do analizy głównej.

Wyniku modelu efektów stałych (*fixed*) przedstawiono na wykresie poniżej.

Wykres 26. Podsumowanie wyników porównania pośredniego – analiza wrażliwości – ocena post-hoc nr 1.



#### 6.6.1.3.4 Analiza post-hoc nr 2

W opisywanej analizie wrażliwości wykorzystano dane z drugiej przeprowadzonej analizy post-hoc, gdzie HR dla badania *COLUMBUS* przeliczono ponownie wykorzystując estymator Pike'a, zamiast estymatora Kaplana-Meiera użytego w analizie głównej. Poniższa tabela zawiera dane wejściowe wyko-

rzystane w obliczeniach, natomiast na wykresie pod tabelą przedstawiono sieć zależności między interwencjami uwzględnionymi w porównaniu pośrednim.

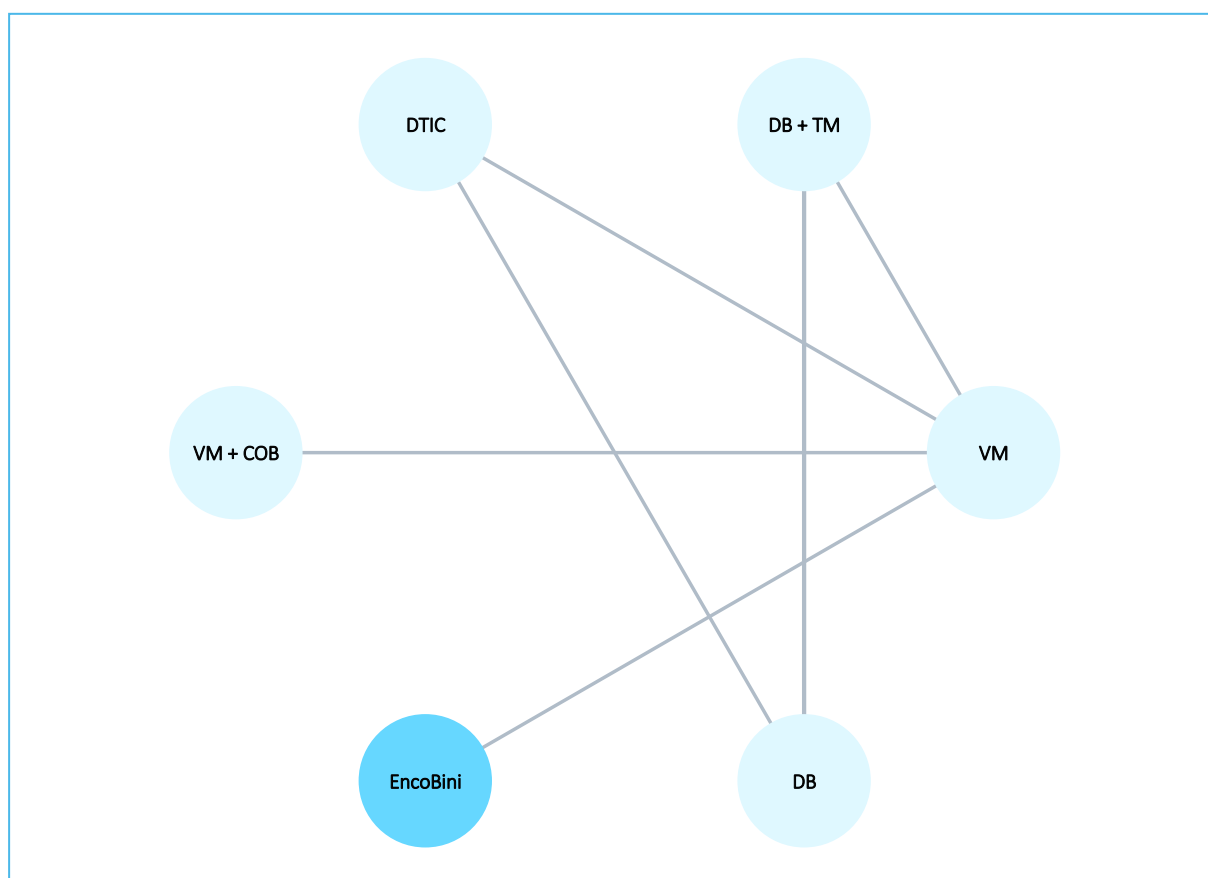
Tabela 66. Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny przeżycia całkowitego, analiza wrażliwości – ocena post-hoc nr 2.

Badanie	Porównanie	HR	LCI	UCI	lnHR*	se lnHR*
<i>CoBRIM</i> (Ascierto 2016)	VM + COB vs VM	0,70	0,55	0,90	-0,357	0,126
<i>BREAK-3</i> (Hauschild 2014)	DB vs DTIC	0,76	0,48	1,21	-0,274	0,236
<i>COMBI-v</i> (Robert 2016)	DB + TM vs VM	0,68	0,56	0,83	-0,386	0,100
<i>BRIM-3</i> (Chapman 2017)	VM vs DTIC	0,81	0,70	1,00	-0,211	0,091
<i>COMBI-d</i> (Long 2017)	DB + TM vs DB	0,75	0,58	0,96	-0,288	0,129
<i>BRF113220, Part-C</i> (Long 2018)	DB + TM vs DB	0,76	0,49	1,18	-0,274	0,224
<i>COLUMBUS</i> (██████████)	EncoBini vs VM	████	████	████	████	████

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.



Wykres 27. Sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w badaniach wykorzystanych w ocenie przeżycia całkowitego, analiza wrażliwości – ocena post-hoc nr 2.



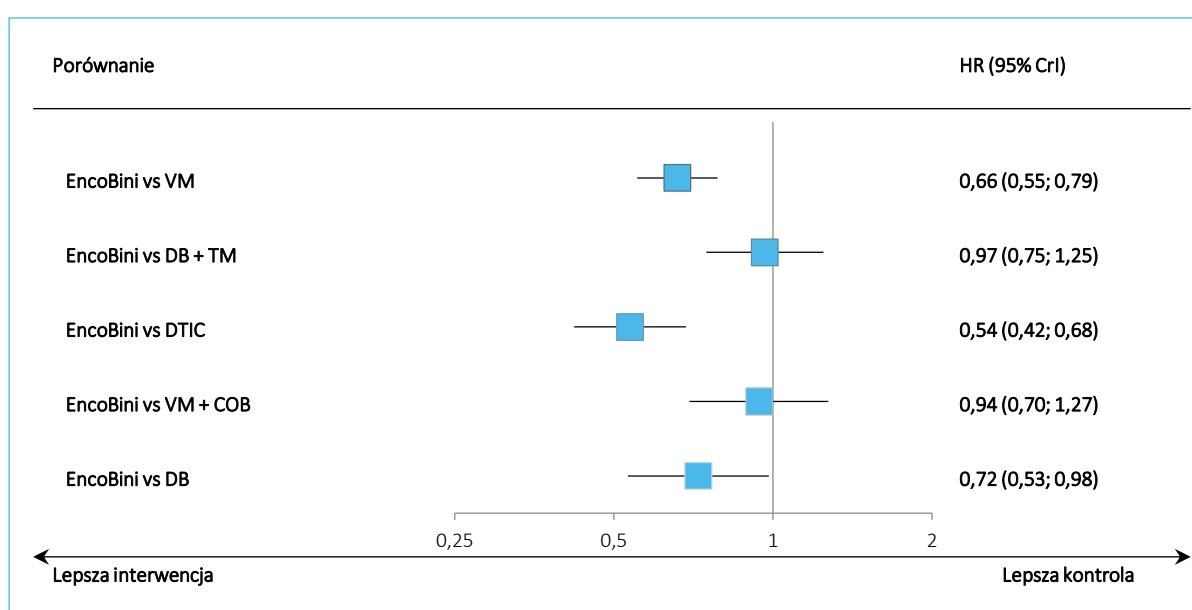
Poniżej podsumowano wyniki obliczeń uzyskanych w porównaniu pośrednim. Model efektów stałych (*fixed*) został wybrany jako lepiej dopasowujący analizowane dane, z uwagi na mniejszą wartość parametru DIC. W przypadku modelu efektów losowych, w żadnym z porównań nie stwierdzono znamiennych statystycznie różnic.

Tabela 67. Wyniki porównania pośredniego – analiza przeżycia całkowitego, analiza wrażliwości – ocena post-hoc nr 2.

Porównanie	Średnia HR (95% CrI)	
	<u>Model fixed</u> DIC = -4,753	Model random DIC = -2,719
EncoBini vs VM	<b>0,66 (0,51; 0,85)</b>	0,66 (0,18; 2,31)
EncoBini vs DB + TM	0,97 (0,70; 1,32)	0,96 (0,18; 5,10)
EncoBini vs DTIC	<b>0,54 (0,40; 0,73)</b>	0,54 (0,10; 2,77)
EncoBini vs VM + COB	0,94 (0,66; 1,34)	0,94 (0,16; 5,78)
EncoBini vs DB	0,72 (0,50; 1,03)	0,72 (0,12; 4,10)

Zastąpienie estymatora Kaplana-Meiera estymatorem Pike'a w obliczeniu HR dla badania *COLUMBUS* nie wpływało istotnie na wyniki porównania pośredniego – podobnie jak w głównej analizie, EncoBini znacząco zmniejszało ryzyko zgonu w porównaniu z wemurafenibem, HR = 0,66 (95% CrI: 0,51; 0,85), jednak w porównaniu z dabrafenibem nie odnotowano już istotnego wyniku: HR = 0,72 (95% CrI: 0,50; 1,03). W przypadku porównania z dabrafenibem skojarzonym z trametynybim, oraz w porównaniu z kobimetynybim nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic między analizowanymi interwencjami.

Wykres 28. Podsumowanie wyników porównania pośredniego – analiza wrażliwości – ocena post-hoc nr 2.



## 6.6.2 Przeżycie wolne od progresji choroby

Analizę przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) wykonano na podstawie 7 badań uwzględnionych w niniejszym raporcie – informacje o wykorzystanych danych podsumowano w tabeli poniżej. Dodatkowo, na wykresie pod tabelą zobrazowano sieć zależności między interwencjami wchodzącymi w skład porównania pośredniego

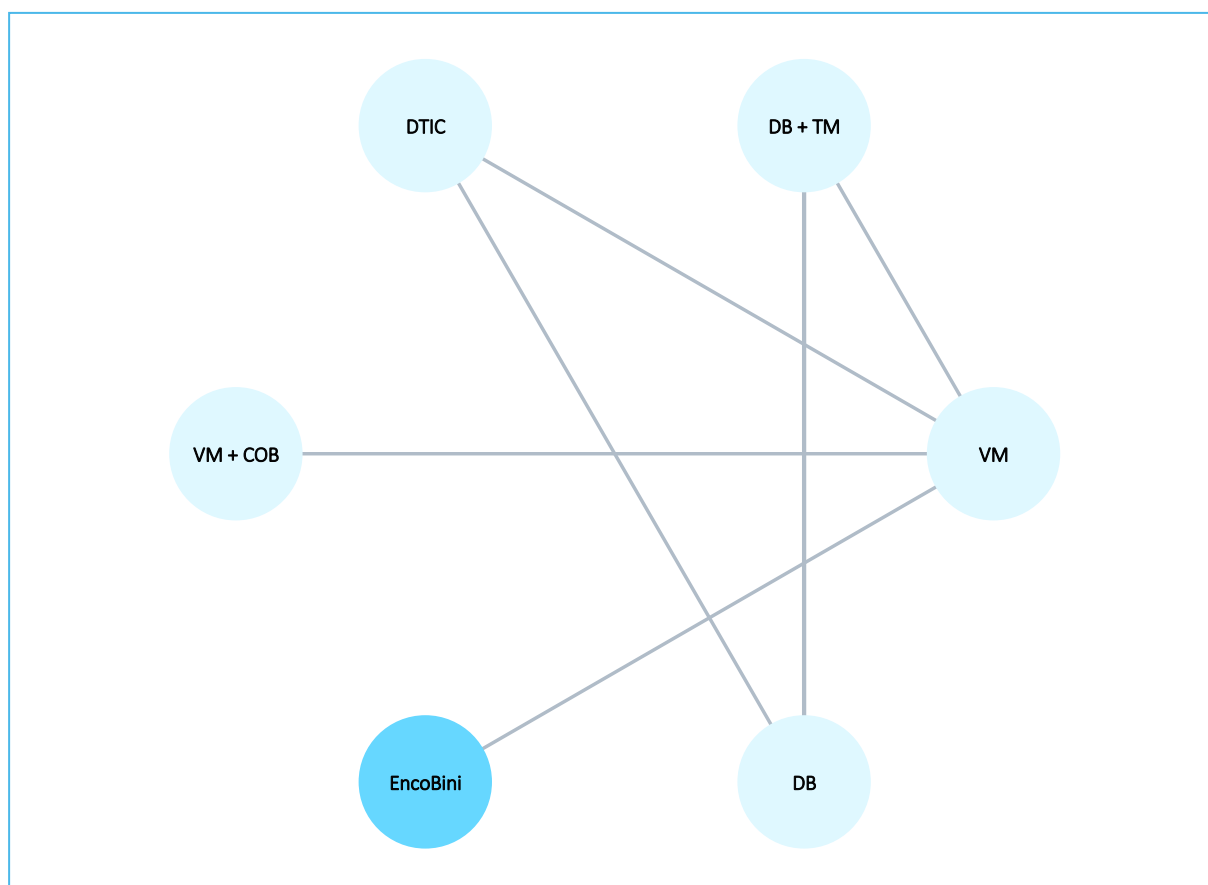
Tabela 68. Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny przeżycia wolnego od progresji choroby.

Badanie	Porównanie	HR	LCI	UCI	lnHR*	se lnHR*
<i>CoBRIM</i> ( <i>Ascierto 2016</i> )	VM + COB vs VM	0,58	0,46	0,72	-0,545	0,114
<i>BREAK-3</i>	DB vs DTIC	0,37	0,23	0,57	-0,994	0,232

Badanie	Porównanie	HR	LCI	UCI	lnHR*	se lnHR*
<i>(Hauschild 2014)</i>						
<i>BRIM-3</i> <i>(McArthur 2014)</i>	VM vs DTIC	0,38	0,32	0,46	-0,968	0,093
<i>COMBI-v</i> <i>(Robert 2016a)</i>	DB + TM vs VM	0,61	0,51	0,73	-0,494	0,091
<i>COMBI-d</i> <i>(Long 2017)</i>	DB + TM vs DB	0,71	0,57	0,88	-0,342	0,111
<i>BRF113220, Part-C</i> <i>(Long 2018)</i>	DB + TM vs DB	0,44	0,28	0,67	-0,821	0,223
<i>COLUMBUS</i> <i>(████████)</i>	EncoBini vs VM	████	████	████	████	████

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Wykres 29. Sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w badaniach wykorzystanych w ocenie przeżycia wolnego od progresji choroby.



Wyniki porównania pośredniego dla modeli efektów stałych (*fixed*) oraz losowych (*random*) podsumowano w tabeli poniżej. Z uwagi na niższą wartość parametru DIC, za lepiej przybliżający analizowane

dane uznano model efektów stałych. W modelu efektów losowych nie stwierdzono znamiennej różnicy między analizowanymi grupami.

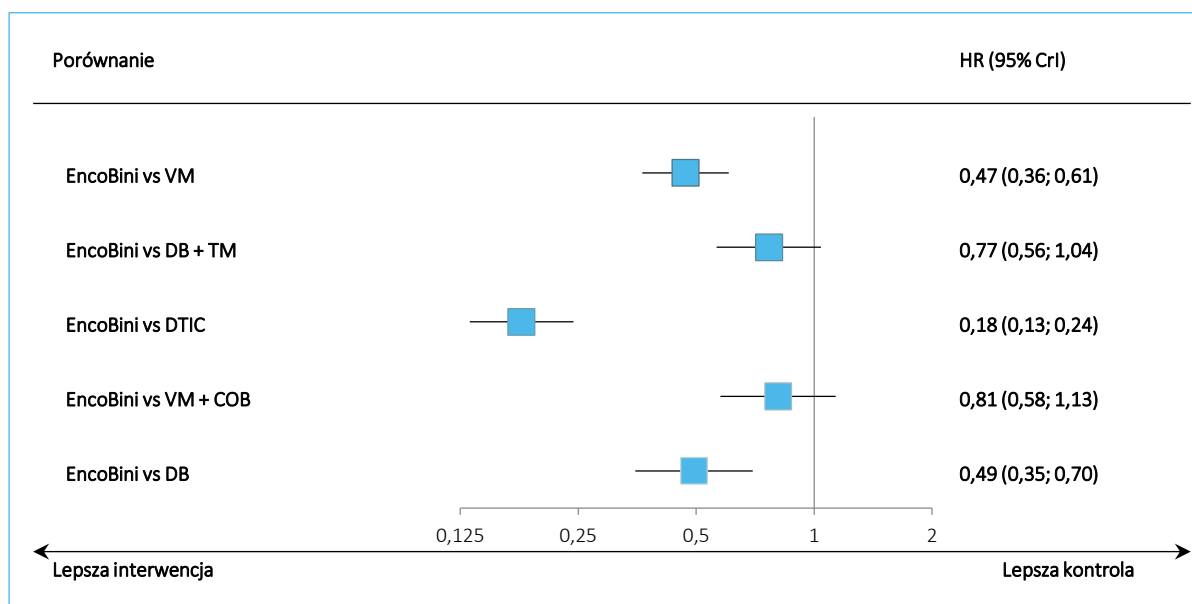
Tabela 69. Wyniki porównania pośredniego, ocena przeżycia wolnego od progresji choroby.

Porównanie	Średnia HR (95% CrI)	
	Model fixed DIC = -1,746	Model random DIC = -1,510
EncoBini vs VM	<b>0,47 (0,36; 0,61)</b>	0,47 (0,06; 3,82)
EncoBini vs DB + TM	0,77 (0,56; 1,04)	0,79 (0,05; 11,93)
EncoBini vs DTIC	<b>0,18 (0,13; 0,24)</b>	0,18 (0,01; 2,68)
EncoBini vs VM + COB	0,81 (0,58; 1,13)	0,82 (0,05; 15,52)
EncoBini vs DB	<b>0,49 (0,35; 0,70)</b>	0,47 (0,03; 7,73)

W każdym z przeprowadzonych porównań EncoBini liczbowo zmniejszał ryzyko wystąpienia progresji choroby w danym czasie, w porównaniu z pozostałymi interwencjami stanowiącymi komparator uwzględniany w analizie. W przypadku porównania z wemurafenibem oraz dabrafenibem uzyskane wyniki były znamienne statystycznie: HR = 0,47 (95% CrI: 0,36; 0,61) dla porównania z wemurafenibem, oraz HR = 0,49 (95% CrI: 0,35; 0,70) dla porównania z dabrafenibem.

Podsumowanie uzyskanych wyników przedstawiono dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 30. Podsumowanie wyników porównania pośredniego – analiza przeżycia wolnego od progresji choroby.



### 6.6.2.1 Analiza w podgrupie bez podwyższonej wyjściowo aktywności LDH

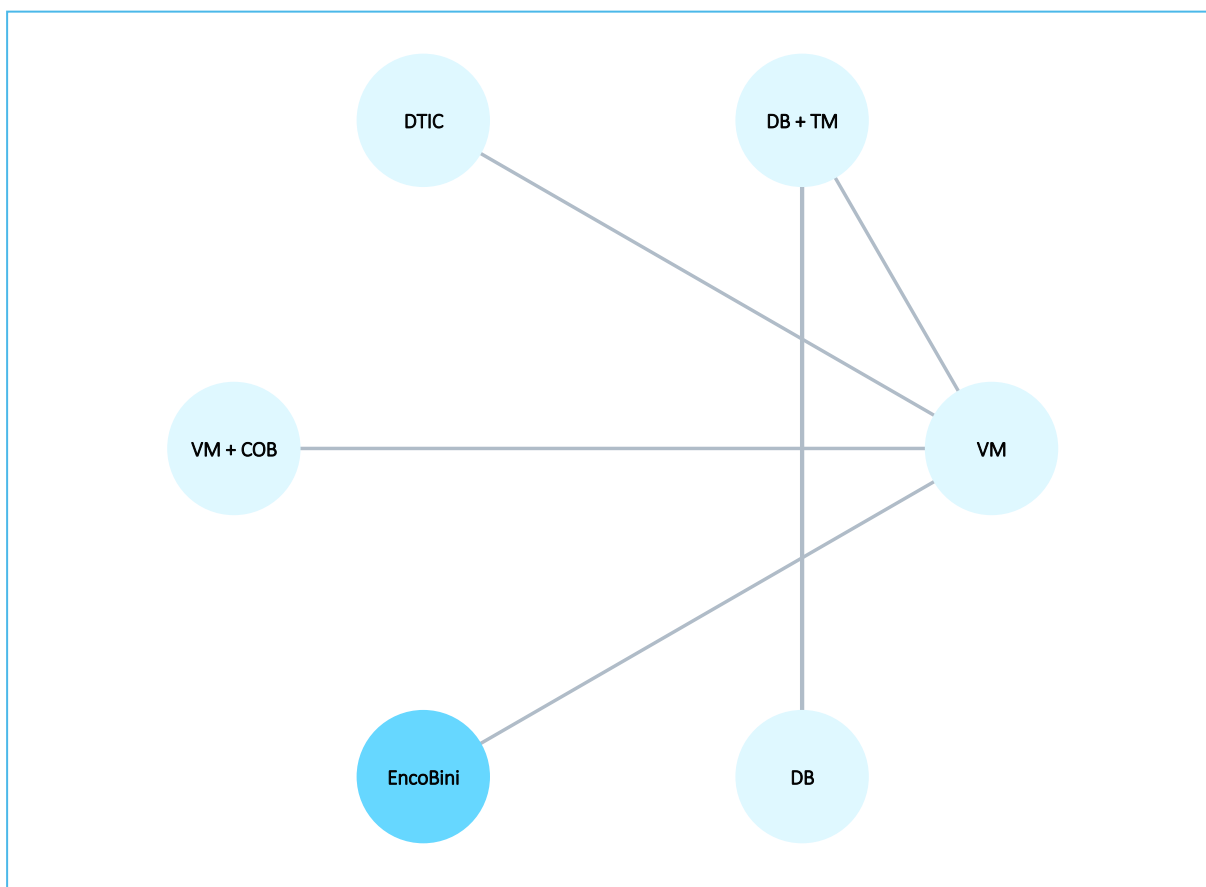
Dla oceny PFS przeprowadzono również dodatkową analizę, w której wykorzystano dane dla chorych w podziale na podgrupy względem stężenia LDH. W ocenie chorych z podgrupy o prawidłowym stężeniu LDH wykorzystano dane z 6 badań, które podsumowano w tabeli poniżej. Z kolei, na wykresie pod tabelą przedstawiono sieć zależności tworzoną przez interwencje wchodzące do porównania pośredniego.

Tabela 70. Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny przeżycia wolnego od progresji choroby, analiza bez podwyższonej wyjściowo aktywności LDH.

Badanie	Porównanie	HR	LCI	UCI	lnHR*	se lnHR*
<i>CoBRIM</i> (Ascierto 2016)	VM + COB vs VM	0,59	0,43	0,81	-0,528	0,162
<i>BRIM-3</i> (McArthur 2014)	VM vs DTIC	0,37	0,30	0,47	-0,994	0,115
<i>COMBI-v</i> (Robert 2016a)	DB + TM vs VM	0,56	0,44	0,70	-0,580	0,118
<i>COMBI-d</i> (Long 2017)	DB + TM vs DB	0,70	0,53	0,93	-0,357	0,143
<i>BRF113220, Part-C</i> (Flaherty 2012)	DB + TM vs DB	0,25	0,12	0,50	-1,386	0,364
<i>COLUMBUS</i> (████████)	EncoBini vs VM	■	■	■	■	■

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Wykres 31. Sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w badaniach wykorzystanych w ocenie przeżycia wolnego od progresji choroby, analiza bez podwyższonej wyjściowo aktywności LDH.



W tabeli poniżej przedstawiono wyniki uzyskane w ramach porównania pośredniego – z uwagi na dużą rozpiętość wyników dla oszacowania w modelu efektów losowych, za lepiej dopasowujący analizowane dane uznano model efektów stałych, pomimo że wskaźnik DIC był niższy dla modelu efektów losowych. W przypadku modelu *random*, uzyskane wyniki nie osiągnęły progu znamienności statystycznej.

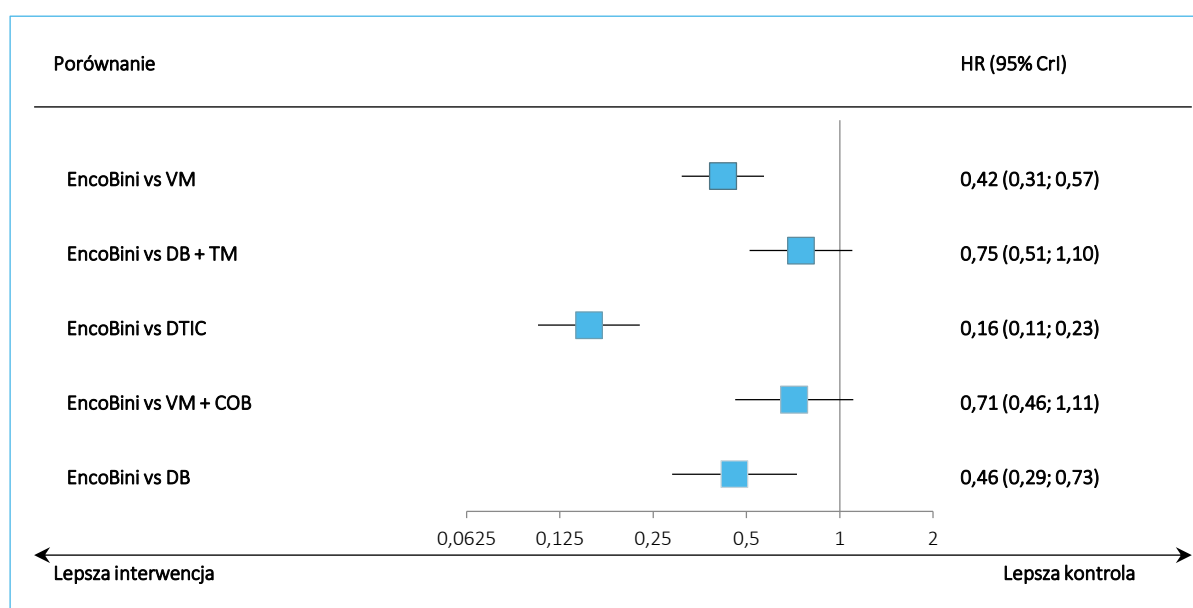
Tabela 71. Wyniki porównania pośredniego, ocena przeżycia wolnego od progresji choroby, analiza bez podwyższonej wyjściowo aktywności LDH.

Porównanie	Średnia HR (95% CrI)	
	<u>Model fixed</u> DIC = 6,032	Model random DIC = 1,360
EncoBini vs VM	<b>0,42 (0,31; 0,57)</b>	0,42 (0,00; 82,02)
EncoBini vs DB + TM	0,75 (0,51; 1,10)	0,74 (0,00; 1 274,11)
EncoBini vs DTIC	<b>0,16 (0,11; 0,23)</b>	0,16 (0,00; 265,87)
EncoBini vs VM + COB	0,71 (0,46; 1,11)	0,72 (0,00; 1 243,89)
EncoBini vs DB	<b>0,46 (0,29; 0,73)</b>	0,32 (0,00; 1 315,54)

W podgrupie chorych z prawidłowym stężeniem LDH, uzyskane wyniki potwierdzały te obserwowane w analizie głównej – istotne statystycznie wyniki odnotowano w porównaniu EncoBini z wemurafenibem, oraz z dabrafenibem. Hazard względny dla tych porównań wyniósł odpowiednio 0,42 (95% CrI: 0,31; 0,57 oraz 0,46 (95% CrI: 0,29; 0,73). W przypadku pozostałych porównań z uwzględnianymi komparatorami, nie odnotowano statystycznie istotnych wyników.

Uzyskane wyniki przedstawiono dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 32. Podsumowanie wyników porównania pośredniego, przeżycie wolnego od progresji choroby, podgrupa bez podwyższonej wyjściowo aktywności LDH.



### 6.6.2.2 Analiza w podgrupie z podwyższoną aktywnością LDH

Analizę PFS przeprowadzono również w podgrupie chorych z podwyższonym stężeniem LDH i dane wykorzystane w obliczeniach zestawiono w tabeli poniżej. Dodatkowo, na wykresie pod tabelą przedstawiono sieć zależności pomiędzy interwencjami uwzględnianymi w tym wariancie porównania pośredniego.

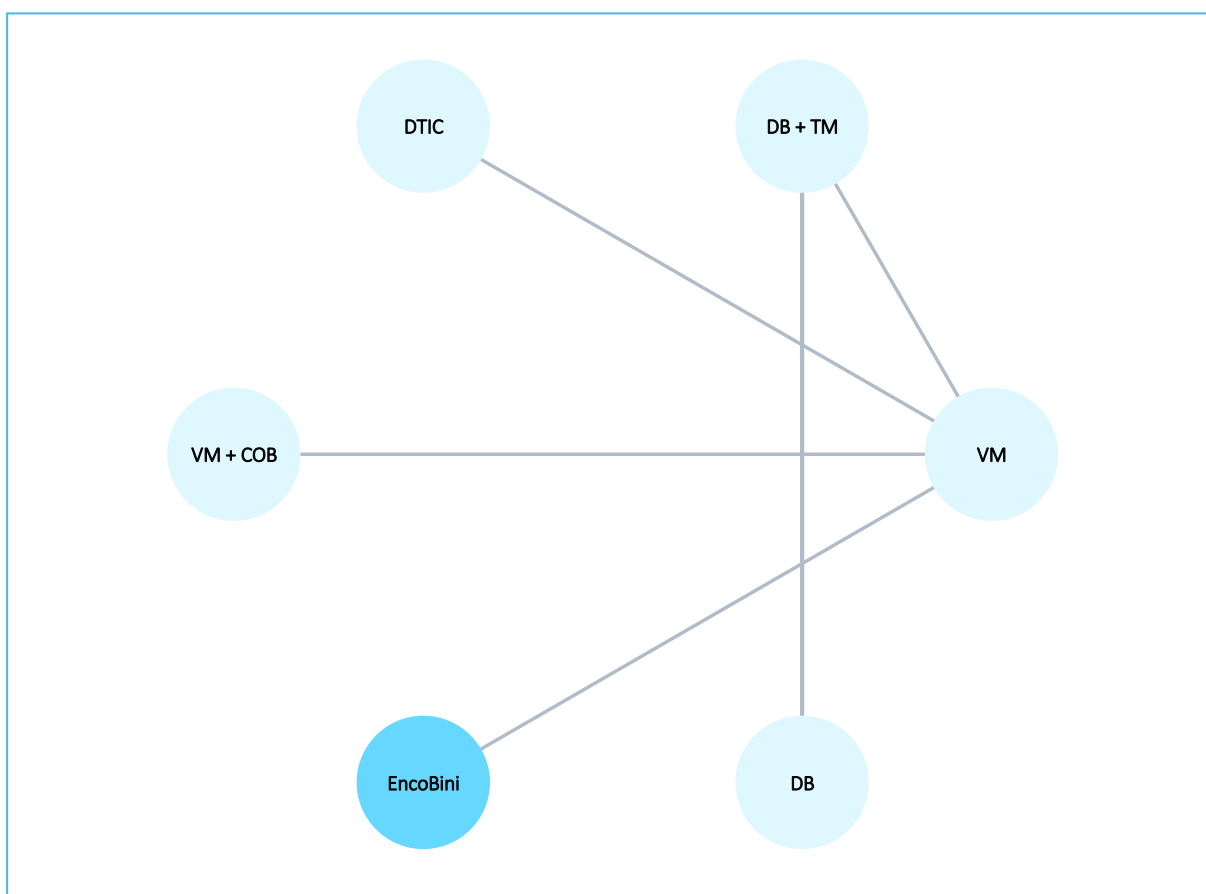
Tabela 72. Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny przeżycia wolnego od progresji choroby, analiza w podgrupie z podwyższoną aktywnością LDH.

Badanie	Porównanie	HR	LCI	UCI	lnHR*	se lnHR*
CoBRIM (Ascierto 2016)	VM + COB vs VM	0,57	0,42	0,78	-0,562	0,158
BRIM-3 (McArthur 2014)	VM vs DTIC	0,35	0,27	0,45	-1,050	0,130

Badanie	Porównanie	HR	LCI	UCI	lnHR*	se lnHR*
COMBI-v (Robert 2016a)	DB + TM vs VM	0,70	0,53	0,93	-0,357	0,143
COMBI-d (Long 2017)	DB + TM vs DB	0,61	0,43	0,88	-0,494	0,183
BRF113220, Part-C (Flaherty 2012)	DB + TM vs DB	0,63	0,34	1,16	-0,462	0,313
COLUMBUS (████████)	EncoBini vs VM	██	██	██	██	██

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Wykres 33. Sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w badaniach wykorzystanych w ocenie przeżycia wolnego od progresji choroby, analiza w podgrupie z podwyższoną aktywnością LDH .



W przeprowadzonym porównaniu pośrednim jako lepiej dopasowujący analizowane dane wybrano model efektów stałych (*fixed*) z uwagi na niższą wartość parametru DIC. W modelu efektów losowych nie stwierdzono znamienych statystycznie rezultatów w żadnym z wykonanych porównań. Uzyskane wyniki podsumowano w tabeli poniżej.



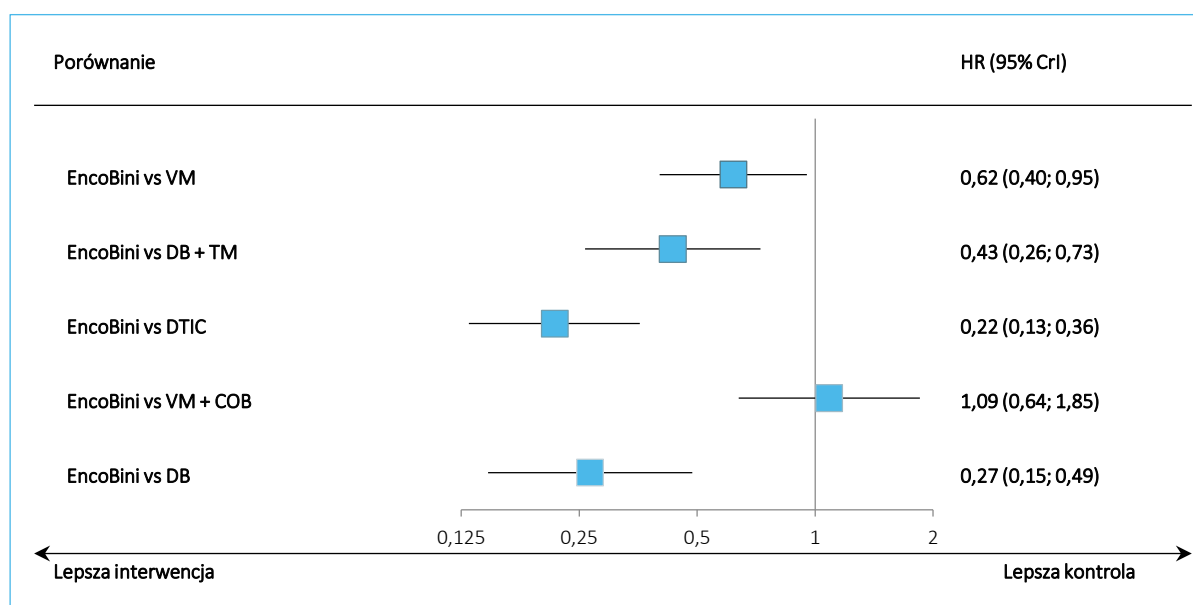
Tabela 73. Wyniki porównania pośredniego, ocena przeżycia wolnego od progresji choroby, analiza w podgrupie z podwyższoną aktywnością LDH .

Porównanie	Średnia HR (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 0,596	Model random DIC = 2,141
EncoBini vs VM	<b>0,62 (0,40; 0,95)</b>	0,63 (0,01; 43,90)
EncoBini vs DB + TM	<b>0,43 (0,26; 0,73)</b>	0,44 (0,00; 180,37)
EncoBini vs DTIC	<b>0,22 (0,13; 0,36)</b>	0,22 (0,00; 83,26)
EncoBini vs VM + COB	1,09 (0,64; 1,85)	1,10 (0,00; 453,96)
EncoBini vs DB	<b>0,27 (0,15; 0,49)</b>	0,27 (0,00; 219,42)

W większości wykonanych porównań w ramach analizy PFS w podgrupie chorych z podwyższoną aktywnością LDH była znamienna statystycznie i wskazywała na korzyść EncoBini. Jedynie w porównaniu z kobimetynibem nie wykazano znamiennych statystycznie różnic: HR =1,09 (95% CrI: 0,64; 1,85).

Wyniki uzyskane w ramach modelu *fixed* podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 34. Podsumowanie wyników porównania pośredniego, przeżycie wolnego od progresji choroby, podgrupa chorych z podwyższoną aktywnością LDH .



### 6.6.2.3 Analizy wrażliwości

#### 6.6.2.3.1 Ograniczona sieć porównania

W ramach analizy wrażliwości wykonano ocenę PFS w ramach węższej sieci, z której usunięto badania nie spełniające założenia proporcjonalności hazardów dla obliczenia HR (próby *BRIM-3* oraz *BREAK-3*).

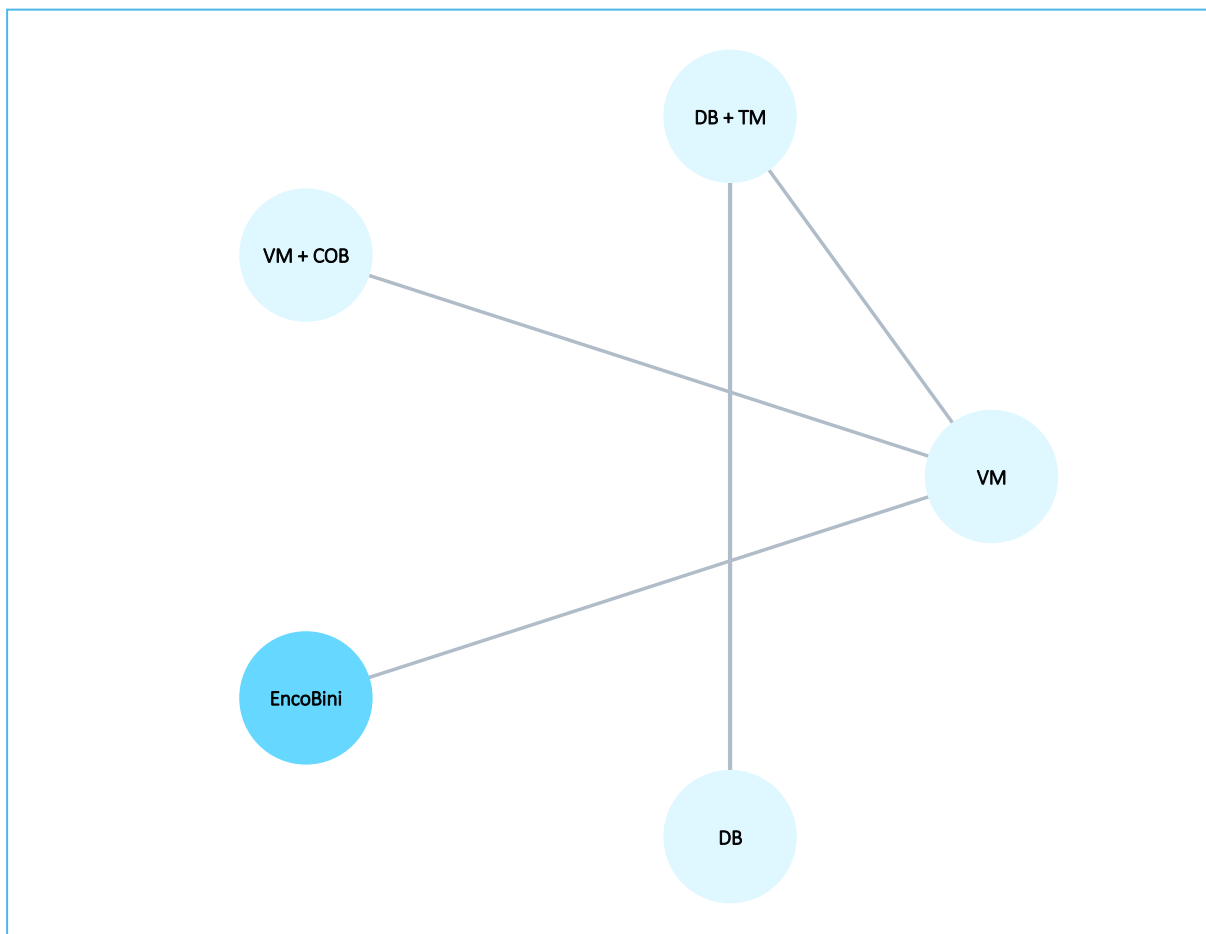
Obliczenia wykonano na podstawie 5 badań uwzględnionych w niniejszym raporcie – informacje o wykorzystanych danych podsumowano w tabeli poniżej. Dodatkowo, na wykresie pod tabelą zobrazowano sieć zależności między interwencjami wchodzącymi do sieci porównania pośredniego.

Tabela 74. Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny przeżycia wolnego od progresji choroby, analiza wrażliwości – ograniczona sieć porównania.

Badanie	Porównanie	HR	LCI	UCI	lnHR*	se lnHR*
<i>CoBRIM</i> (Ascierto 2016)	VM + COB vs VM	0,58	0,46	0,72	-0,545	0,114
<i>COMBI-v</i> (Robert 2016a)	DB + TM vs VM	0,61	0,51	0,73	-0,494	0,091
<i>COMBI-d</i> (Long 2017)	DB + TM vs DB	0,71	0,57	0,88	-0,342	0,111
<i>BRF113220, Part-C</i> (Long 2018)	DB + TM vs DB	0,44	0,28	0,67	-0,821	0,223
<i>COLUMBUS</i> (██████████)	EncoBini vs VM	████	████	████	████	████

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Wykres 35. Sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w badaniach wykorzystanych w ocenie przeżycia wolnego od progresji choroby, analiza wrażliwości – ograniczona sieć porównania.



Wyniki porównania pośredniego dla modeli efektów stałych (*fixed*) oraz losowych (*random*) podsumowano w tabeli poniżej. Z uwagi na bardzo szerokie przedziały wiarygodności uzyskane w modelu efektów losowych, świadczące o dużym rozrzucie wyniku, za lepiej przybliżający analizowane dane uznano model efektów stałych, pomimo że wartość parametru DIC była nieco mniejsza dla modelu efektów losowych. W modelu efektów losowych, uzyskane wyniki nie osiągnęły progu znamienności statystycznej.

Tabela 75. Wyniki porównania pośredniego, ocena przeżycia wolnego od progresji choroby, analiza wrażliwości – ograniczona sieć porównania.

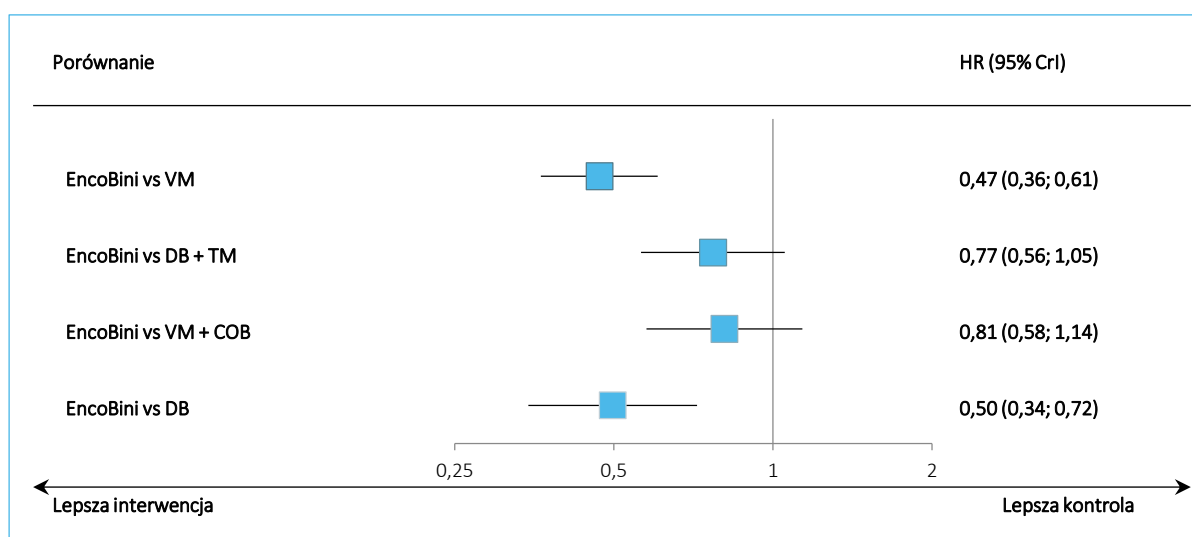
Porównanie	Średnia HR (95% CrI)	
	<u>Model fixed</u> DIC = 0,265	Model random DIC = -1,253
EncoBini vs VM	0,47 (0,36; 0,61)	0,47 (0,01; 48,86)

EncoBini vs DB + TM	0,77 (0,56; 1,05)	0,78 (0,00; 571,35)
EncoBini vs VM + COB	0,81 (0,58; 1,14)	0,82 (0,00; 555,02)
EncoBini vs DB	<b>0,50 (0,34; 0,72)</b>	0,45 (0,00; 659,84)

W przeprowadzonej analizie wrażliwości istotny statystycznie wynik odnotowano w porównaniu EncoBini z wemurafenibem, HR = 0,47 (95% CrI: 0,36; 0,61) oraz z dabrafenibem, HR = 0,50 (95% CrI: 0,34; 0,72). W pozostałych porównaniach nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między rozpatrywanymi interwencjami.

Podsumowanie uzyskanych wyników przedstawiono dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 36. Podsumowanie wyników porównania pośredniego, przeżycie wolnego od progresji choroby, analiza wrażliwości – ograniczona sieć porównania.



### 6.6.2.3.2 Analiza post-hoc nr 1

Analiza *post-hoc* oznaczona numerem 1 polegała na przeliczeniu HR dla PFS z badania *COLUMBUS* przy wykorzystaniu modelu Cox'a ze wszystkimi dostępnymi czynnikami stratyfikacji. W tabeli poniżej zestawiono dane wykorzystane w obliczeniach, natomiast na wykresie zobrazowano sieć zależności pomiędzy interwencjami uwzględnianymi w porównaniu pośrednim.

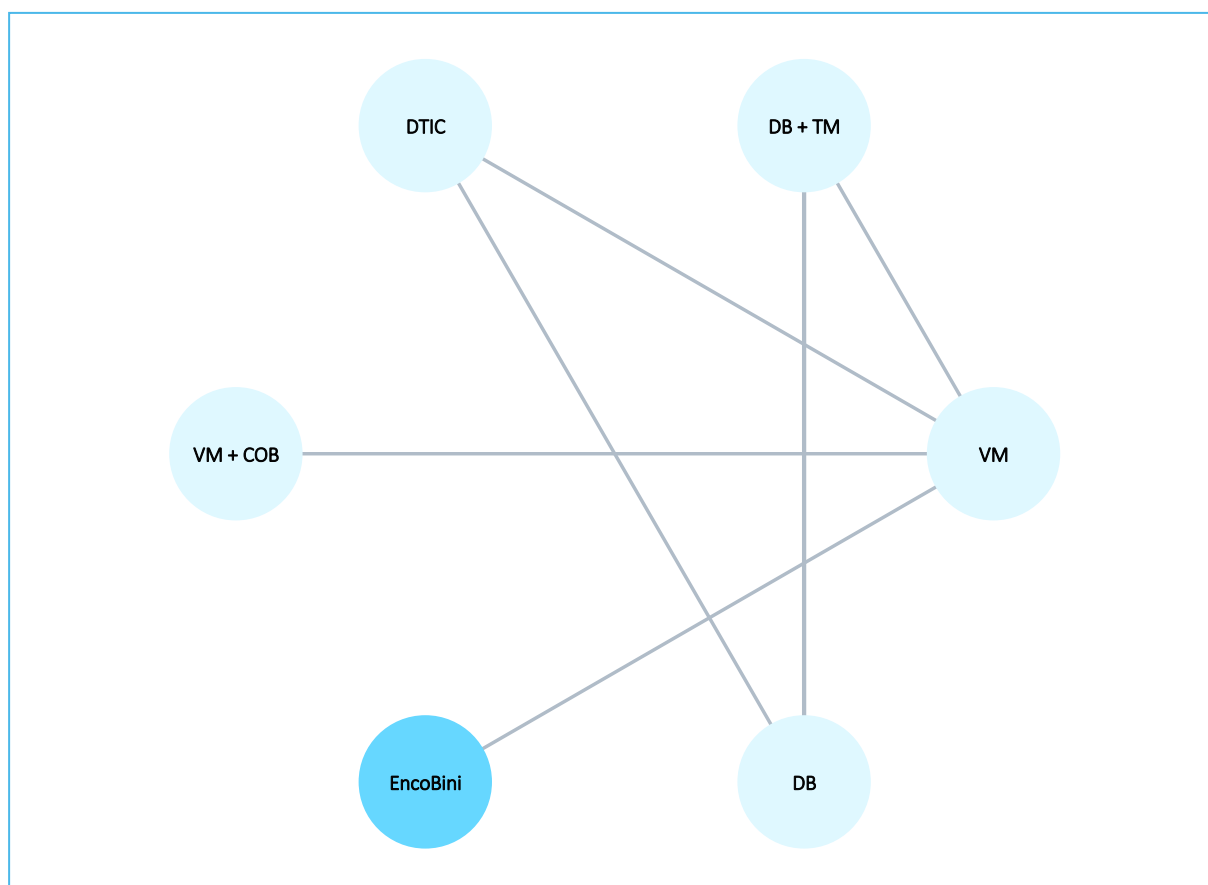
Tabela 76. Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny przeżycia wolnego od progresji choroby, analiza wrażliwości – ocena *post-hoc* nr 1.

Badanie	Porównanie	HR	LCI	UCI	lnHR*	se lnHR*
<i>CoBRIM</i> ( <i>Ascierto 2016</i> )	VM + COB vs VM	0,58	0,46	0,72	-0,545	0,114
<i>BREAK-3</i>	DB vs DTIC	0,37	0,23	0,57	-0,994	0,232

Badanie	Porównanie	HR	LCI	UCI	lnHR*	se lnHR*
<i>(Hauschild 2014)</i>						
<i>BRIM-3</i> <i>(McArthur 2014)</i>	VM vs DTIC	0,38	0,32	0,46	-0,968	0,093
<i>COMBI-v</i> <i>(Robert 2016a)</i>	DB + TM vs VM	0,61	0,51	0,73	-0,494	0,091
<i>COMBI-d</i> <i>(Long 2017)</i>	DB + TM vs DB	0,71	0,57	0,88	-0,342	0,111
<i>BRF113220, Part-C</i> <i>(Long 2018)</i>	DB + TM vs DB	0,44	0,28	0,67	-0,821	0,223
<i>COLUMBUS</i> <i>(██████████)</i>	EncoBini vs VM	████	████	████	████	████

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Wykres 37. Sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w badaniach wykorzystanych w ocenie przeżycia wolnego od progresji choroby, analiza wrażliwości – ocena *post-hoc* nr 1.



Poniższa tabela zawiera podsumowanie wyników obliczeń porównania pośredniego. W przeprowadzonym porównaniu pośrednim, jako lepiej dopasowujący analizowane dane wybrano model efektów

stałych (*fixed*), z uwagi na mniejszą wartość parametru DIC. W modelu efektów losowych, w żadnym z przeprowadzonych porównań nie stwierdzono znamiennej statystycznie wyników.

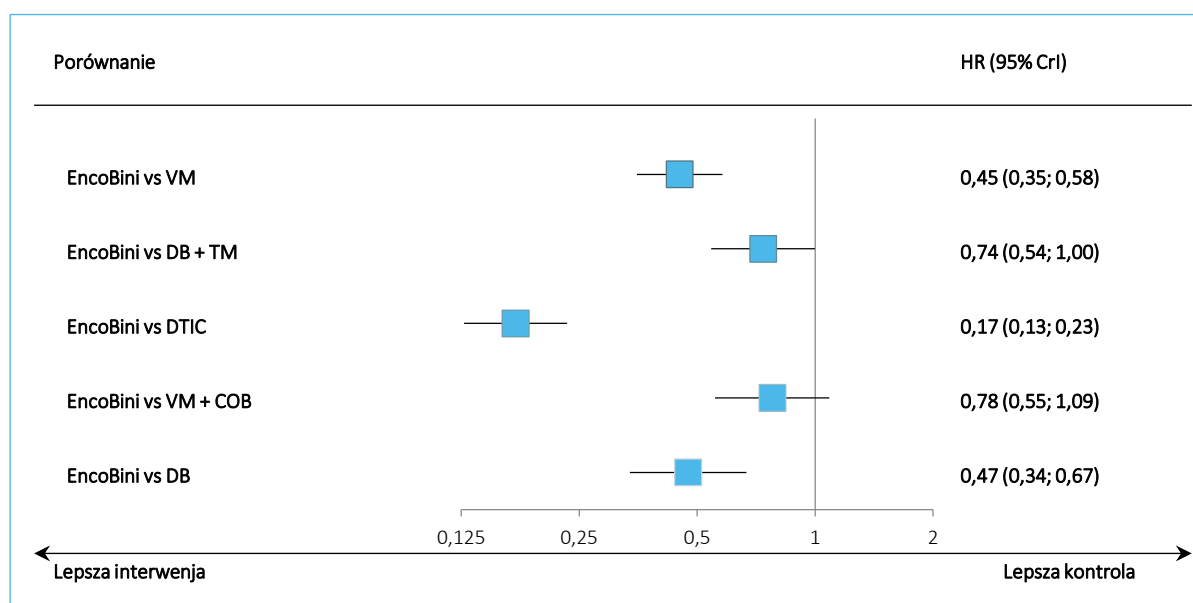
Tabela 77. Wyniki porównania pośredniego, ocena przeżycia wolnego od progresji choroby, analiza wrażliwości – ocena *post-hoc* nr 1.

Porównanie	Średnia HR (95% CrI)	
	<u>Model fixed</u> DIC = -1,769	Model random DIC = -1,533
EncoBini vs VM	<b>0,45 (0,35; 0,58)</b>	0,46 (0,06; 3,67)
EncoBini vs DB + TM	<b>0,737 (0,543; 0,998)</b>	0,76 (0,05; 11,44)
EncoBini vs DTIC	<b>0,17 (0,13; 0,23)</b>	0,17 (0,01; 2,57)
EncoBini vs VM + COB	0,78 (0,55; 1,09)	0,79 (0,04; 14,89)
EncoBini vs DB	<b>0,47 (0,34; 0,67)</b>	0,45 (0,03; 7,42)

Przeprowadzona analiza wrażliwości dała zbliżone wyniki do analizy głównej, przy czym nieistotny w analizie głównej wynik porównania z trametynibem zyskał istotność statystyczną, wskazując na mniejsze ryzyko progresji w przypadku chorych otrzymujących EncoBini: HR = 0,737 (95% CrI: 0,543; 0,998), choć zaznaczyć należy że przedział wiarygodności sugerował wynik na granicy istotności statystycznej. Pozostałe wyniki porównania były zgodne z tymi obserwowanymi w analizie głównej.

Dodatkowo, wyniki oceny dla modelu *fixed* podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 38. Podsumowanie wyników porównania pośredniego, przeżycie wolnego od progresji choroby, analiza wrażliwości – ocena *post-hoc* nr 1.



### 6.6.2.3.3 Analiza post-hoc nr 2

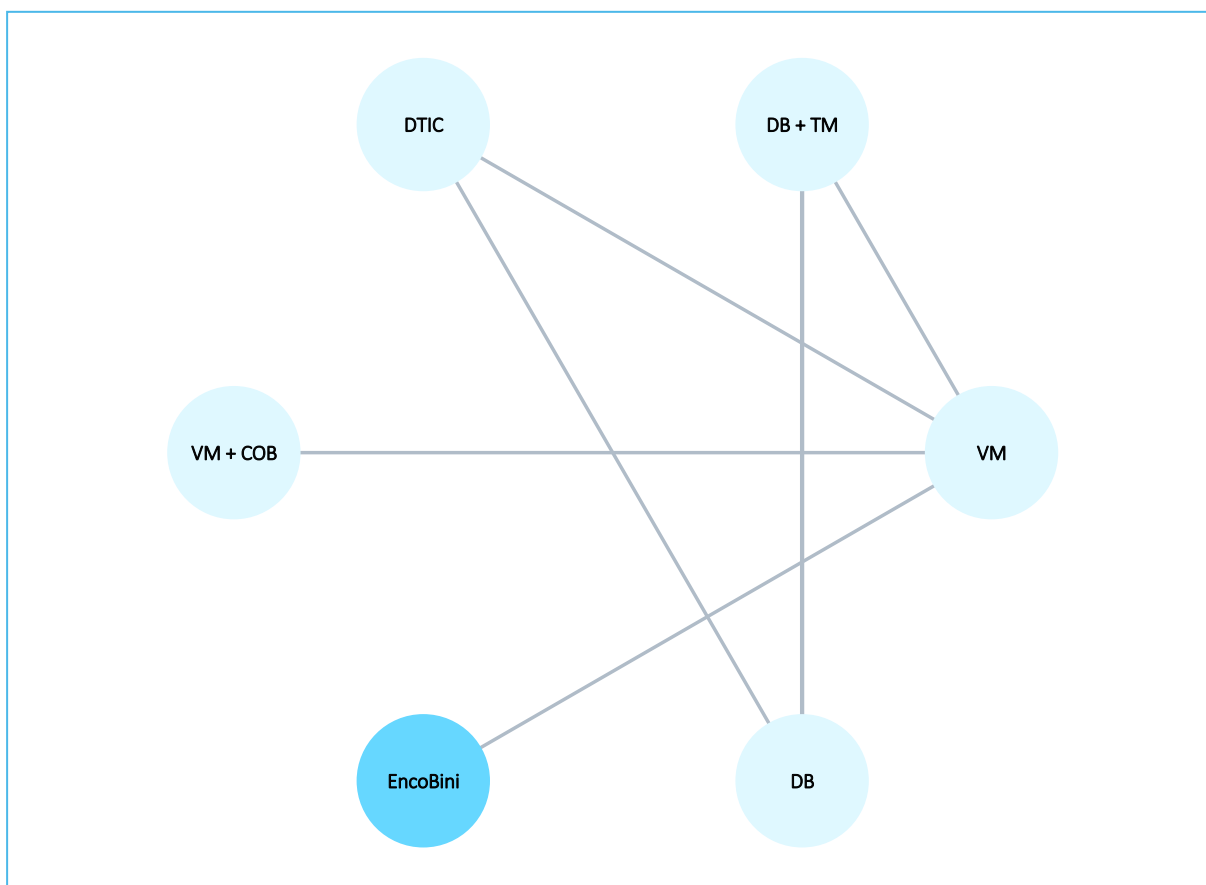
W drugiej analizie *post-hoc* HR dla PFS na podstawie danych z badania *COLUMBUS* wyznaczono za pomocą estymatora Pike'a. Dane wyjściowe wykorzystane w ramach porównania pośredniego zestawiono w tabeli poniżej, natomiast na wykresie zobrazowano sieć zależności między analizowanymi interwencjami.

Tabela 78. Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny przeżycia wolnego od progresji choroby, analiza wrażliwości – ocena *post-hoc* nr 2.

Badanie	Porównanie	HR	LCI	UCI	lnHR*	se lnHR*
<i>CoBRIM</i> (Ascierto 2016)	VM + COB vs VM	0,58	0,46	0,72	-0,545	0,114
<i>BREAK-3</i> (Hauschild 2014)	DB vs DTIC	0,37	0,23	0,57	-0,994	0,232
<i>BRIM-3</i> (McArthur 2014)	VM vs DTIC	0,38	0,32	0,46	-0,968	0,093
<i>COMBI-v</i> (Robert 2016a)	DB + TM vs VM	0,61	0,51	0,73	-0,494	0,091
<i>COMBI-d</i> (Long 2017)	DB + TM vs DB	0,71	0,57	0,88	-0,342	0,111
<i>BRF113220, Part-C</i> (Long 2018)	DB + TM vs DB	0,44	0,28	0,67	-0,821	0,223
<i>COLUMBUS</i> (██████████)	EncoBini vs VM	████	████	████	████	████

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Wykres 39. Sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w badaniach wykorzystanych w ocenie przeżycia wolnego od progresji choroby, analiza wrażliwości – ocena *post-hoc* nr 2.



W przeprowadzonym porównaniu pośrednim model efektów stałych (*fixed*) lepiej odzwierciedlał analizowane dane, z uwagi na mniejszą wartość parametru DIC w porównaniu z modelem efektów losowych (*random*). W modelu efektów losowych, w żadnym z przeprowadzonych porównań nie stwierdzono znamienych statystycznie wyników. Uzyskane wyniki zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 79. Wyniki porównania pośredniego, ocena przeżycia wolnego od progresji choroby, analiza wrażliwości – ocena *post-hoc* nr 2.

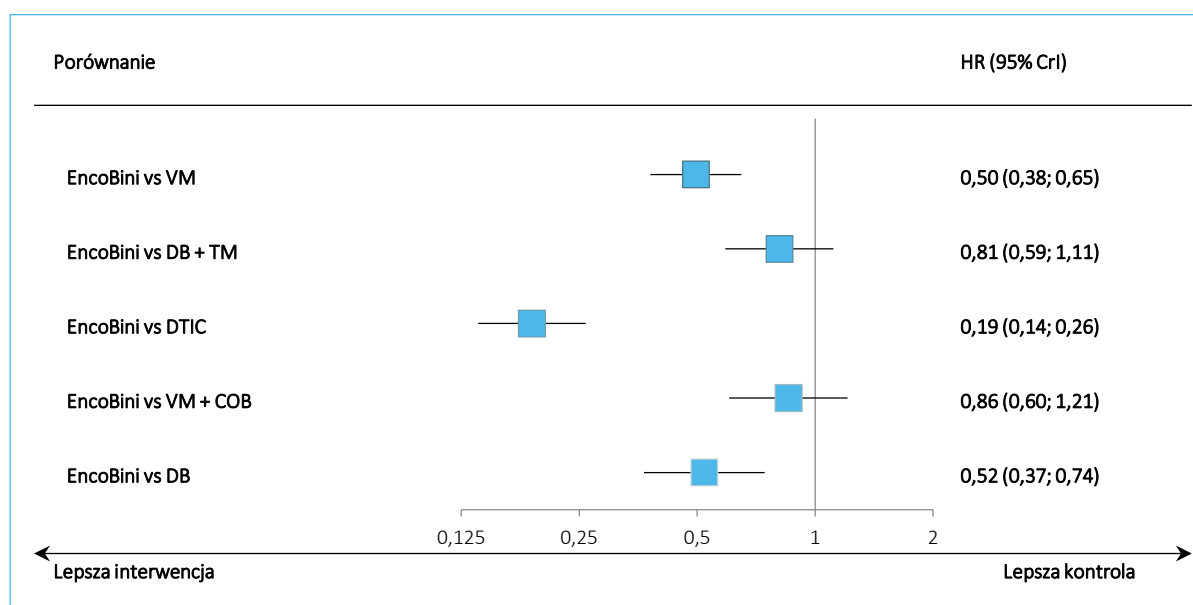
Porównanie	Średnia HR (95% CrI)	
	<u>Model fixed</u> DIC = -1,647	Model random DIC = -1,411
EncoBini vs VM	<b>0,50 (0,38; 0,65)</b>	0,50 (0,07; 4,03)
EncoBini vs DB + TM	0,81 (0,59; 1,11)	0,84 (0,06; 12,59)
EncoBini vs DTIC	<b>0,19 (0,14; 0,26)</b>	0,19 (0,01; 2,83)
EncoBini vs VM + COB	0,86 (0,60; 1,21)	0,87 (0,05; 16,41)
EncoBini vs DB	<b>0,52 (0,37; 0,74)</b>	0,50 (0,03; 8,17)



Wyniki uzyskane w analizie wrażliwości wykorzystującej dane z badania *COLUMBUS* obliczone w drugiej analizie *post-hoc* dały podobne wyniki co analiza główna i nie zmieniały jej wnioskowania – istotny statystycznie wynik, świadczący o mniejszym ryzyku progresji choroby u chorych leczonych EncoBini w porównaniu do chorych leczonych wemurafenibem oraz dabrafenibem. W przypadku pozostałych porównań z komparatorami uwzględnianymi w ocenie nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic między analizowanymi grupami.

Wyniki uzyskane w ramach modelu *fixed* podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 40. Podsumowanie wyników porównania pośredniego, przeżycie wolnego od progresji choroby, analiza wrażliwości – ocena *post-hoc* nr 2.



## 6.6.3 Odpowiedź na leczenie

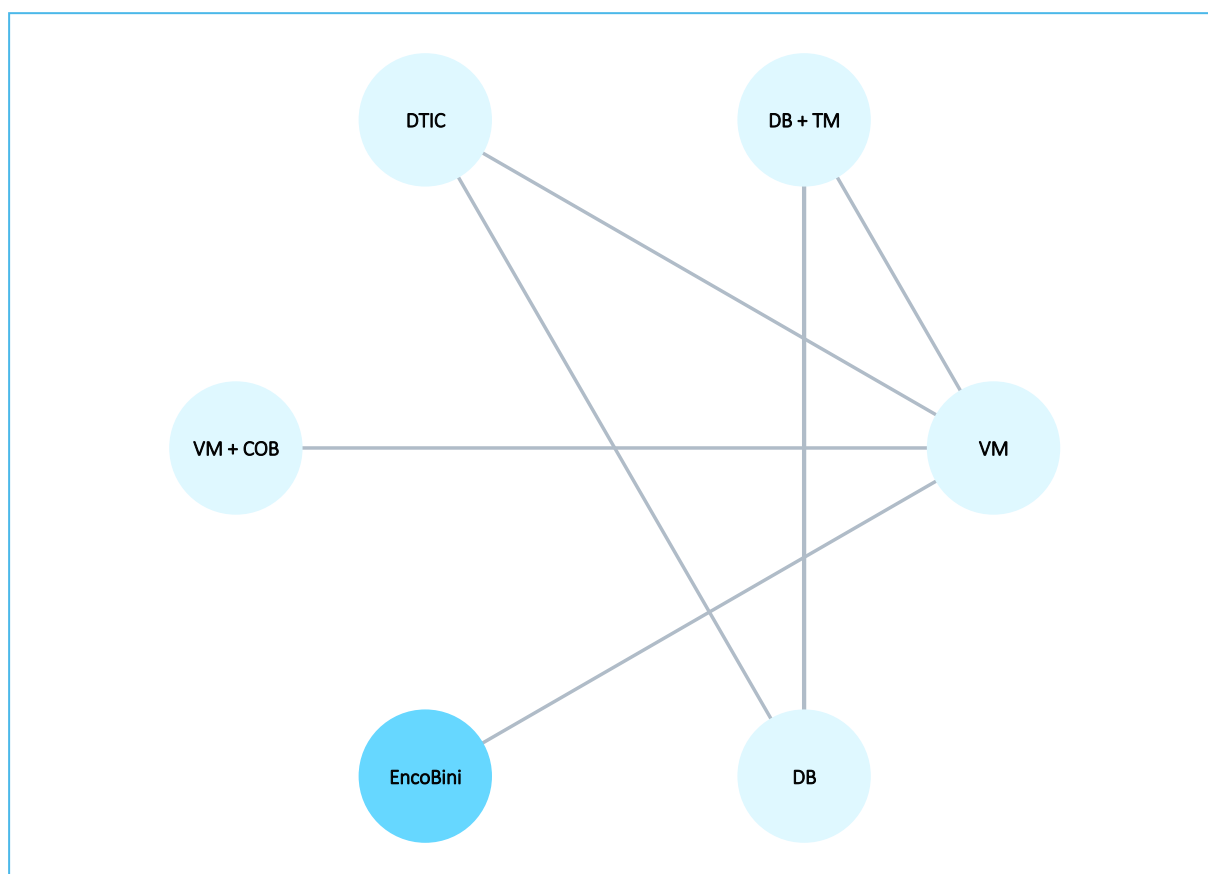
### 6.6.3.1 Obiektywna odpowiedź na leczenie

Ocenę obiektywnej odpowiedzi na leczenie (suma całkowitej oraz częściowej odpowiedzi) oceniano w siedmiu analizowanych badaniach. Wyjściowe dane wykorzystane w porównaniu pośrednim podsumowano w tabeli poniżej, natomiast na wykresie przedstawiono sieć zależności tworzonych przez interwencje uwzględnione w porównaniu pośrednim.

Tabela 80. Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny obiektywnej odpowiedzi na leczenie.

Badanie	Porównanie	n	N	n	N
COMBI-d (Long 2017)	DB + TM vs DB	144	211	116	212
BRF113220, Part-C (Long 2018)	DB + TM vs DB	41	54	29	54
COMBI-v (Robert 2016)	DB + TM vs VM	236	352	187	352
BRIM-3 (McArthur 2014)	VM vs DTIC	192	337	29	338
BREAK-3 (Hauschild 2012)	DB vs DTIC	99	187	12	63
COLUMBUS (Dummer 2018a)	EncoBini vs VM	122	192	78	191
CoBRIM (Ascierto 2016)	VM + COB vs VM	172	247	124	248

Wykres 41. Sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w badaniach wykorzystanych w ocenie obiektywnej odpowiedzi na leczenie.



W obliczeniach porównania pośredniego przyjęto model efektów stałych (*fixed*), z uwagi na mniejszy rozrzut wyników wokół uzyskanej średniej w porównaniu do modelu efektów losowych (*random*), przy podobnej wartości parametru DIC. W modelu *random* nie obserwowano znamienych statystycznie różnic względem komparatorów uwzględnianych w niniejszej analizie.

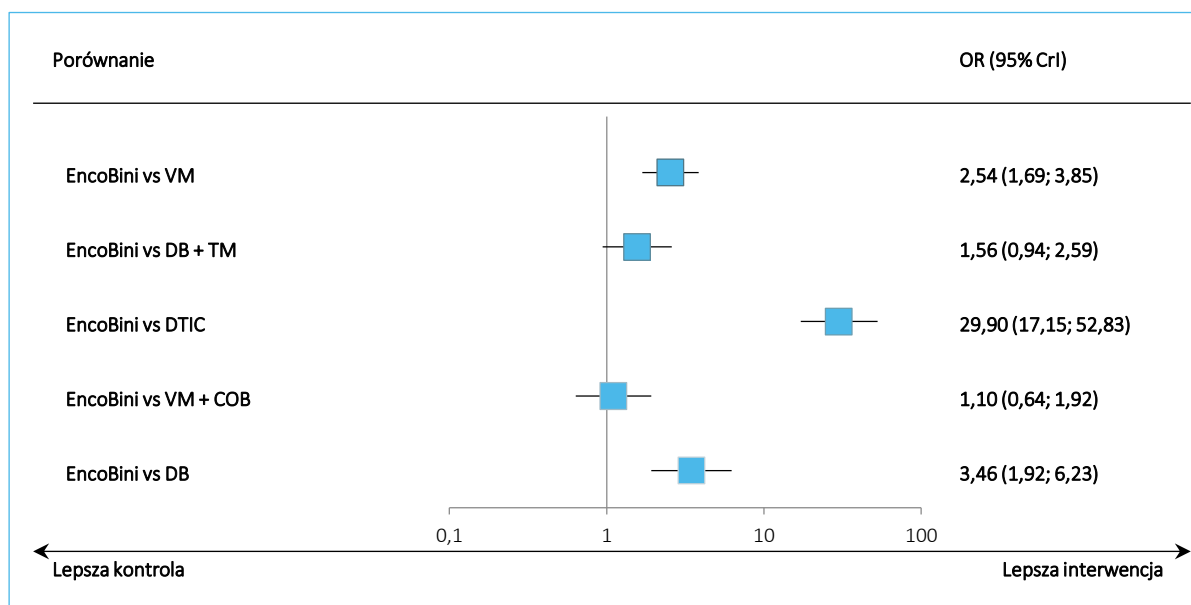
Tabela 81. Wyniki porównania pośredniego, ocena obiektywnej odpowiedzi na leczenie.

Porównanie	Średnia OR (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 105,906	Model random DIC = 104,629
EncoBini vs VM	<b>2,54 (1,69; 3,85)</b>	2,55 (0,41; 15,85)
EncoBini vs DB + TM	1,56 (0,94; 2,59)	1,75 (0,16; 20,84)
EncoBini vs DTIC	<b>29,90 (17,15; 52,83)</b>	<b>28,93 (2,60; 322,47)</b>
EncoBini vs VM + COB	1,10 (0,64; 1,92)	1,11 (0,08; 15,01)
EncoBini vs DB	<b>3,46 (1,92; 6,23)</b>	4,25 (0,37; 57,86)

Terapia EncoBini, w porównaniu do alternatywnych interwencji, zwiększała szansę pacjentów na uzyskanie obiektywnej odpowiedzi na leczenie, przy czym porównanie z wemurafenibem oraz dabrafenibem osiągnęło poziom istotności statystycznej: odpowiednio OR = 2,54 (95% CrI: 1,69; 8,35) oraz 3,46 (95% CrI: 1,92; 6,23).

Na wykresie poniżej podsumowano dodatkowo wyniki uzyskane w modelu efektów stałych (*fixed*).

Wykres 42. Podsumowanie wyników porównania pośredniego, ocena obiektywnej odpowiedzi na leczenie.



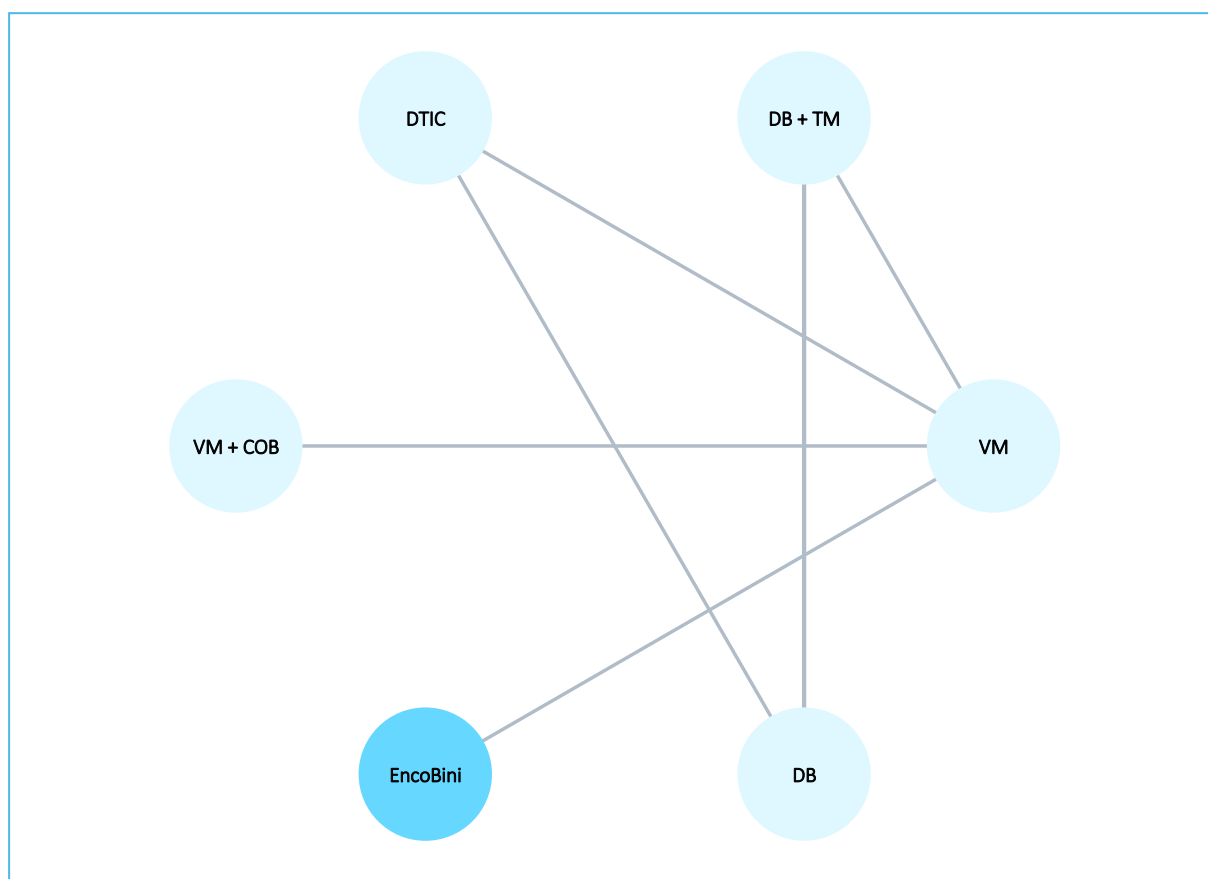
### 6.6.3.2 Całkowita odpowiedź

Tabela poniżej podsumowuje dane wyjściowe (liczby chorych) uwzględnione w ocenie pośredniej szansy uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie, natomiast pod tabelą przedstawiono wykres przedstawiający sieć zależności między interwencjami ujętymi w ramach porównania pośredniego.

Tabela 82. Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny całkowitej odpowiedzi na leczenie.

Badanie	Porównanie	n	N	n	N
BRF113220, Part-C (Long 2018)	DB + TM vs DB	9	54	2	54
COMBI-d (Long 2017)	DB + TM vs DB	38	211	31	212
COMBI-v (Robert 2016b)	DB + TM vs VM	68	352	41	352
BRIM-3 (McArthur 2014)	VM vs DTIC	19	337	4	338
BREAK-3 (Hauschild 2012)	DB vs DTIC	6	187	1	63
COLUMBUS (Dummer 2018a)	EncoBini vs VM	22	192	16	191
CoBRIM (Ascierto 2016)	VM + COB vs VM	39	247	26	248

Wykres 43. Sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w badaniach wykorzystanych w ocenie całkowitej odpowiedzi na leczenie.



W porównaniu pośrednim oba analizowane modele miały zbliżoną wartość parametru DIC, jednak model efektów stałych (*fixed*) charakteryzował się mniejszym rozrzutem wartości wokół średniej, dlatego został wybrany jako lepiej dopasowujący dane, choć w obu modelach nie wykazano znamienych

różnic między analizowanymi EncoBini a komparatorami uwzględnianymi w analizie. Wyniki porównania pośredniego podsumowano w tabeli poniżej.

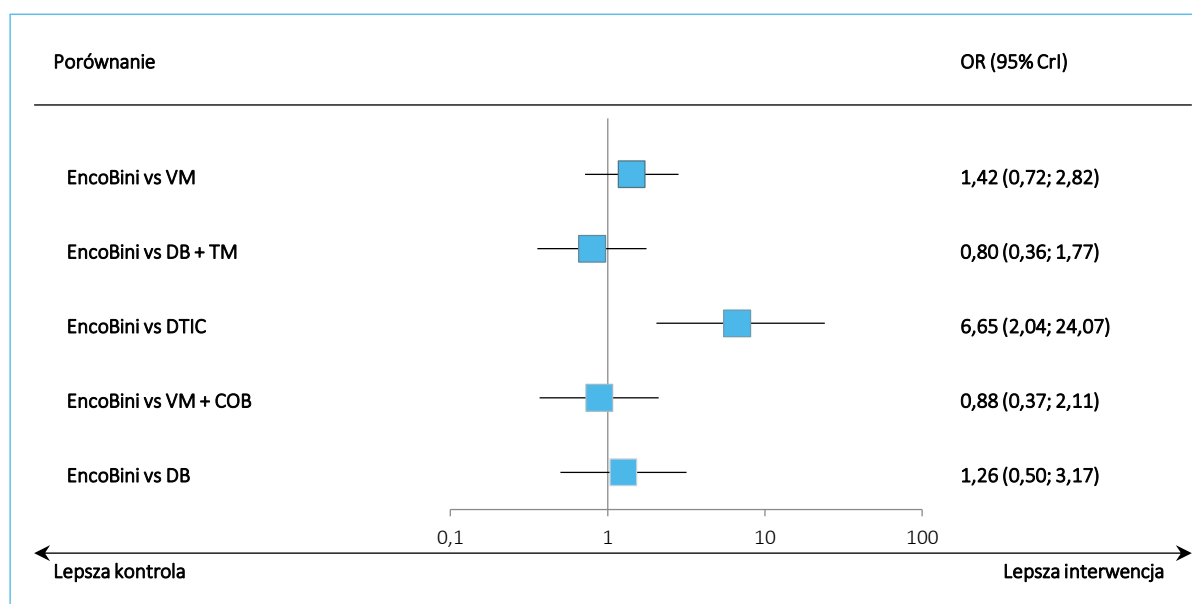
Tabela 83. Wyniki porównania pośredniego, ocena całkowitej odpowiedzi na leczenie.

Porównanie	Średnia OR (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 89,236	Model random DIC = 88,740
EncoBini vs VM	1,42 (0,72; 2,82)	1,43 (0,14; 15,20)
EncoBini vs DB + TM	0,80 (0,36; 1,77)	0,84 (0,04; 18,78)
EncoBini vs DTIC	<b>6,65 (2,04; 24,07)</b>	7,04 (0,32; 171,23)
EncoBini vs VM + COB	0,88 (0,37; 2,11)	0,88 (0,03; 23,86)
EncoBini vs DB	1,26 (0,50; 3,17)	1,88 (0,08; 56,60)

W przeprowadzonych porównaniach dla EncoBini oraz komparatorów uwzględnianych w analizie, szansa uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie była porównywalna w grupach chorych otrzymujących EncoBini oraz w grupach otrzymujących alternatywne interwencje.

Wyniki uzyskane w modelu *fixed* przedstawiono na wykresie poniżej.

Wykres 44. Podsumowanie wyników porównania pośredniego, ocena całkowitej odpowiedzi na leczenie.



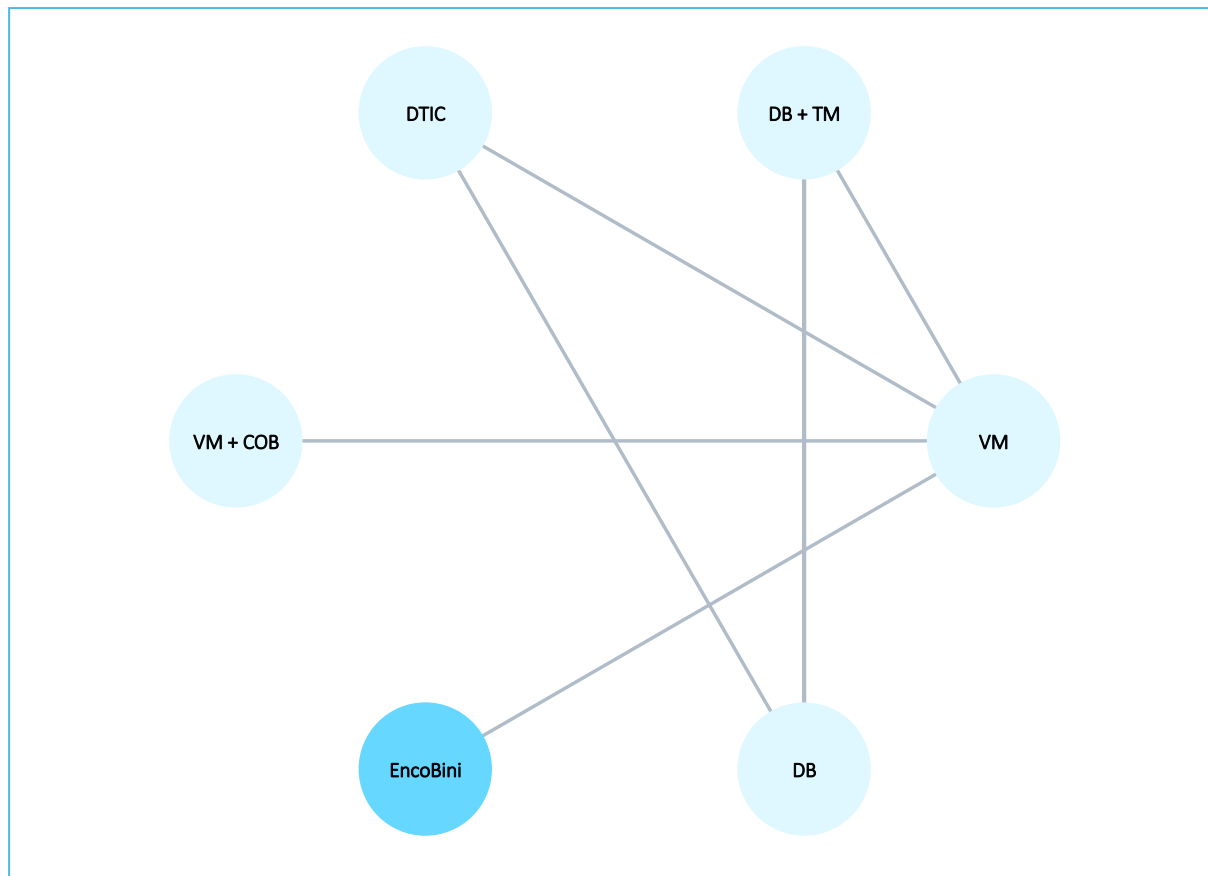
### 6.6.3.3 Częściowa odpowiedź

Dane wyjściowe wykorzystane w ocenie częściowej odpowiedzi na leczenie podsumowano w tabeli zamieszczonej poniżej, natomiast na wykresie przedstawiono zależności pomiędzy interwencjami tworzącymi sieć porównania pośredniego.

Tabela 84. Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny całkowitej odpowiedzi na leczenie.

Badanie	Porównanie	n	N	n	N
<i>BRF113220, Part-C (Long 2018)</i>	DB + TM vs DB	32	54	27	54
<i>COMBI-d (Long 2017)</i>	DB + TM vs DB	106	211	85	212
<i>COMBI-v (Robert 2016b)</i>	DB + TM vs VM	168	352	146	352
<i>BREAK-3 (Hauschild 2012)</i>	DB vs DTIC	87	187	3	63
<i>BRIM-3 (McArthur 2014)</i>	VM vs DTIC	173	337	25	338
<i>COLUMBUS (Dummer 2018a)</i>	EncoBini vs VM	100	192	62	191
<i>CoBRIM (Ascierto 2016)</i>	VM + COB vs VM	133	247	98	248

Wykres 45. Sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w badaniach wykorzystanych w ocenie częściowej odpowiedzi na leczenie.



Wyniki uzyskane w ramach przeprowadzonych obliczeń podsumowano w tabeli poniżej. Z uwagi na nieco mniejszą wartość parametru DIC oraz mniejszy rozrzut wyniku wokół średniego OR, jako lepiej dopasowujący dane wybrano model efektów stałych (*fixed*).

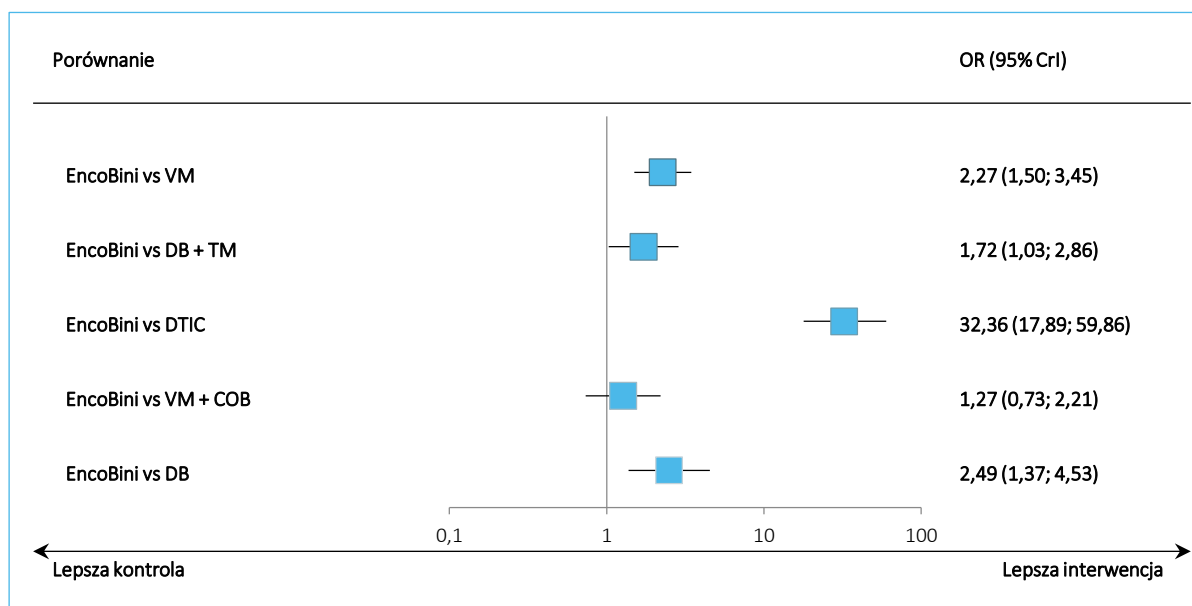
Tabela 85. Wyniki porównania pośredniego, ocena częściowej odpowiedzi na leczenie.

Porównanie	Średnia OR (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 100,534	Model random DIC = 102,103
EncoBini vs VM	2,27 (1,50; 3,45)	2,27 (0,52; 9,72)
EncoBini vs DB + TM	1,72 (1,03; 2,86)	1,62 (0,22; 10,63)
EncoBini vs DTIC	32,36 (17,89; 59,86)	33,72 (5,14; 246,41)
EncoBini vs VM + COB	1,27 (0,73; 2,21)	1,27 (0,16; 10,10)
EncoBini vs DB	2,49 (1,37; 4,53)	2,30 (0,28; 16,15)

Szansa uzyskania częściowej odpowiedzi na leczenie była wyższa u pacjentów otrzymujących EncoBini i w większości porównań wynik był istotny statystycznie – jedynie w przypadku porównania EncoBini z kobimetynibem skojarzonym z wimetynibem nie uzyskano znamiennego statystycznie wyniku – OR = 1,27 (95% CrI: 0,73; 2,21).

Podsumowanie wyników uzyskanych w ramach modelu efektów stałych przedstawiono na wykresie poniżej.

Wykres 46. Podsumowanie wyników porównania pośredniego, ocena częściowej odpowiedzi na leczenie.



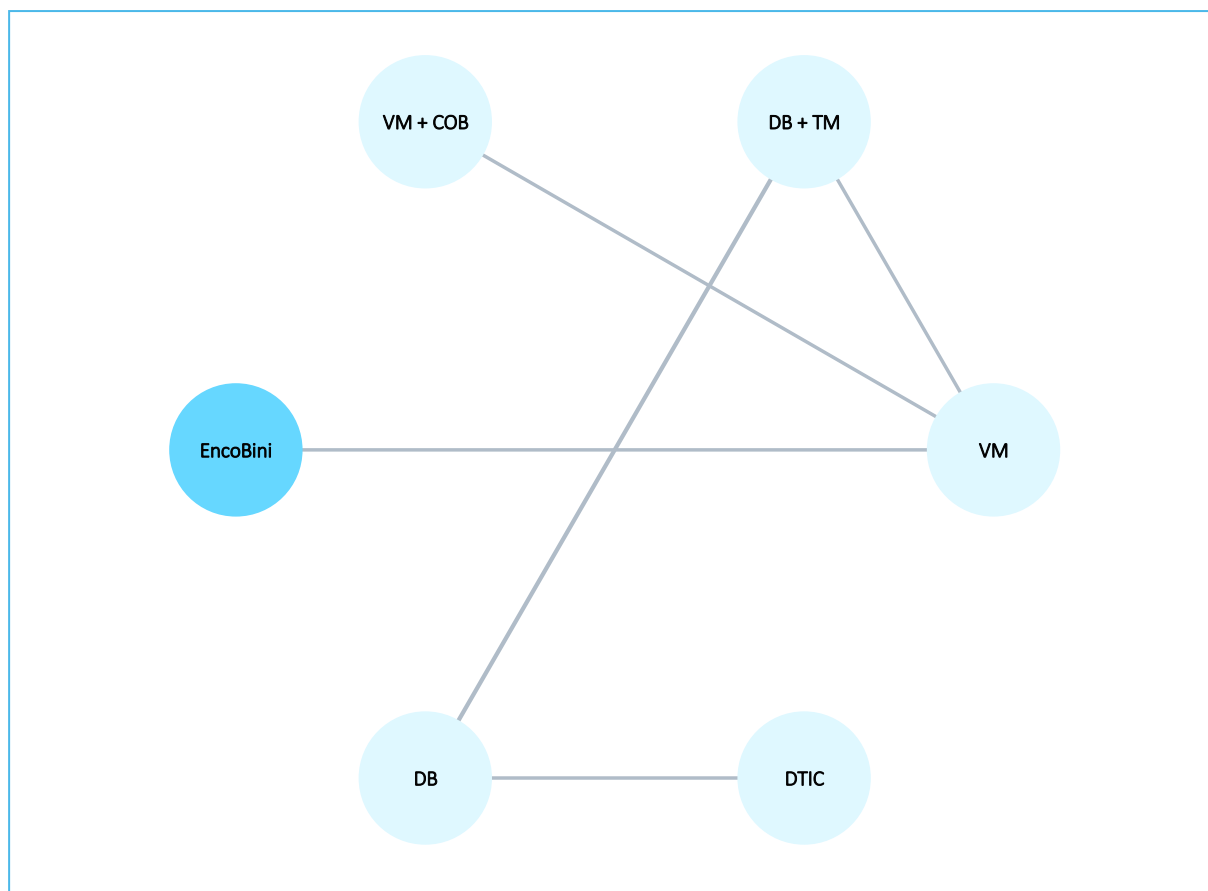
### 6.6.3.4 Choroba stabilna

W poniższej tabeli przedstawiono informacje odnośnie danych wejściowych wykorzystanych w porównaniu pośrednim dla szansy uzyskania choroby stabilnej. Dodatkowo, pod tabelą przedstawiono wykres ilustrujący zależności między interwencjami uwzględnionymi w porównaniu pośrednim.

Tabela 86. Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny choroby stabilnej.

Badanie	Porównanie	n	N	n	N
<i>BRF113220, Part-C (Long 2018)</i>	DB + TM vs DB	13	54	22	54
<i>BREAK-3 (Hauschild 2012)</i>	DB vs DTIC	78	187	30	63
<i>COMBI-d (Long 2017)</i>	DB + TM vs DB	51	211	68	212
<i>COLUMBUS (Dummer 2018a)</i>	EncoBini vs VM	45	192	71	191
<i>COMBI-v (Robert 2016b)</i>	DB + TM vs VM	83	352	109	352
<i>CoBRIM (Ascierto 2016)</i>	VM + COB vs VM	44	247	92	248

Wykres 47. Sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w badaniach wykorzystanych w ocenie choroby stabilnej.





W przeprowadzonym porównaniu pośrednim oba modele dobrze dopasowywały analizowane dane, ale w przypadku modelu efektów stałych (*fixed*) wartość parametru DIC była nieco niższa, dlatego został wybrany jako główny. W modelu *random* w żadnym porównaniu nie uzyskano znamiennej statystycznie wyników. Uzyskane wyniki podsumowano w tabeli poniżej.

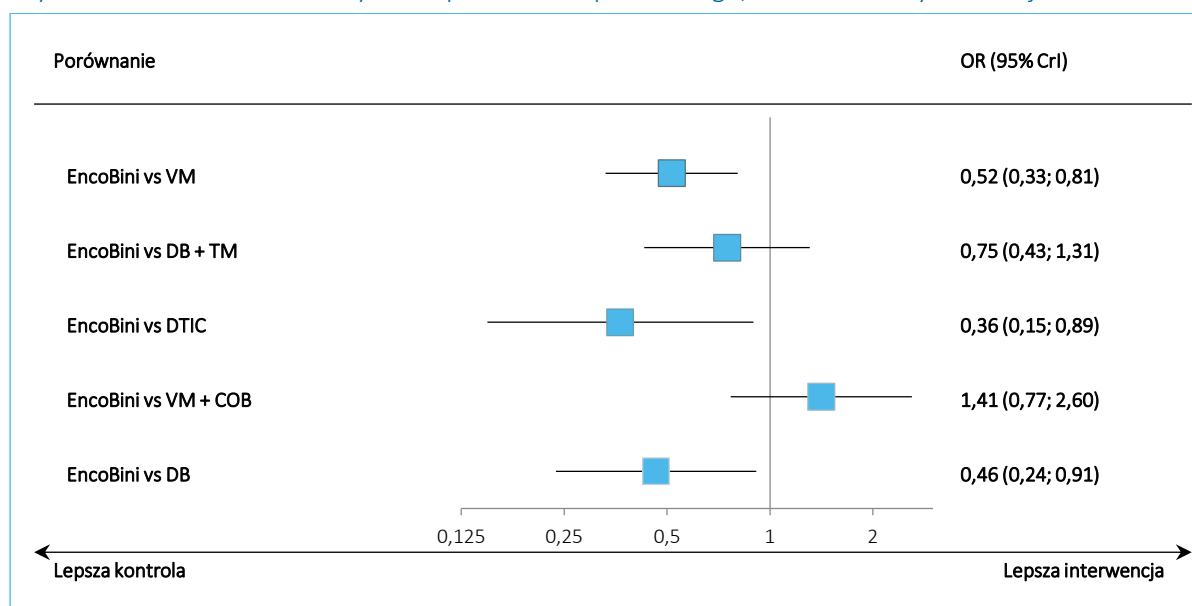
Tabela 87. Wyniki porównania pośredniego, ocena choroby stabilnej.

Porównanie	Średnia OR (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 87,156	Model random DIC = 88,113
EncoBini vs VM	<b>0,52 (0,33; 0,81)</b>	0,51 (0,06; 4,08)
EncoBini vs DB + TM	0,75 (0,43; 1,31)	0,74 (0,04; 13,80)
EncoBini vs DTIC	<b>0,36 (0,15; 0,89)</b>	0,34 (0,01; 15,82)
EncoBini vs VM + COB	1,41 (0,77; 2,60)	1,41 (0,07; 26,21)
EncoBini vs DB	<b>0,46 (0,24; 0,91)</b>	0,42 (0,02; 10,58)

Istotne wyniki uzyskano dla porównania EncoBini z wemurafenibem oraz dabrafenibem – w każdym przypadku szansa pozostania w chorobie stabilnej była niższa u chorych otrzymujących EncoBini, co było związane z faktem, że chorzy częściej uzyskiwali odpowiedź na leczenie niż pozostawali w stabilizacji choroby. W porównaniu do pozostałych komparatorów uwzględnianych w analizie nie wykazano znamiennej statystycznie różnic.

Wyniki dla modelu efektów stałych (*fixed*) podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 48. Podsumowanie wyników porównania pośredniego, ocena choroby stabilnej.



## 6.6.4 Jakość życia

### 6.6.4.1 Kwestionariusz FACT-M

#### 6.6.4.1.1 Zmiana wyniku kwestionariusza FACT-M, ocena w 32 tygodniu

Wśród chorych na czerniaka możliwa jest ocena jakości życia za pomocą kwestionariusza FACT-M. Wyniki oceny przeprowadzonej w 32 tygodniu terapii za pomocą tego narzędzia zostały uwzględnione w porównaniu pośrednim. Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach w ramach porównania pośredniego zamieszczono w tabeli poniżej.

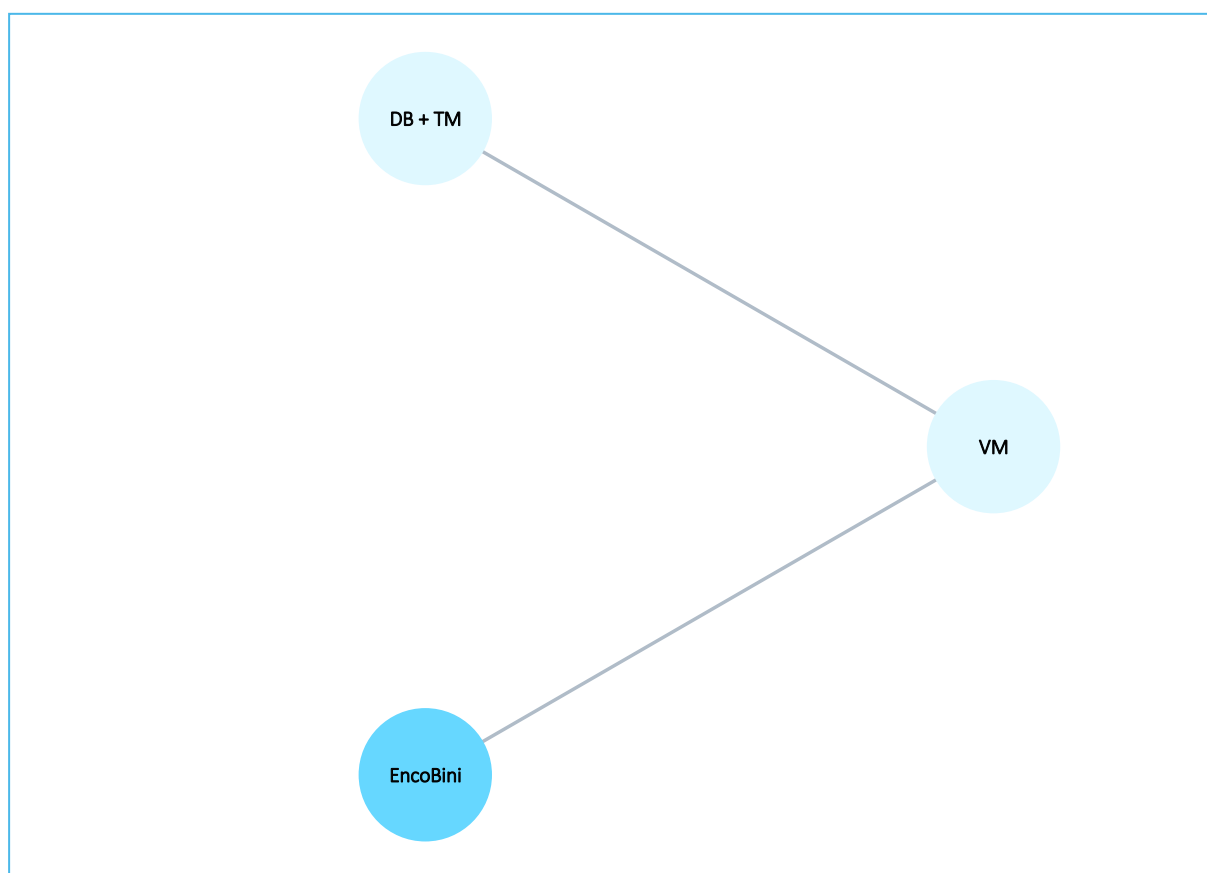
Tabela 88. Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza FACT-M, ocena w 32 tyg.

Badanie	Porównanie	MD	LCI	UCI	MD*	SE*
<i>COLUMBUS</i> (██████████)	EncoBini vs VM	█	█	█	██████	██████
<i>COMBI-v</i> ( <i>Grob 2015</i> )	DB + TM vs VM	3,39	2,23	4,55	3,39	0,59

\* obliczone na podstawie dostępnych danych.

Na poniższym wykresie przedstawiono schematycznie sieć zależności utworzoną przez interwencje włączone do porównania pośredniego.

Wykres 49. Sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w badaniach wykorzystanych dla średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza EQ-5D, ocena w 32 tyg.



Wartości parametru DIC dla obu modeli były bardzo zbliżone, jednak zgodnie z przyjętym podejściem (preferowany model *fixed* w przypadku zbliżonych wartości DIC) za lepiej dopasowany uznano model efektów stałych, i jego wyniki opisano poniżej oraz przedstawiono w tabeli i na wykresie. W modelu *random* uzyskane wyniki nie uzyskały istotności statystycznej.

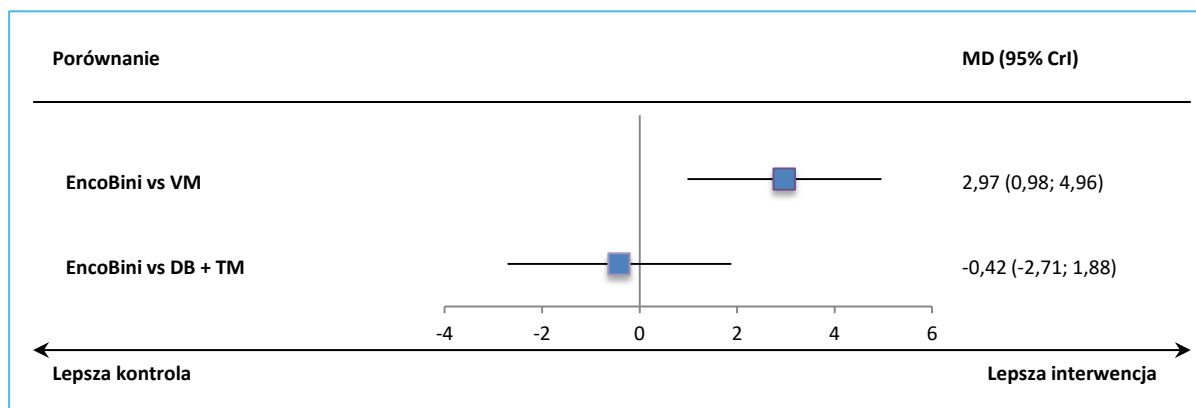
Tabela 89. Wyniki porównania pośredniego – ocena średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza EQ-5D, ocena w 32 tyg.

Porównanie	Średnia MD (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 6,652	Model random DIC = 6,645
EncoBini vs VM	2,97 (0,98; 4,96)	2,99 (-3,45; 9,46)
EncoBini vs DB + TM	-0,42 (-2,71; 1,88)	-0,40 (-9,48; 8,68)

W porównaniu do monoterapii wemurafenibem zastosowanie terapii skojarzonej enkorafenibem i binimetynibem znamienne poprawiało jakość życia pacjentów mierzoną za pomocą kwestionariusza

FACT-M, MD = 2,97 (95% CrI: 0,98; 4,96). W przypadku porównania vs terapia skojarzona dabrafenib + trametynib odnotowane różnice nie były znamienne: MD = -0,42 (95% CrI: -2,71; 1,88).

Wykres 50. Podsumowanie wyników porównania pośredniego – ocena średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza FACT-M, ocena w 32 tyg.



#### 6.6.4.1.2 Zmiana wyniku kwestionariusza FACT-M, ocena w momencie progresji choroby

W ramach porównania pośredniego przeanalizowano również różnice zmian wyniku kwestionariusza FACT-M w momencie progresji choroby. Do porównania tego włączono dwie próby, a wykorzystane dane wyjściowe zebrano w tabeli poniżej.

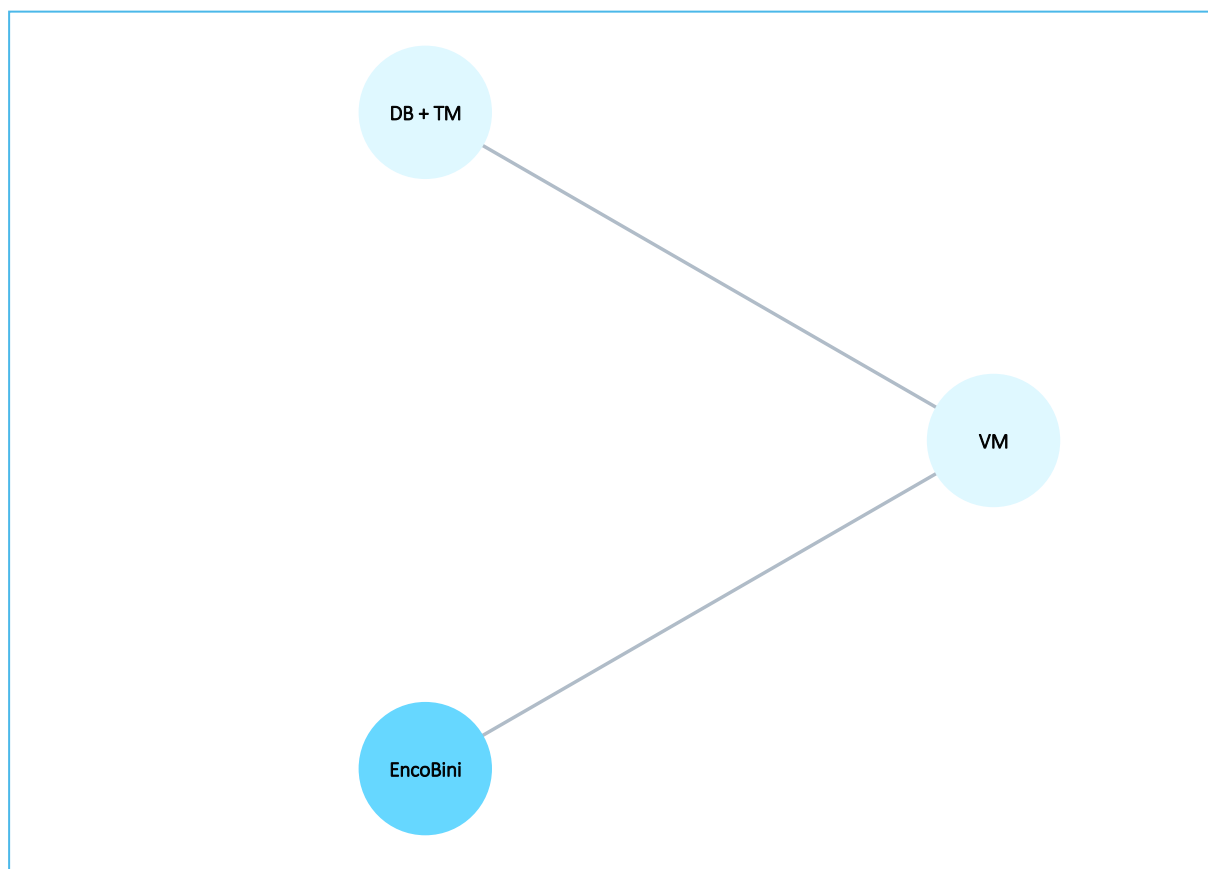
Tabela 90. Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza FACT-M, ocena w momencie progresji choroby.

Badanie	Porównanie	MD	LCI	UCI	MD*	SE*
<i>COLUMBUS</i> (██████████)	EncoBini vs VM	█	█	█	█	█
<i>COMBI-v</i> ( <i>Grob 2015</i> )	DB + TM vs VM	3,68	2,39	4,96	3,68	0,66

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Na poniższym wykresie przedstawiono sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w badaniach włączonych do porównania pośredniego dla analizowanego punktu końcowego.

Wykres 51. Sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w badaniach wykorzystanych dla średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza FACT-M, ocena w momencie progresji choroby.



W opisie wyników uwzględniono wyniki uzyskane dla modelu *fixed* – przy zbliżonej wartości parametru DIC, w modelu tym obserwowano mniejszy rozrzut wyników wokół średniej niż w modelu *random*. W przypadku modelu *random*, w żadnym z porównań nie stwierdzono znamiennej statystycznie różnicy między analizowanymi grupami. Wyniki porównania pośredniego podsumowano w tabeli poniżej oraz przedstawiono schematycznie na wykresie pod tabelą.

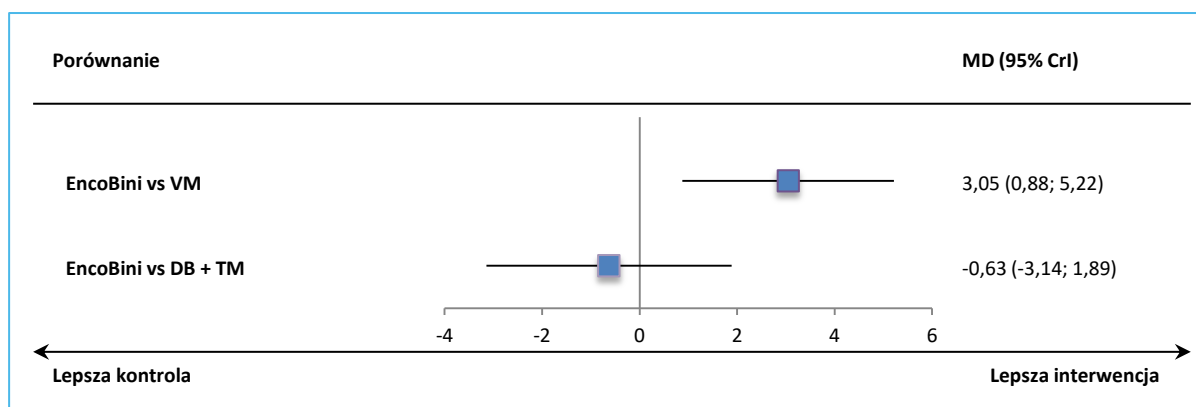
Tabela 91. Wyniki porównania pośredniego – ocena średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza FACT-M, ocena w momencie progresji choroby.

Porównanie	Średnia MD (95% CrI)	
	<u>Model fixed</u> DIC = 7,031	Model random DIC = 7,024
EncoBini vs VM	3,05 (0,88; 5,22)	3,06 (-3,43; 9,60)
EncoBini vs DB + TM	-0,63 (-3,14; 1,89)	-0,62 (-9,72; 8,52)

W wyniku porównania pośredniego odnotowano istotne różnice w zmianie wyniku FACT-M między grupami EncoBini oraz wemurafenibu – MD = 3,05 (95% CrI: 0,88; 5,22). Dla porównań EncoBini

z dabrafenibem skojarzonym z trametynibem nie odnotowano istotnych statystycznie średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza FACT-M dokonywanej w momencie progresji choroby. W modelu random uzyskane wyniki również nie wykazały istotności statystycznej.

Wykres 52. Podsumowanie wyników porównania pośredniego – ocena średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza FACT-M, ocena w momencie progresji choroby.



#### 6.6.4.1 Kwestionariusz EQ-5D

##### 6.6.4.1.1 Zmiana wyniku kwestionariusza EQ-5D, ocena w 32 tygodniu

W ocenie jakości życia uwzględniono wyniki oceny za pomocą kwestionariusza EQ-5D przeprowadzonej w 32 tygodniu terapii. Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach w ramach porównania pośredniego zamieszczono w tabeli poniżej.

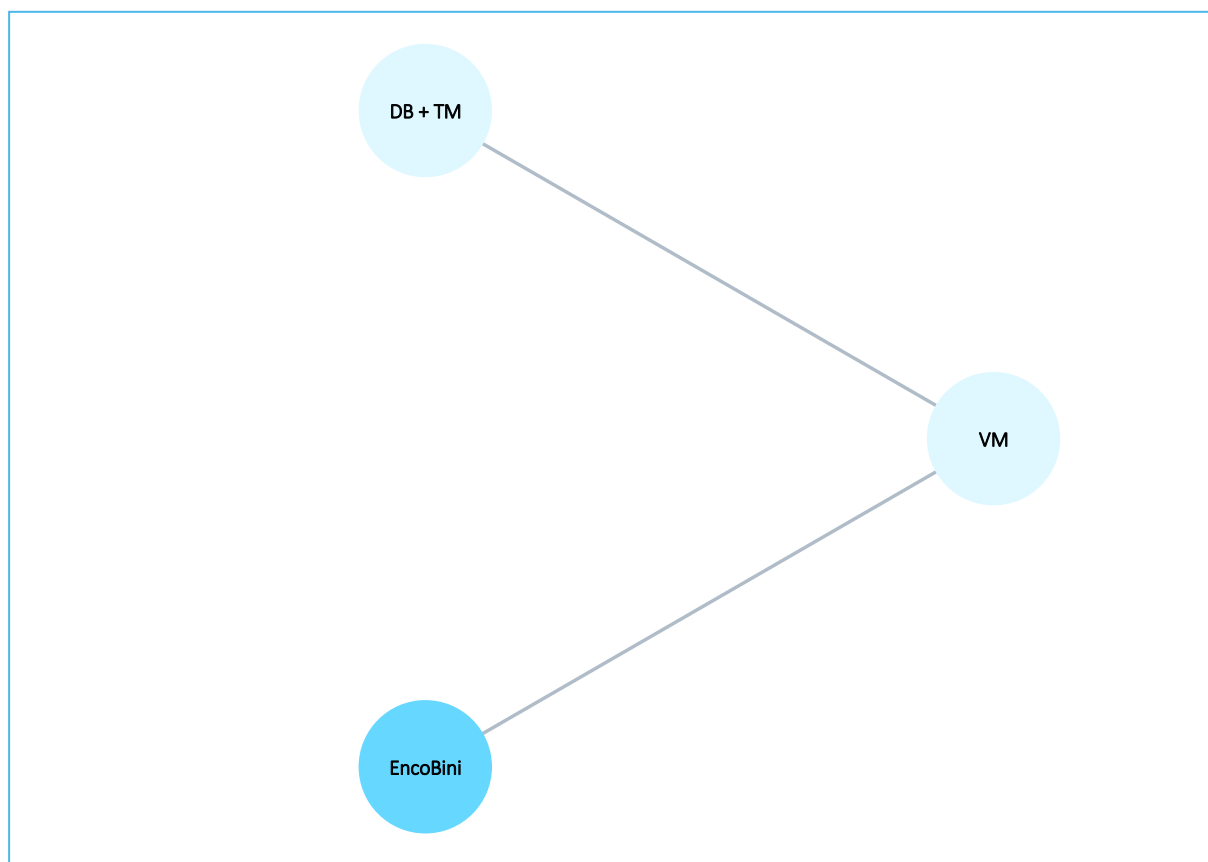
Tabela 92. Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza EQ-5D, ocena w 32 tyg.

Badanie	Porównanie	MD	LCI	UCI	MD*	SE*
<i>COLUMBUS</i> (████████)	EncoBini vs VM	█	█	█	██████	██████
<i>COMBI-v</i> ( <i>Grob 2015</i> )	DB + TM vs VM	0,1	0,06	0,14	0,10	0,02

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Poniżej na wykresie zobrazowano sieć zależności pomiędzy ocenianymi interwencjami w badaniach włączonych do porównania pośredniego.

Wykres 53. Sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w badaniach wykorzystanych dla średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza EQ-5D, ocena w 32 tyg.



Jako lepiej dopasowany wybrano model efektów stałych – pomimo nieznacznie wyższej wartości DIC wyliczone dla tego modelu przedziały ufności były węższe. W modelu *random* nie odnotowano istotnych wyników w żadnym z przeprowadzonych porównań. Wyniki przeprowadzonych obliczeń zamieszczono w tabeli poniżej.

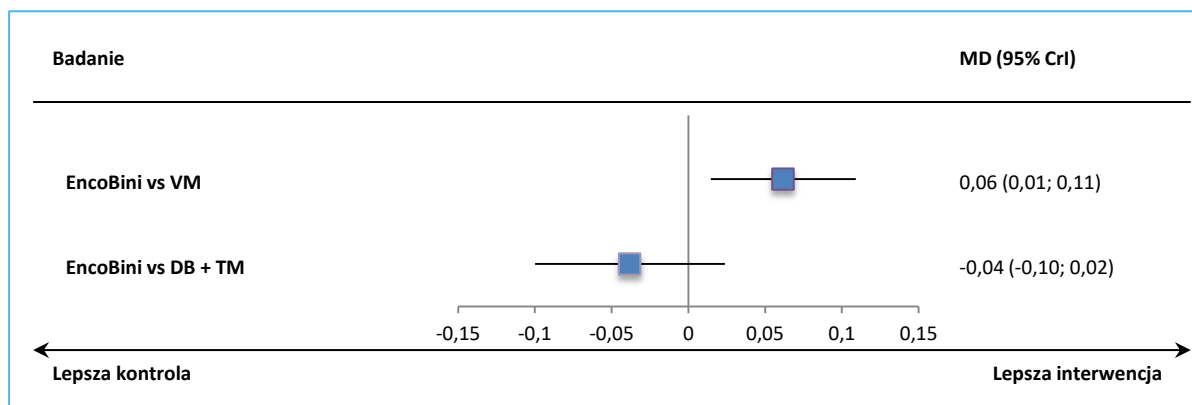
Tabela 93. Wyniki porównania pośredniego – ocena średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza EQ-5D, ocena w 32 tyg.

Porównanie	Średnia MD (95% CrI)	
	<u>Model fixed</u> DIC = -7,562	Model random DIC = -7,565
EncoBini vs VM	<b>0,06 (0,01; 0,11)</b>	0,07 (-6,13; 6,29)
EncoBini vs DB + TM	-0,04 (-0,10; 0,02)	-0,03 (-8,92; 8,89)

W porównaniu do monoterapii wemurafenibem zastosowanie skojarzenia enkorafenib + binimetynib wiązało się z istotną statystycznie poprawą jakości życia pacjentów ocenianą przy pomocy kwestionariusza EQ-5D, MD = 0,06 (95% CrI: 0,01; 0,11). Dla porównania z terapią skojarzoną dabrafenib + tra-

metynib odnotowane różnice nie były znamienne, MD = -0,04 (95% CrI: -0,10; 0,02). Graficzne podsumowanie wyników przeprowadzonego porównania pośredniego zamieszczono na wykresie poniżej.

Wykres 54. Podsumowanie wyników porównania pośredniego – ocena średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza EQ-5D, ocena w 32 tyg.



#### 6.6.4.1.2 Zmiana wyniku kwestionariusza EQ-5D, ocena w 32 tygodniu, rozszerzona

Przeprowadzono również ocenę EQ-5D w sieci poszerzonej o badanie *COMBI-d*, w którym zastosowano podwójne zaślepienie. Wejściowe dane w tym układzie zebrano w tabeli poniżej, natomiast na wykresie przedstawiono sieć zależności między interwencjami uwzględnionymi w poszerzonej sieci.

Tabela 94. Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza EQ-5D, ocena w 32 tyg, poszerzona sieć.

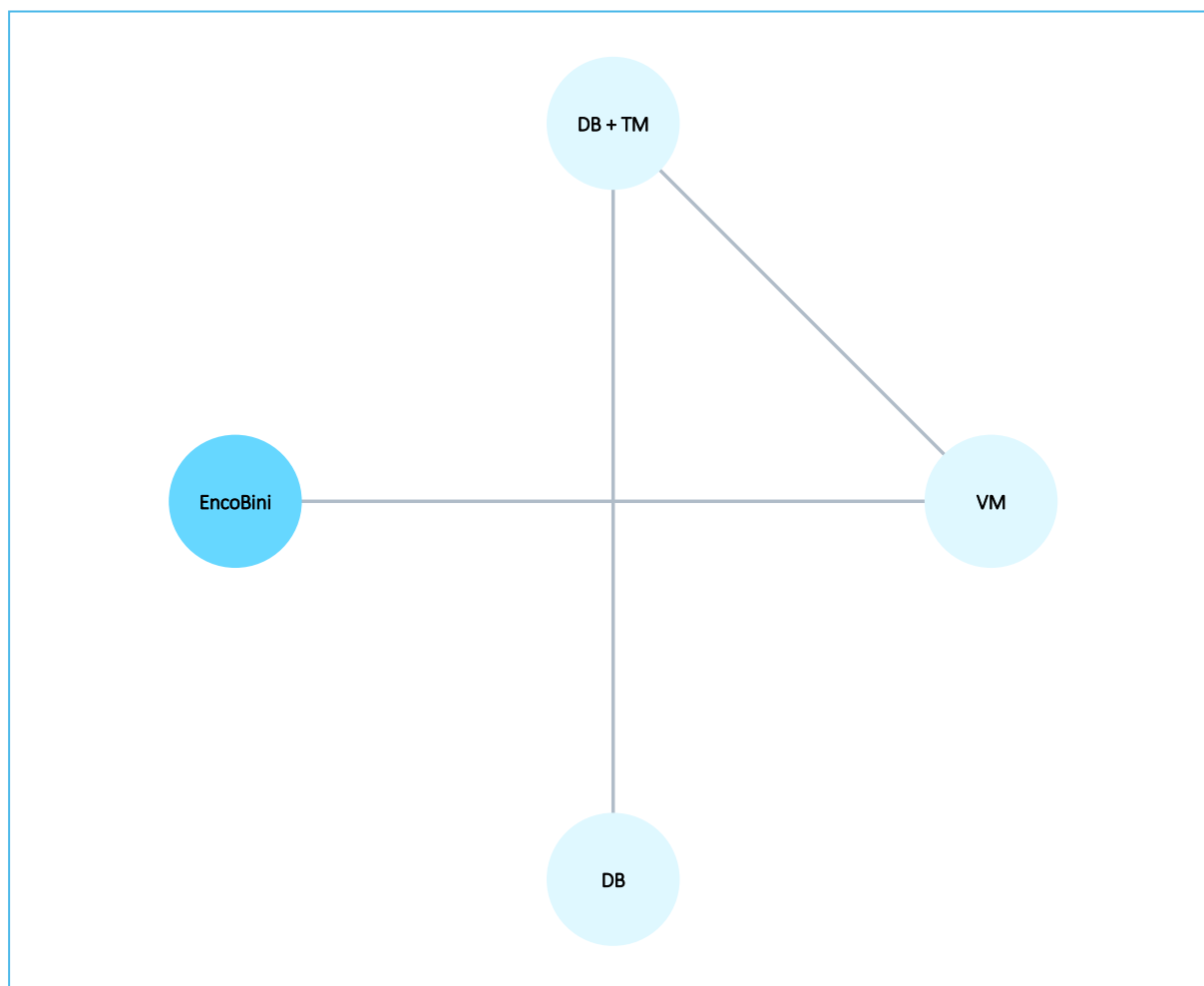
Badanie	Porównanie	MD	LCI	UCI	MD*	SE*
<i>COLUMBUS</i> (████████)	EncoBini vs VM	█	█	█	████	████
<i>COMBI-v</i> ( <i>Grob 2015</i> )	DB + TM vs VM	0,1	0,06	0,14	0,10	0,02
<i>COMBI-d</i> ( <i>Schadendorf 2015</i> )	DB + TM vs DB	-	-	-	0,03 <sup>^</sup>	0,02 <sup>^</sup>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> dane obliczone na podstawie wykresu, SE przyjęto takie samo jak w próbie *COMBI-v*.



Wykres 55. Sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w badaniach wykorzystanych dla średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza EQ-5D, ocena w 32 tyg, poszerzona sieć.



W analizowanej sieci uzyskano podobne wartości parametru DIC w modelu efektów stałych oraz losowych (z nieco niższą wartością w przypadku modelu efektów stałych), więc zalepiej dopasowujący dane uznano model efektów stałych. W modelu efektów losowych nie stwierdzono znamiennej statystycznie różnic między analizowanymi grupami.

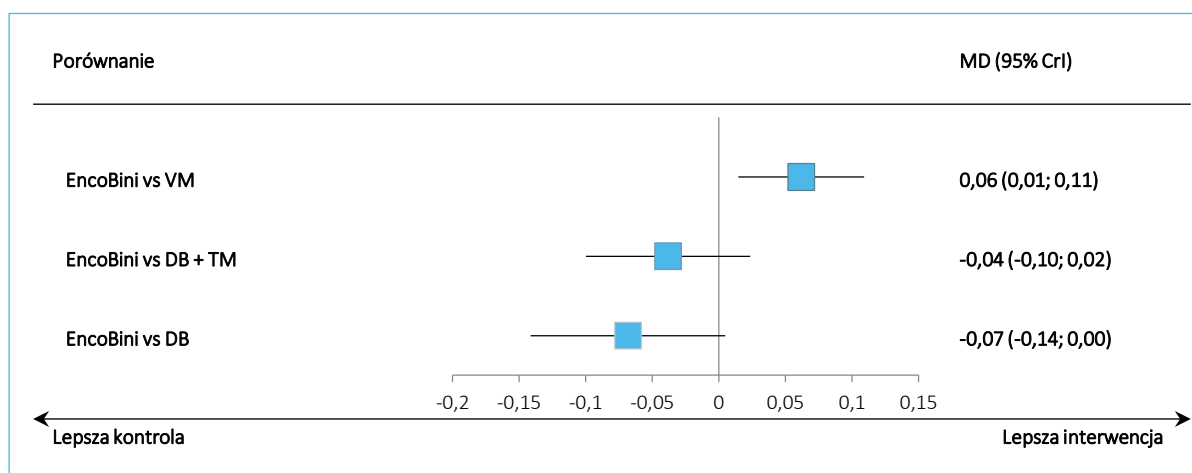
Tabela 95. Wyniki porównania pośredniego – ocena średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza EQ-5D, ocena w 32 tyg., poszerzona sieć.

Porównanie	Średnia MD (95% CrI)	
	Model fixed DIC = -11,522	Model random DIC = -11,514
EncoBini vs VM	<b>0,06 (0,01; 0,11)</b>	0,05 (-6,21; 6,34)
EncoBini vs DB + TM	-0,04 (-0,10; 0,02)	0,00 (-8,82; 8,92)
EncoBini vs DB	-0,07 (-0,14; 0,00)	-0,01 (-10,74; 10,86)

W porównaniu EncoBini z terapią skojarzoną DB+TM nie odnotowano znamiennej statystycznie różnicy, MD = -0,04 (95% CrI: -0,10; 0,02), podobnie nie stwierdzono istotnych różnic w porównaniu z dabrafenibem. Jedyne istotne statystycznie wyniki, wskazujące na poprawę oceny jakości życia odnotowano w porównaniu do wemurafenibu, MD = 0,06 (95% CrI: 0,01; 0,11).

Wyniki uzyskane w modelu efektów stałych podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 56. Podsumowanie wyników porównania pośredniego – ocena średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza EQ-5D, ocena w 32 tyg., poszerzona sieć



#### 6.6.4.1.3 Zmiana wyniku kwestionariusza EQ-5D, ocena w momencie progresji choroby

W porównaniu pośrednim uwzględniono również ocenę zmian wyniku kwestionariusza EQ-5D dokonywaną w momencie progresji choroby. Do analizy tej włączono dwie próby, a wartości wyjściowe wykorzystane w obliczeniach zamieszczono poniżej.

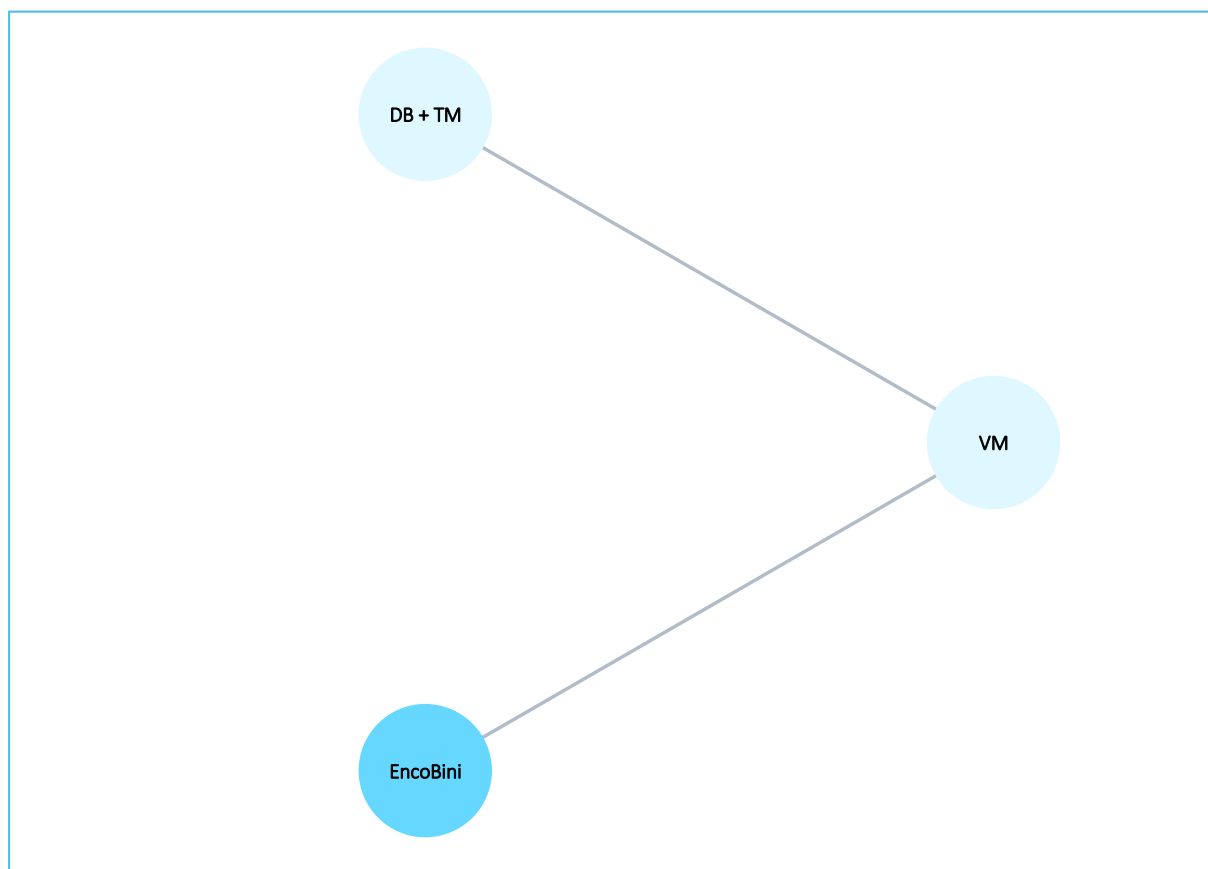
Tabela 96. Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza EQ-5D, ocena w momencie progresji choroby.

Badanie	Porównanie	MD	LCI	UCI	MD*	SE*
<i>COLUMBUS</i> (██████████)	EncoBini vs VM	█	█	█	█	█
<i>COMBI-v</i> ( <i>Grob 2015</i> )	DB + TM vs VM	0,11	0,06	0,16	0,11	0,03

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Wykres poniżej obrazuje sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w badaniach wykorzystanych w porównaniu pośrednim.

Wykres 57. Sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w badaniach wykorzystanych dla średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza EQ-5D, ocena w momencie progresji choroby.



Jako lepiej dopasowany wybrano model *fixed* – pomimo nieznacznie wyższej wartości DIC wyliczone dla tego modelu przedziały ufności były węższe. Wyniki w modelu *random* nie osiągnęły progu istotności statystycznej. Wyniki przeprowadzonych obliczeń zamieszczono w tabeli oraz na wykresie poniżej.

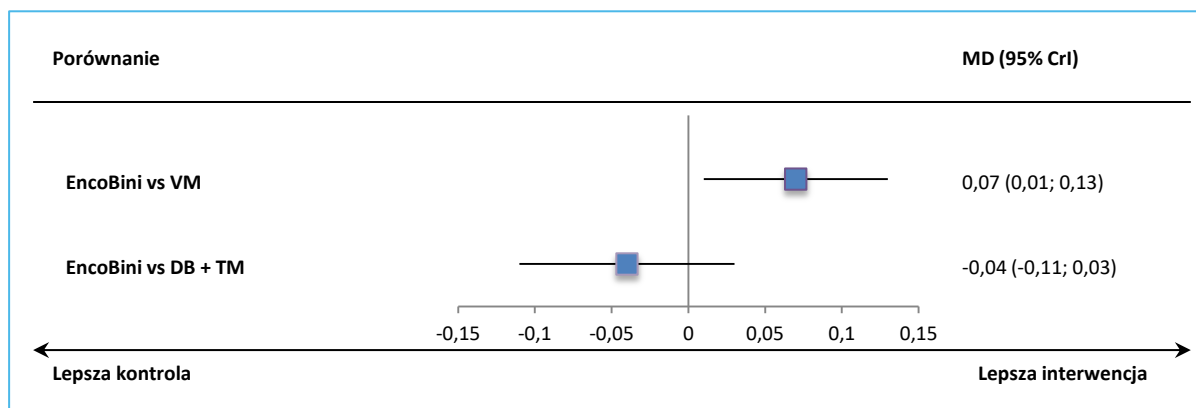
Tabela 97. Wyniki porównania pośredniego – ocena średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza EQ-5D, ocena w momencie progresji choroby.

Porównanie	Średnia MD (95% CrI)	
	<u>Model fixed</u> DIC = -6,812	Model random DIC = -6,814
EncoBini vs VM	0,07 (0,01; 0,13)	0,08 (-6,12; 6,30)
EncoBini vs DB + TM	-0,04 (-0,11; 0,03)	-0,03 (-8,92; 8,88)

W porównaniu pośrednim wykazano istotne statystycznie różnice pomiędzy enkorafenibem w skojarzeniu z binimetynibem w porównaniu do monoterapii wemurafenibem w zakresie poprawy jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariusza EQ-5D w momencie progresji choroby: MD = 0,07 (95%

CrI: 0,01; 0,13). Dla porównania z terapią skojarzoną dabrafenib + trametynib obserwowane różnice nie były istotne statystycznie, MD = -0,04 (95% CrI: -0,11; 0,03).

Wykres 58. Podsumowanie wyników porównania pośredniego – ocena średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza EQ-5D, ocena w momencie progresji choroby.



#### 6.6.4.1.4 Zmiana wyniku kwestionariusza EQ-5D, ocena w momencie progresji choroby, rozszerzona

W tabeli poniżej zebrano dane dla oceny zmiany wyniku kwestionariusza EQ-5D w momencie progresji choroby, w sieci poszerzonej o badanie *COMBI-d*, w którym zastosowano podwójne zaślepienie. Na wykresie przedstawiono sieć zależności między interwencjami uwzględnionymi w poszerzonej sieci.

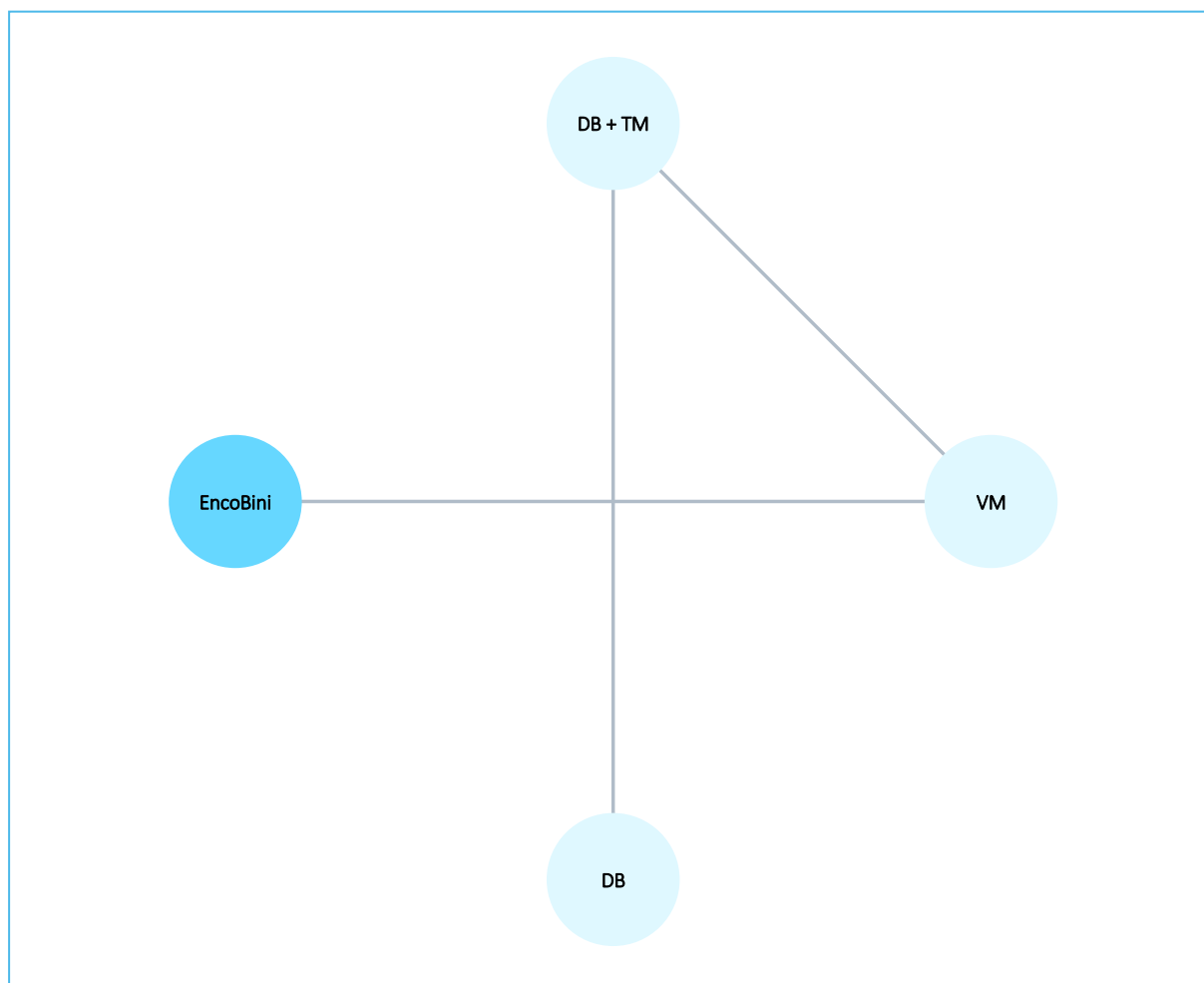
Tabela 98. Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza EQ-5D, ocena w momencie progresji choroby, poszerzona sieć.

Badanie	Porównanie	MD	LCI	UCI	MD*	SE*
<i>COLUMBUS</i> (██████████)	EncoBini vs VM	■	■	■	■	■
<i>COMBI-v</i> (Grob 2015)	DB + TM vs VM	0,11	0,06	0,16	0,11	0,03
<i>COMBI-d</i> (Schadendorf 2015)	DB + TM vs DB	-	-	-	0,05 <sup>^</sup>	0,03 <sup>^</sup>

\* obliczone na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> dane obliczone na podstawie wykresu, SE przyjęto takie samo jak w próbie *COMBI-v*.

Wykres 59. Sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w badaniach wykorzystanych dla średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza EQ-5D, ocena w momencie progresji choroby, poszerzona sieć.



W analizowanej sieci uzyskano podobne wartości parametru DIC w modelu efektów stałych oraz losowych (z nieco niższą wartością w przypadku modelu efektów stałych), więc zalepiej dopasowujący dane uznano model efektów stałych. W modelu efektów losowych nie stwierdzono znamiennej statystycznie różnicy między analizowanymi grupami.

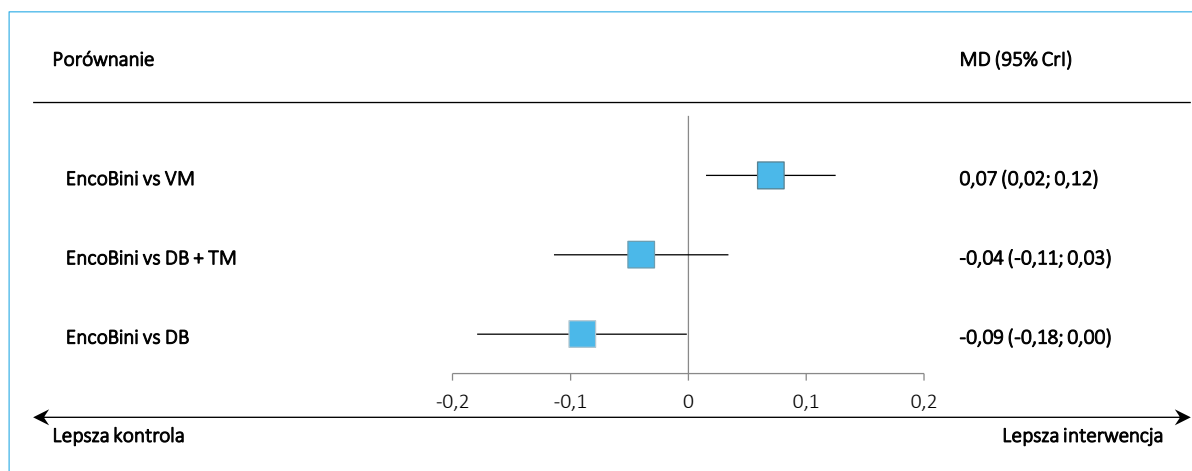
Tabela 99. Wyniki porównania pośredniego – ocena średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza EQ-5D, ocena w momencie progresji, poszerzona sieć.

Porównanie	Średnia MD (95% CrI)	
	<u>Model fixed</u> DIC = -10,325	Model random DIC = -10,313
EncoBini vs VM	0,07 (0,02; 0,12)	0,07 (-6,25; 6,38)
EncoBini vs DB + TM	-0,04 (-0,11; 0,03)	-0,01 (-9,00; 8,88)
EncoBini vs DB	-0,09 (-0,18; 0,00)	-0,05 (-10,89; 10,91)

W porównaniu EncoBini z terapią skojarzoną DB+TM nie odnotowano znamiennej statystycznie różnicy, MD = -0,04 (95% CrI: -0,11; 0,03), podobnie nie stwierdzono istotnych różnic w porównaniu z dabrafenibem. Jedyne istotne statystycznie wyniki, wskazujące na poprawę oceny jakości życia odnotowano w porównaniu do wemurafenibu, MD = 0,07 (95% CrI: 0,02; 0,12).

Wyniki uzyskane w modelu efektów stałych podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 60. Podsumowanie wyników porównania pośredniego – ocena średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza EQ-5D, ocena w momencie progresji, poszerzona sieć



## 6.6.4.2 Kwestionariusz QLQ-C30

### 6.6.4.2.1 Zmiana wyniku kwestionariusza QLQ-C30, zdrowie ogólne, ocena w 32 tygodniu

Analizie za pomocą porównania pośredniego poddano jakość życia, tj. zmiany w obrębie wyników uzyskiwanych przez chorych w 32 tygodniu terapii w kwestionariuszu QLQ-C30 w ocenie zdrowia ogólnego. Dane wykorzystane w analizach pochodziły z dwóch prób: *COLUMBUS* i *COMBI-v* i podsumowano je w poniższej tabeli.

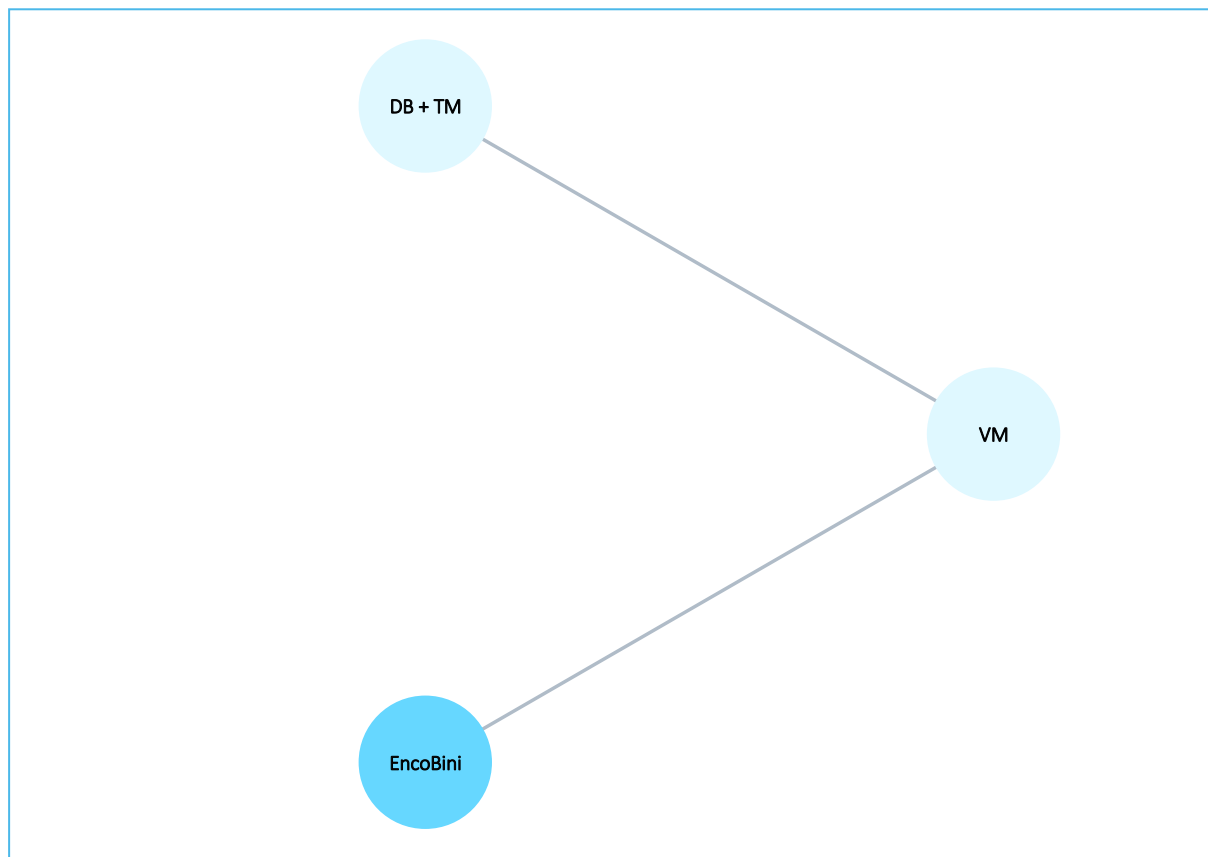
Tabela 100. Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza QLQ-C30, zdrowie ogólne, ocena w 32 tyg.

Badanie	Porównanie	MD	LCI	UCI	MD*	SE*
<i>COLUMBUS</i> (██████████)	EncoBini vs VM	█	█	█	██████	██████
<i>COMBI-v</i> ( <i>Grob 2015</i> )	DB + TM vs VM	7,47	4,09	10,86	7,47	1,73

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Wykres poniżej obrazuje sieć zależności pomiędzy ocenianymi interwencjami uwzględnionymi w porównaniu pośrednim.

Wykres 61. Sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w badaniach wykorzystanych dla średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza QLQ-C30, zdrowie ogólne, ocena w 32 tyg.



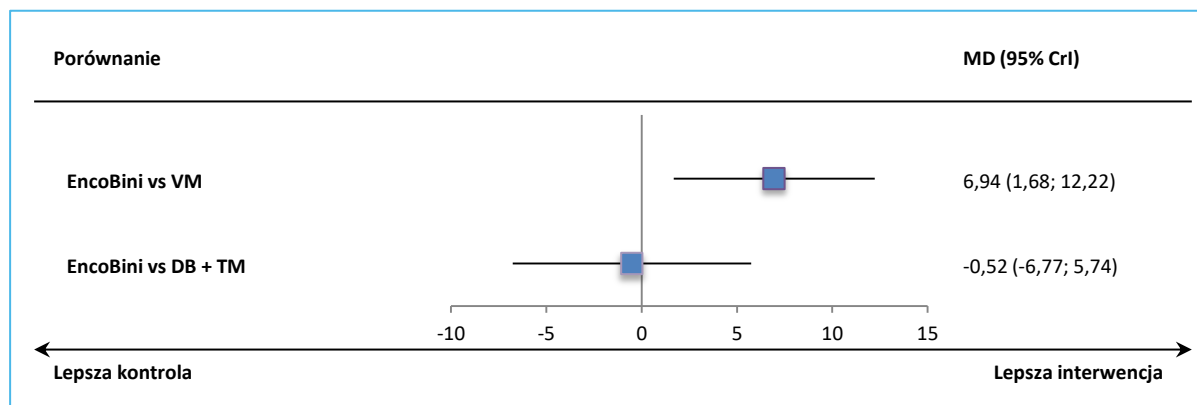
Opisując wyniki porównania pośredniego wykorzystano model efektów stałych (zbliżone wartości wskaźnika DIC 10,742 vs 10,714, przy jednoczesnej mniejszej rozpiętości 95% CrI). W modelu random nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami. Wyniki przeprowadzonej analizy zamieszczono w tabeli poniżej oraz zobrazowano na wykresie poniżej tabeli.

Tabela 101. Wyniki porównania pośredniego – ocena średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza QLQ-C30, zdrowie ogólne, ocena w 32 tyg.

Porównanie	Średnia MD (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 10,742	Model random DIC = 10,714
EncoBini vs VM	6,94 (1,68; 12,22)	6,96 (-0,90; 14,83)
EncoBini vs DB + TM	-0,52 (-6,77; 5,74)	-0,51 (-11,04; 10,14)

Dla porównania EncoBini vs monoterapia wemurafenibem wykazano znamiennej poprawę w zakresie jakości życia mierzonej za pomocą skali zdrowia ogólnego kwestionariusza QLQ-C30, MD = 6,94 (95% CrI -1,68; 12,22). W porównaniu do leczenia skojarzonego dabrafenib + trametynib nie odnotowano istotnych statystycznie różnic: MD = -0,52 (95% CrI -6,77; 5,74).

Wykres 62. Podsumowanie wyników porównania pośredniego – ocena średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza QLQ-C30, zdrowie ogólne, ocena w 32 tyg.



#### 6.6.4.2.1.1 Zmiana wyniku kwestionariusza QLQ-C30, zdrowie ogólne, ocena w 32 tyg., rozszerzona

W ocenie rozszerzonej (uwzględniającej również badania z podwójnym zaślepieniem) zmian wyniku w zakresie zdrowia ogólnego za pomocą kwestionariusza QLQ-C30 uwzględniono cztery badania. Dane wykorzystane w obliczeniach zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 102. Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza QLQ-C30, zdrowie ogólne, ocena w 32 tyg., rozszerzona.

Badanie	Porównanie	MD	LCI	UCI	MD*	SE*
<i>COLUMBUS</i> (████████)	EncoBini vs VM	█	█	█	█	█
<i>COMBI-d</i> (Schadendorf 2015)	DB + TM vs DB	-	-	-	-3,7 <sup>^</sup>	1,73 <sup>^</sup>
<i>COMBI-v</i> (Grob 2015)	DB + TM vs VM	7,47	4,09	10,86	7,47	1,73
<i>CoBRIM</i> (Dreno 2018)	VM + COB vs VM	1,44	-4,66	7,55	1,44	3,1148

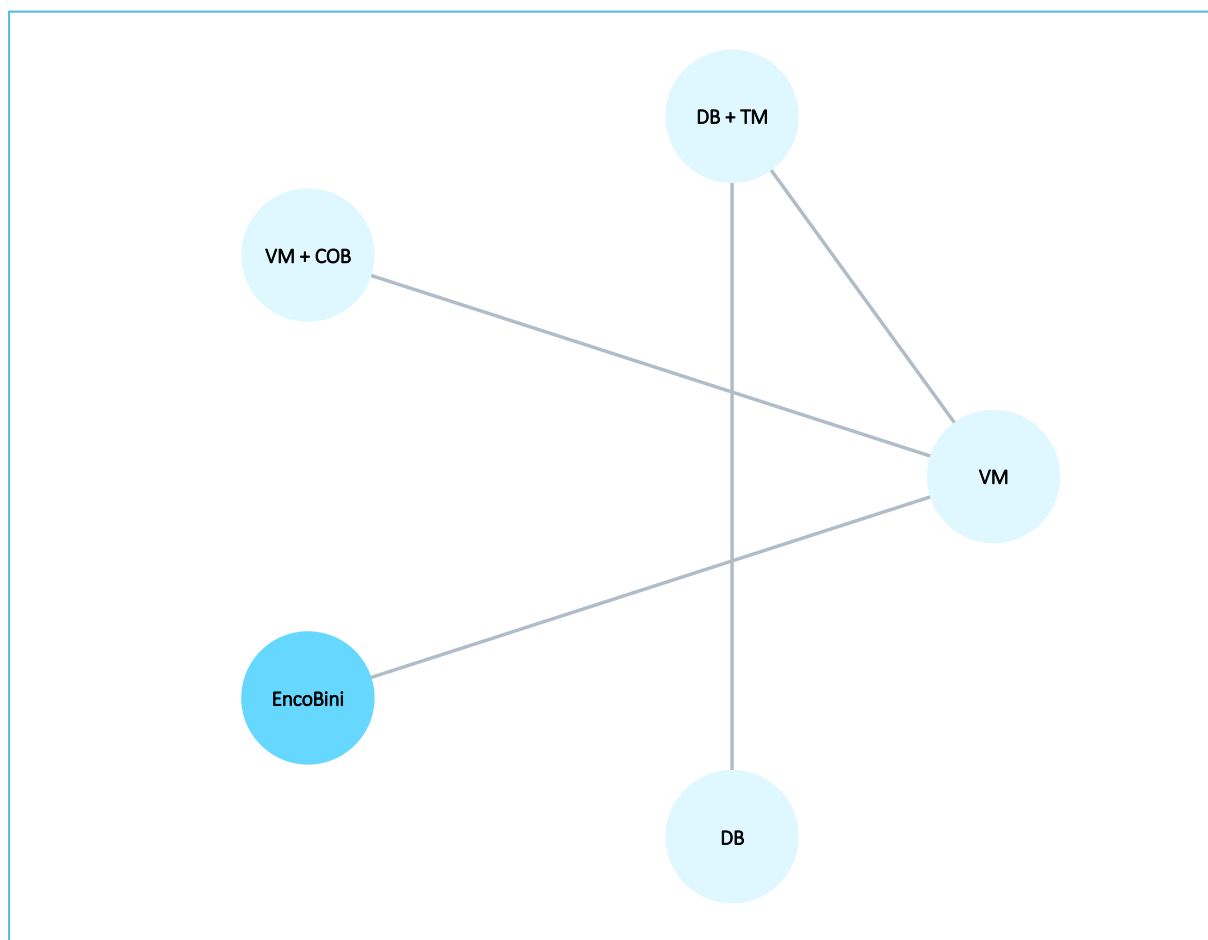
\* obliczone na podstawie dostępnych danych,

<sup>^</sup> dane obliczone na podstawie wykresu, SE przyjęto takie samo jak w próbie *COMBI-v*.

Na wykresie poniżej przedstawiono schematycznie sieć zależności utworzoną przez badania włączone do oceny pośredniej dla punktu końcowego zmiana wyniku w zakresie zdrowia ogólnego za pomocą kwestionariusza QLQ-C30.



Wykres 63. Sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w badaniach wykorzystanych dla średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza QLQ-C30, zdrowie ogólne, ocena w 32 tyg., rozszerzona.



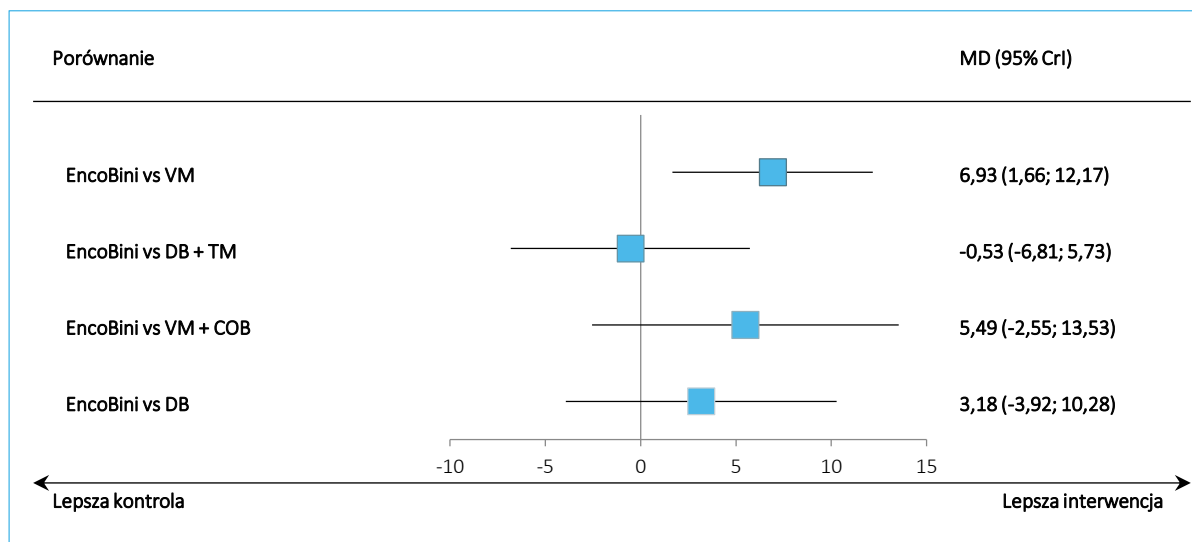
Za lepiej dopasowany uznano model efektów stałych (nieco mniejsza wartość parametru DIC) i jego wyniki uwzględniono w opisie. Wyniki porównania pośredniego podsumowano w tabeli poniżej oraz na wykresie pod tabelą.

Tabela 103. Wyniki porównania pośredniego – ocena średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza QLQ-C30, zdrowie ogólne, ocena w 32 tyg., rozszerzona.

Porównanie	Średnia MD (95% CrI)	
	<u>Model fixed</u> DIC = 21,760	Model random DIC = 21,812
EncoBini vs VM	<b>6,93 (1,66; 12,17)</b>	6,89 (-1,04; 14,84)
EncoBini vs DB + TM	-0,53 (-6,81; 5,73)	-0,56 (-11,14; 10,02)
EncoBini vs VM + COB	5,49 (-2,55; 13,53)	5,45 (-6,10; 16,99)
EncoBini vs DB	3,18 (-3,92; 10,28)	3,18 (-9,48; 15,83)

Znamienną poprawę w zakresie jakości życia mierzonej za pomocą skali zdrowia ogólnego kwestionariusza QLQ-C30 odnotowano dla porównania EncoBini vs monoterapia wemurafenibem: MD = 6,93 (95% CrI: 1,66; 12,17). Dla pozostałych porównań, zarówno z preparatami stosowanymi w monoterapii jak i skojarzeniu obserwowane różnice nie były istotne statystycznie.

Wykres 64. Podsumowanie wyników porównania pośredniego – ocena średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza QLQ-C30, zdrowie ogólne, ocena w 32 tyg., rozszerzona.



#### 6.6.4.2.2 Zmiana wyniku kwestionariusza QLQ-C30, zdrowie ogólne, ocena w momencie progresji choroby

W porównaniu pośrednim uwzględniono również ocenę zmian wyniku dla skali oceniającej zdrowie ogólne w ramach kwestionariusza QLQ-C30 przeprowadzono w momencie progresji choroby. W porównaniu tym wykorzystano dane z dwóch badań; wartości wykorzystane w obliczeniach uwzględniono w tabeli poniżej.

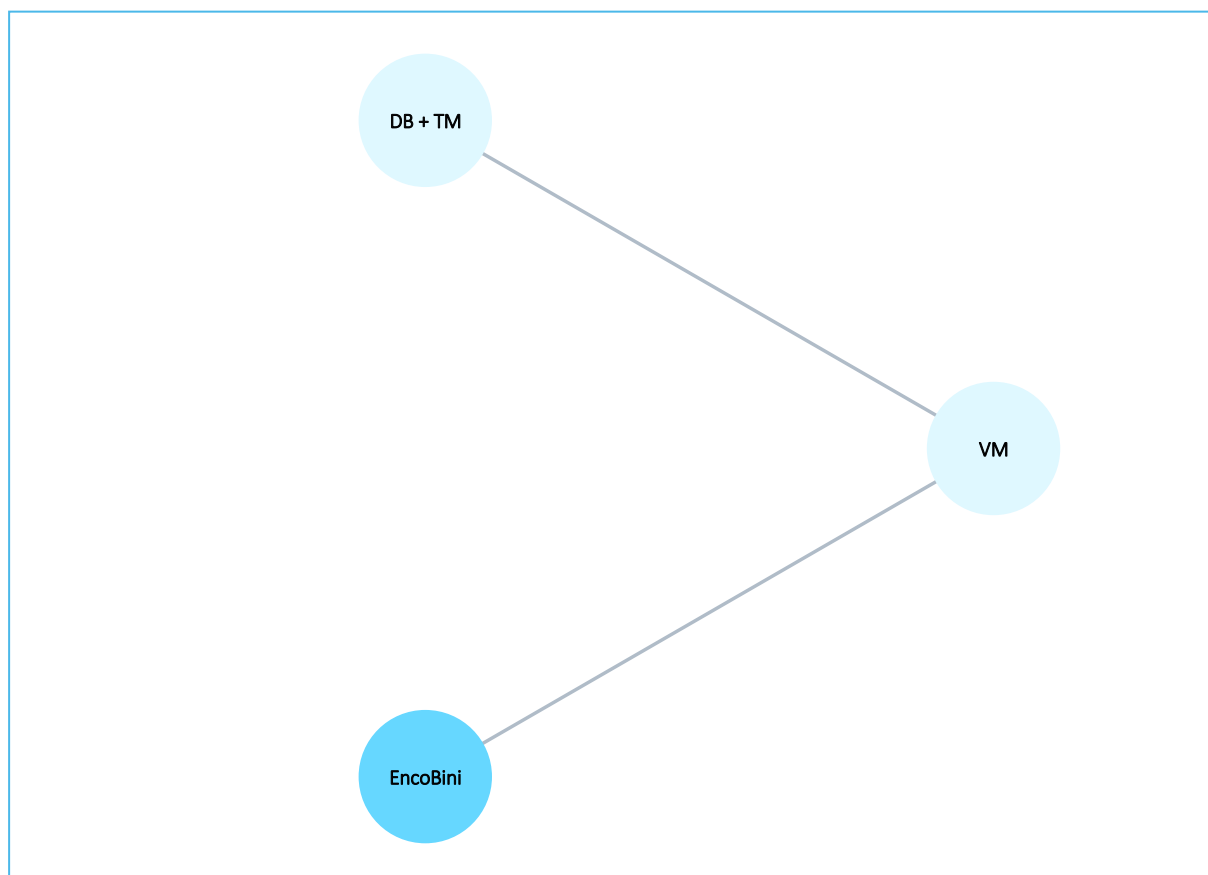
Tabela 104. Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza QLQ-C30, zdrowie ogólne, ocena w momencie progresji choroby.

Badanie	Porównanie	MD	LCI	UCI	MD*	SE*
<i>COLUMBUS</i> (██████████)	EncoBini vs VM	█	█	█	█	█
<i>COMBI-v</i> (Grob 2015)	DB + TM vs VM	7,57	3,44	11,7	7,57	2,11

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Poniższy wykres prezentuje sieć zależności pomiędzy próbami włączonymi do porównania pośredniego.

Wykres 65. Sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w badaniach wykorzystanych dla średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza QLQ-C30, zdrowie ogólne, ocena w momencie progresji choroby.



Za najlepiej dopasowany uznano model *fixed* (węższe 95% CrI przy podobnej wartości parametru DIC) i to jego wyniki opisano. Wyniki modelu *random* były bardzo zbliżone i dawały identyczne wnioski. Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego zamieszczono w poniższej tabeli oraz na wykresie pod nią.

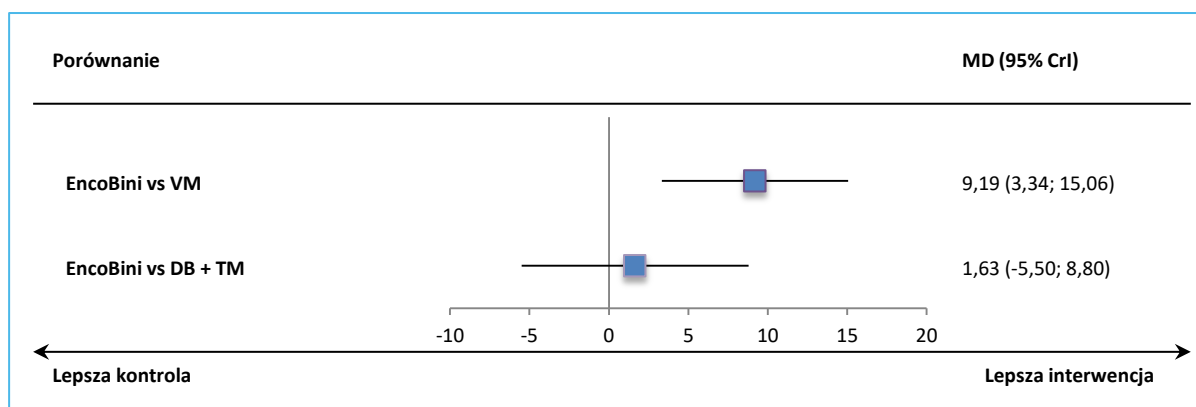
Tabela 105. Wyniki porównania pośredniego – ocena średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza QLQ-C30, zdrowie ogólne, ocena w momencie progresji choroby.

Porównanie	Średnia MD (95% CrI)	
	<u>Model fixed</u> DIC = <u>11,351</u>	Model random DIC = 11,346
EncoBini vs VM	9,19 (3,34; 15,06)	9,20 (0,96; 17,39)
EncoBini vs DB + TM	1,63 (-5,50; 8,80)	1,64 (-9,41; 12,62)

Zastosowanie enkorafenibu w skojarzeniu z binimetynibem wiązało się z istotną statystycznie poprawą jakości życia w zakresie zdrowia ogólnego według kwestionariusza QLQ-C30 w porównaniu do mono-

terapii wemurafenibem: MD = 9,19 (95% CrI: 3,34; 15,06). Dla porównania EncoBini z terapią skojarzoną dabrafenibem i trametynybem odnotowane różnice nie były znamienne, MD = 1,63 (95% CrI: -5,50; 8,80).

Wykres 66. Podsumowanie wyników porównania pośredniego – ocena średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza QLQ-C30, zdrowie ogólne, ocena w momencie progresji choroby.



#### 6.6.4.2.3 Zmiana wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania fizycznego, ocena w 32 tyg.

Dane dotyczące zmian wyniku skali funkcjonowania fizycznego kwestionariusza QLQ-C30 ocenianych w 32 tygodniu terapii pochodziły z dwóch prób – wartości wykorzystane w analizie podsumowano w tabeli poniżej.

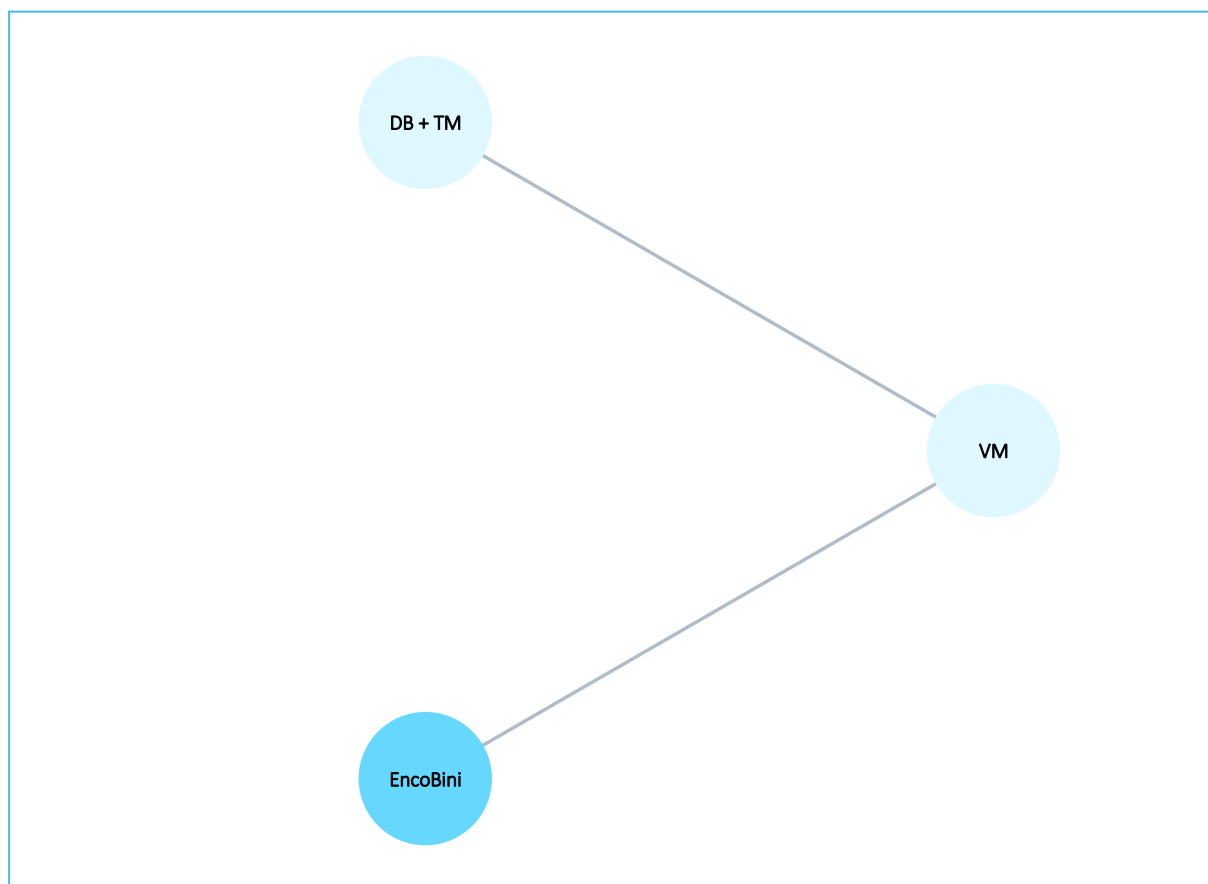
Tabela 106. Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania fizycznego, ocena w 32 tyg.

Badanie	Porównanie	MD	LCI	UCI	MD*	SE*
<i>COLUMBUS</i> (██████████)	EncoBini vs VM	█	█	█	██████	██████
<i>COMBI-v</i> ( <i>Grob 2015</i> )	DB + TM vs VM	7,08	4,04	10,11	7,08	1,55

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Na wykresie poniżej przedstawiono sieć zależności którą tworzyły badania uwzględnione w porównaniu pośrednim.

Wykres 67. Sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w badaniach wykorzystanych dla średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania fizycznego, ocena w 32 tyg.



W tabeli poniżej podsumowano wyniki uzyskane w porównaniu pośrednim. W przeprowadzonym porównaniu pośrednim wskaźnik DIC był zbliżony dla obu modeli, dlatego, zgodnie z przyjętymi założeniami, preferowano model *fixed* i jego wyniki zostały opisane i przedstawione dodatkowo na wykresie poniżej. W ramach modelu *random*, nie uzyskano statystycznie istotnych wyników

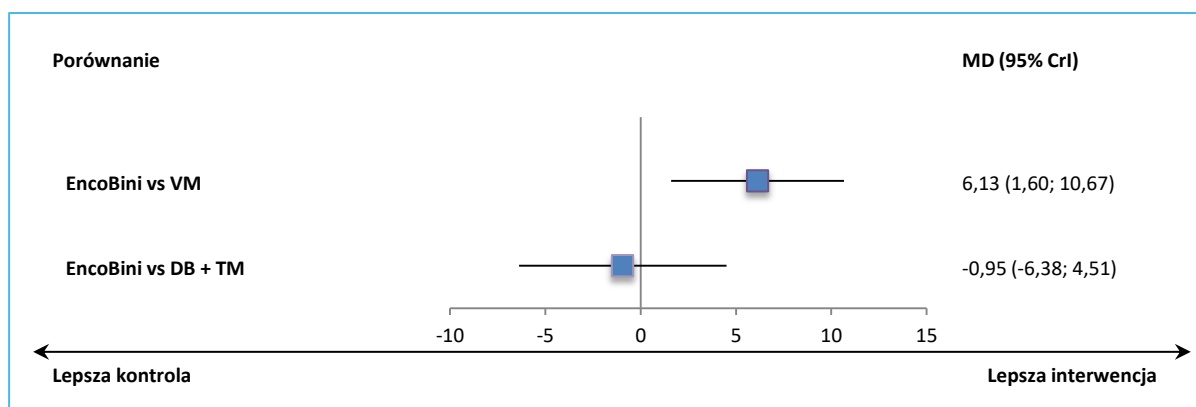
Tabela 107. Wyniki porównania pośredniego – ocena średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania fizycznego, ocena w 32 tyg.

Porównanie	Średnia MD (95% CrI)	
	<u>Model fixed</u> DIC = 10,222	Model random DIC = 10,195
EncoBini vs VM	<b>6,13 (1,60; 10,67)</b>	6,14 (-1,29; 13,61)
EncoBini vs DB + TM	-0,95 (-6,38; 4,51)	-0,94 (-11,09; 9,30)

Przeprowadzona metaanaliza danych ujawniła znamienne różnice pomiędzy enkorafenibem stosowanym w skojarzeniu z binimetynibem w porównaniu do wemurafenibu (MD = 6,13 [95% CrI: 1,60;

10,67]) we wpływie na zmianę średniego wyniku skali funkcjonowania fizycznego kwestionariusza QLQ-C30. Dla porównania EncoBini vs terapia skojarzona dabrafenibem i trametynybem (MD = -0,95 [95% CrI: -6,38; 4,51]) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic.

Wykres 68. Podsumowanie wyników porównania pośredniego – ocena średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania fizycznego, ocena w 32 tyg.



#### 6.6.4.2.3.1 Zmiana wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania fizycznego, ocena w 32 tyg., rozszerzona

W analizie rozszerzonej (uwzględniającej również badania z podwójnym zaślepieniem) zmian wyniku skali funkcjonowania fizycznego kwestionariusza QLQ-C30, obok badań uwzględnionych w analizie głównej (*COLUMBUS* i *COMBI-v*), wykorzystano również wyniki z prób: *COMBI-d* i *CoBRIM*. Wartości wykorzystane w obliczeniach podsumowano w tabeli poniżej.

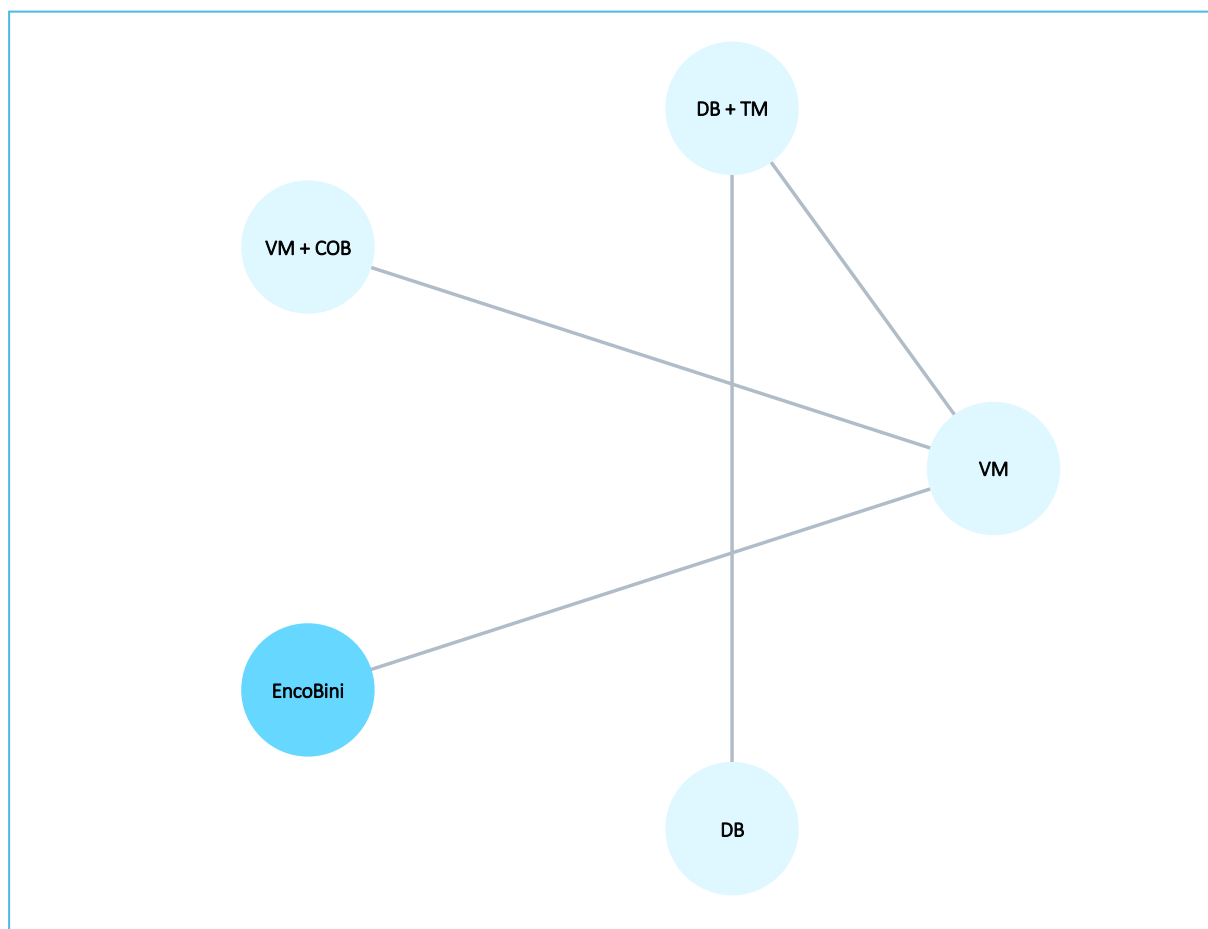
Tabela 108. Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania fizycznego, ocena w 32 tyg., ocena rozszerzona.

Badanie	Porównanie	MD	LCI	UCI	MD*	SE*
<i>COLUMBUS</i> (██████████)	EncoBini vs VM	█	█	█	█	█
<i>COMBI-d</i> (Schadendorf 2015)	DB + TM vs DB	3,07	-0,36	6,49	3,07	1,75
<i>COMBI-v</i> (Grob 2016)	DB + TM vs VM	7,08	4,04	10,11	7,08	1,55
<i>CoBRIM</i> (Dreno 2018)	VM + COB vs VM	5,88	1,04	10,67	5,88	2,4566

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Sieć zależności którą tworzyły badania uwzględnione w porównaniu pośrednim przedstawiono na wykresie poniżej.

Wykres 69. Sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w badaniach wykorzystanych dla średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania fizycznego, ocena w 32 tyg., ocena rozszerzona.



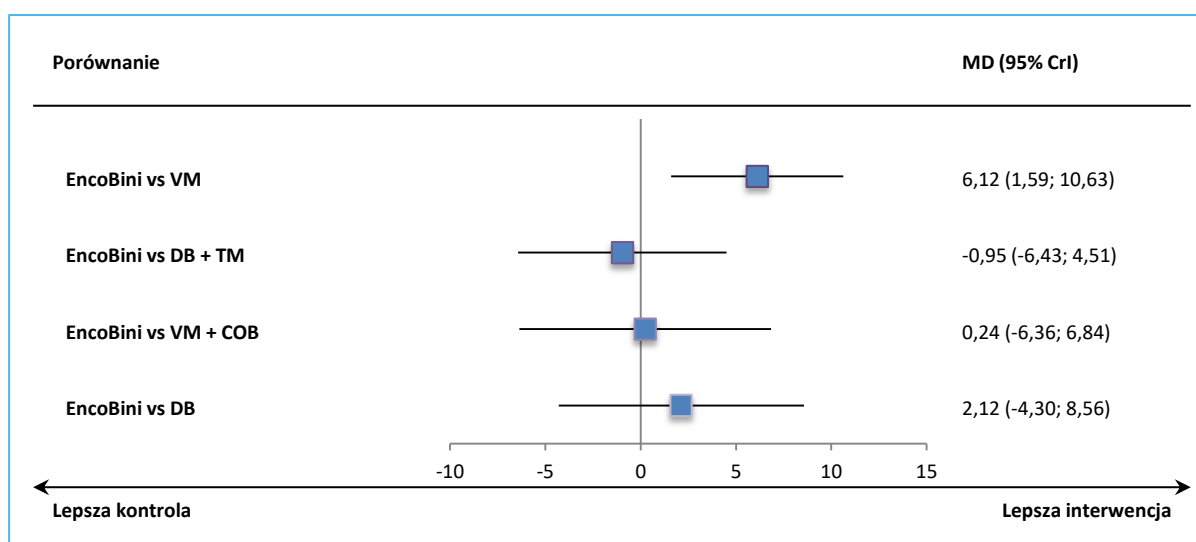
W opisie i na wykresie poniżej zamieszczono wyniki uzyskane z zastosowaniem modelu efektów stałych (*fixed*), który uznano za lepiej dopasowany (bardzo zbliżona wartość parametru DIC między modelami). W modelu *random* nie uzyskano istotności statystycznej w żadnym z wykonanych porównań.

Tabela 109. Wyniki porównania pośredniego – ocena średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania fizycznego, ocena w 32 tyg., ocena rozszerzona.

Porównanie	Średnia MD (95% CrI)	
	<u>Model fixed</u> DIC = 20,787	Model random DIC = 20,786
EncoBini vs VM	<b>6,12 (1,59; 10,63)</b>	6,13 (-1,33; 13,62)
EncoBini vs DB + TM	-0,95 (-6,43; 4,51)	-0,90 (-11,00; 9,15)
EncoBini vs VM + COB	0,24 (-6,36; 6,84)	0,30 (-10,41; 10,95)
EncoBini vs DB	2,12 (-4,30; 8,56)	2,20 (-10,07; 14,42)

Przeprowadzona metaanaliza danych ujawniła znamienne różnice pomiędzy enkorafenibem stosowanym w skojarzeniu z binimetynibem w porównaniu do wemurafenibu (MD = 6,12 [95% CrI: 1,59; 10,63]) we wpływie na zmianę średniego wyniku skali funkcjonowania fizycznego kwestionariusza QLQ-C30. W przypadku pozostałych z analizowanych porównań nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w średniej zmianie wyniku skali funkcjonowania fizycznego kwestionariusza QLQ-C30 po 32 tygodniach terapii, co świadczyło o podobnej efektywności EncoBini i komparatorów.

Wykres 70. Podsumowanie wyników porównania pośredniego – ocena średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania fizycznego, ocena w 32 tyg., ocena rozszerzona.



#### 6.6.4.2.4 Zmiana wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania fizycznego, ocena w momencie progresji choroby

W analizie zmian wyniku skali funkcjonowania fizycznego kwestionariusza QLQ-C30 dokonywanej w momencie progresji choroby uwzględniono dwie próby, *COLUMBUS* i *COMBI-v*. Wartości wykorzystane w analizie podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 110. Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania fizycznego, ocena w momencie progresji choroby.

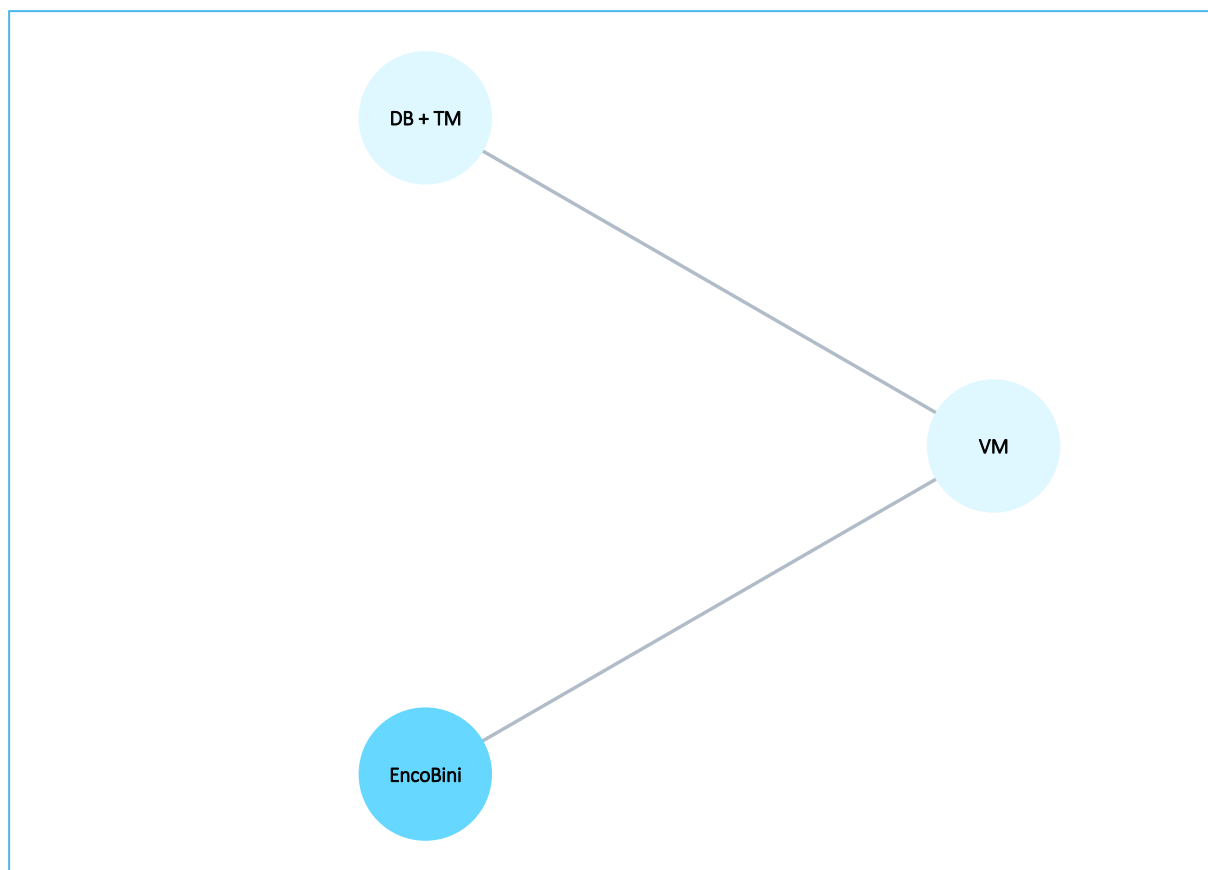
Badanie	Porównanie	MD	LCI	UCI	MD*	SE*
<i>COLUMBUS</i> (██████████)	EncoBini vs VM	█	█	█	█	█
<i>COMBI-v</i> ( <i>Grob 2015</i> )	DB + TM vs VM	9,15	5,71	12,59	9,15	1,76

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.



Na wykresie poniżej przedstawiono sieć zależności którą tworzyły badania uwzględnione w porównaniu pośrednim.

Wykres 71. Sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w badaniach wykorzystanych dla średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania fizycznego, ocena w momencie progresji choroby.



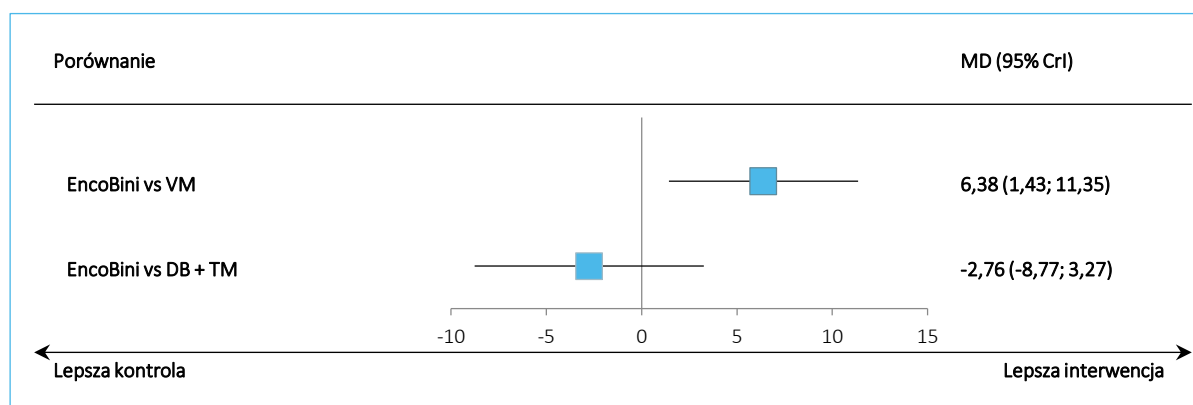
Jako lepiej dopasowany wybrano model efektów stałych (zblizona wartość wskaźnika DIC do tej w modelu *random*). W modelu efektów losowych, nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic między analizowanymi grupami. Wyniki porównania pośredniego zaprezentowano w tabeli oraz na wykresie poniżej.

Tabela 111. Wyniki porównania pośredniego – ocena średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania fizycznego, ocena w momencie progresji choroby.

Porównanie	Średnia MD (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 10,652	Model random DIC = 10,629
EncoBini vs VM	6,38 (1,43; 11,35)	6,40 (-1,29; 14,10)
EncoBini vs DB + TM	-2,76 (-8,77; 3,27)	-2,75 (-13,17; 7,76)

Stosowanie enkorafenibu w skojarzeniu z binimetynibem istotnie statystycznie zwiększa średnią różnicę wyniku oceny skali funkcjonowania fizycznego kwestionariusza QLQ-C30 w porównaniu do monoterapii wemurafenibem: MD = 6,38 (95% CrI: 1,43; 11,35). Dla porównania z terapią skojarzoną dabrafenib + trametynib odnotowane różnice nie były znamienne.

Wykres 72. Podsumowanie wyników porównania pośredniego – ocena średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania fizycznego, ocena w momencie progresji choroby.



#### 6.6.4.2.4.1 Zmiana wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania fizycznego – analiza w podgrupie o prawidłowym stężeniu LDH

Obok analizy głównej dla zmiany wyniku skali funkcjonowania fizycznego kwestionariusza QLQ-C30 przeprowadzono analizę w podgrupie chorych z prawidłowymi wartościami stężenia LDH. Do analizy tej włączono dwie próby, a wartości wykorzystane w obliczeniach zebrano w poniższej tabeli.

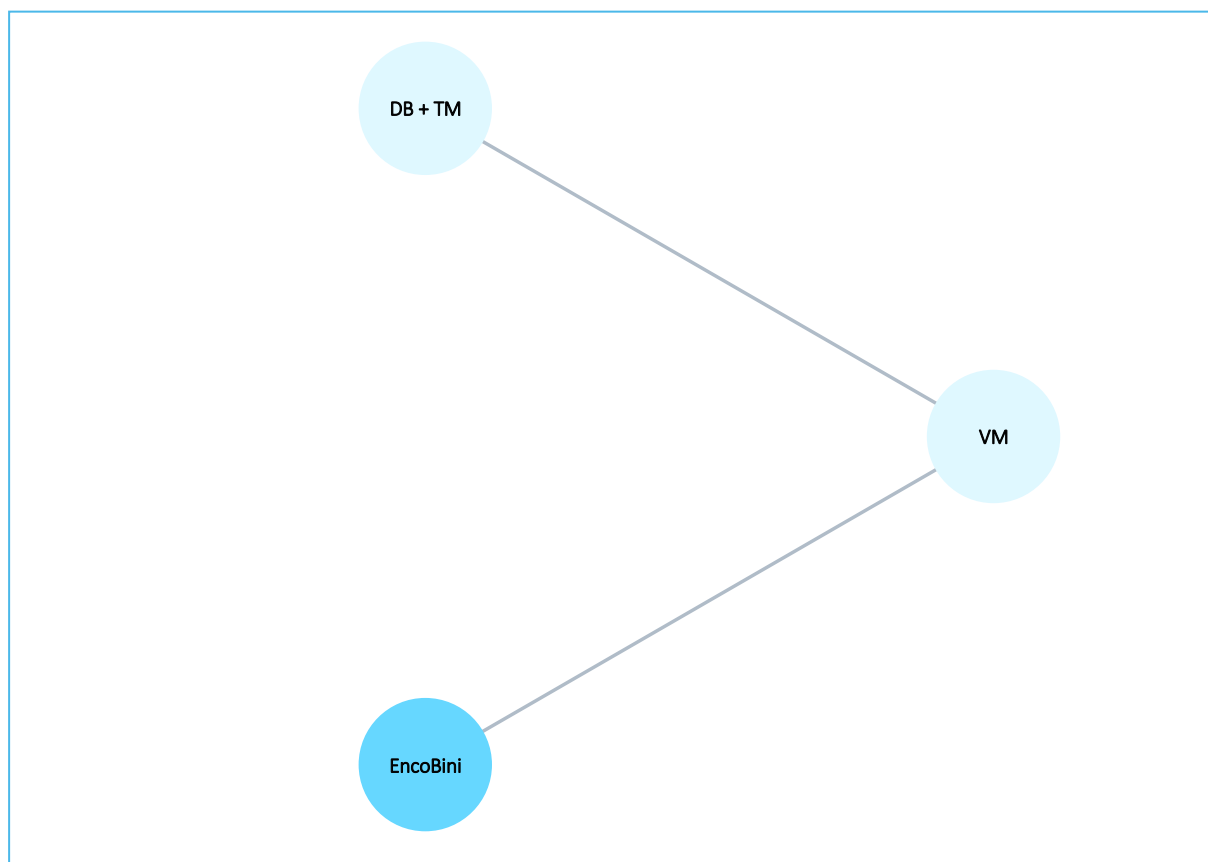
Tabela 112. Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania fizycznego, ocena w momencie progresji choroby – analiza w podgrupie o prawidłowym stężeniu LDH.

Badanie	Porównanie	MD	LCI	UCI	MD*	SE*
<i>COLUMBUS</i> (██████████)	EncoBini vs VM	–	–	–	6,7067	3,2511
<i>COMBI-v</i> (Grob 2016)	DB + TM vs VM	4,56	0,07	9,05	4,56	2,2908

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Sieć zależności którą tworzyły badania uwzględnione w porównaniu pośrednim została zaprezentowana na wykresie poniżej.

Wykres 73. Sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w badaniach wykorzystanych dla średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania fizycznego, ocena w momencie progresji choroby – analiza w podgrupie o prawidłowym stężeniu LDH.



Jako lepiej dopasowany uznano model *fixed*, dlatego jego wyniki zostały opisane i przedstawione dodatkowo na wykresie poniżej. Wartości parametru DIC były zbliżone w obu modelach, więc jako lepiej dopasowany przyjęto model *fixed*. W modelu *random* nie wykazano znamienych różnic między analizowanymi grupami.

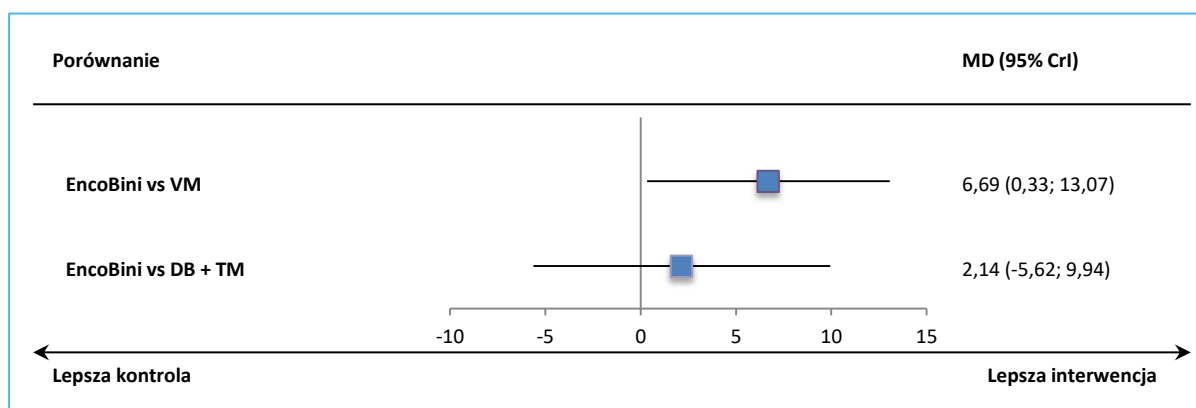
Tabela 113. Wyniki porównania pośredniego – ocena średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania fizycznego, ocena w momencie progresji choroby – analiza w podgrupie o prawidłowym stężeniu LDH.

Porównanie	Średnia MD (95% CrI)	
	<u>Model fixed</u> DIC = 11,685	Model random DIC = 11,657
EncoBini vs VM	6,69 (0,33; 13,07)	6,72 (-1,84; 15,28)
EncoBini vs DB + TM	2,14 (-5,62; 9,94)	2,16 (-9,28; 13,65)

Efekt zaobserwowany w analizie głównej utrzymywał się w analizie w podgrupach – pacjenci z prawidłowym stężeniem LDH leczeni terapią skojarzoną enkorafenibem i binimetynibem osiągnęli znamienne

różnice w średniej zmianie wyniku skali funkcjonowania fizycznego kwestionariusza QLQ-C30 w porównaniu do wemurafenibu: MD = 6,69 (95% CrI: 0,33; 13,07). Podobnie jak w analizie głównej brak znamiennej różnic dla porównania EncoBini vs dabrafenib + trametynyb: MD = 2,14 (95% CrI: -5,62; 9,94).

Wykres 74. Podsumowanie wyników porównania pośredniego – ocena średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania fizycznego, ocena w momencie progresji choroby – analiza w podgrupie o prawidłowym stężeniu LDH.



#### 6.6.4.2.4.2 Zmiana wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania fizycznego – analiza w podgrupie o podwyższonym stężeniu LDH

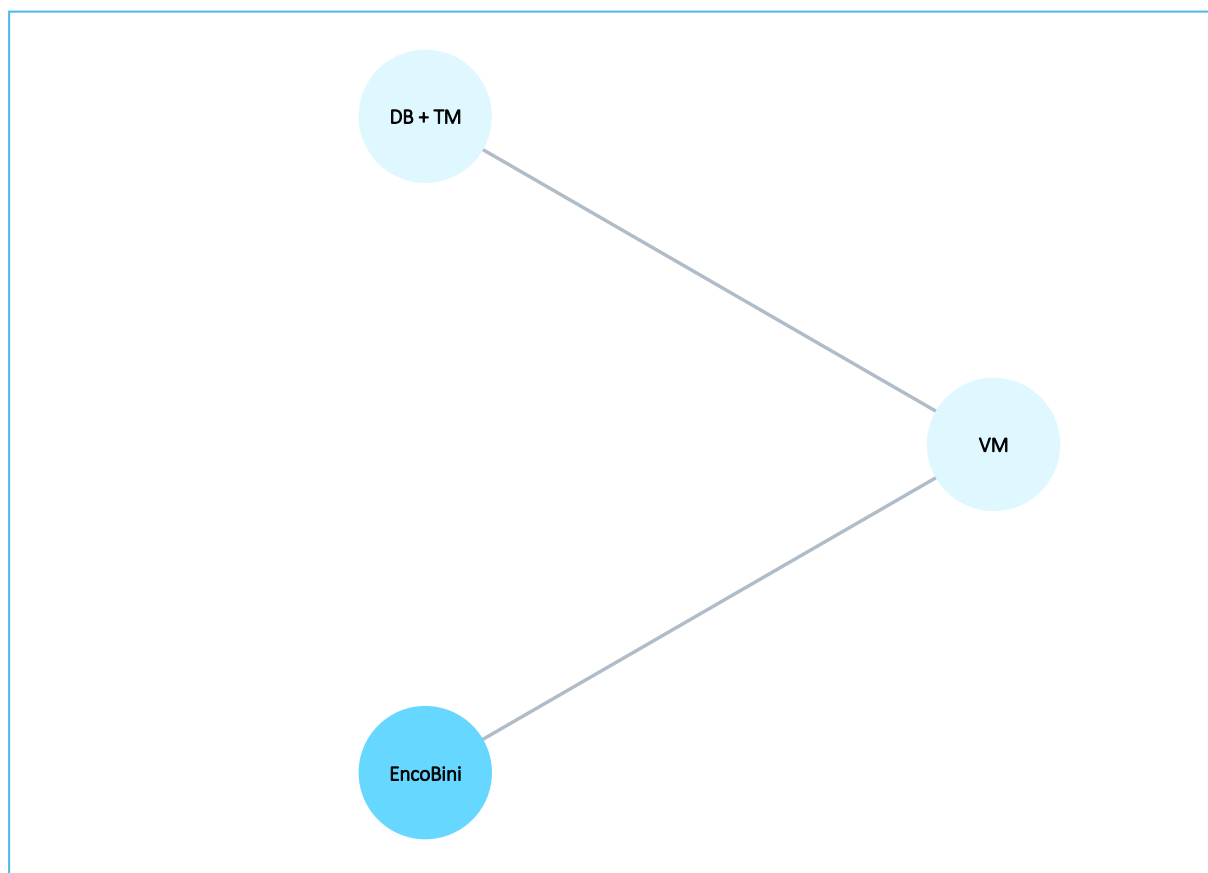
Kolejna analiza zmian wyniku skali funkcjonowania fizycznego kwestionariusza QLQ-C30 objęła pacjentów z podwyższonymi wartościami stężenia LDH. Dane uwzględnione w analizie prezentuje poniższa tabela, a na wykresie poniżej tabeli przedstawiono sieć zależności, którą tworzyły badania uwzględnione w porównaniu pośrednim.

Tabela 114. Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania fizycznego, ocena w momencie progresji choroby – analiza w podgrupie o podwyższonym stężeniu LDH.

Badanie	Porównanie	MD	LCI	UCI	MD*	SE*
<i>COLUMBUS</i> (██████████)	EncoBini vs VM	█	█	█	██████████	██████████
<i>COMBI-v</i> ( <i>Grob 2016</i> )	DB + TM vs VM	16,25	9,63	22,88	16,25	3,3801

\* obliczone na podstawie dostępnych danych.

Wykres 75. Sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w badaniach wykorzystanych dla średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania fizycznego, ocena w momencie progresji choroby – analiza w podgrupie o podwyższonym stężeniu LDH.



Wyniki porównania pośredniego podsumowano w tabeli poniżej. W analizie posłużono się wynikami dla modelu *fixed* (wartości wskaźnika DIC były te same dla modelu efektu stałych i losowych, więc zgodnie z przyjętym założeniem preferowano model efektów stałych). Oba modele dawały zgodne wyniki.

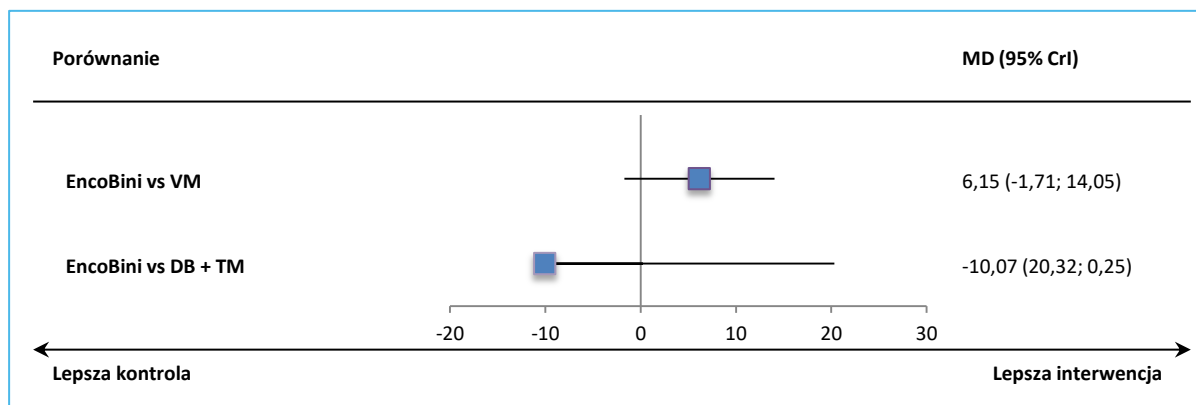
Tabela 115. Wyniki porównania pośredniego – ocena średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania fizycznego, ocena w momencie progresji choroby – analiza w podgrupie o podwyższonym stężeniu LDH.

Porównanie	Średnia MD (95% CrI)	
	<u>Model fixed</u> DIC = 12,886	Model random DIC = 12,886
EncoBini vs VM	6,15 (-1,71; 14,05)	6,18 (-3,63; 15,90)
EncoBini vs DB + TM	-10,07 (-20,32; 0,25)	-10,02 (-23,24; 3,27)

Chorzy z podwyższonym stężeniem LDH leczeni terapią skojarzoną enkorafenibem i binimetynibem nie osiągnęli znamienych różnic w średniej zmianie wyniku skali funkcjonowania fizycznego kwestionariu-

sza QLQ-C30 w porównaniu do wemurafenibu: MD = 6,15 (95% CrI: -1,71; 14,05). Podobnie, brak istotnych różnic odnotowano dla porównania enkorafenib + binimetynib vs dabrafenib + trametynib: MD = -10,07 (95% CrI: -20,32; 0,25).

Wykres 76. Podsumowanie wyników porównania pośredniego – ocena średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania fizycznego, ocena w momencie progresji choroby – analiza w podgrupie o podwyższonym stężeniu LDH.



#### 6.6.4.2.5 Zmiana wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania emocjonalnego, ocena w 32 tyg.

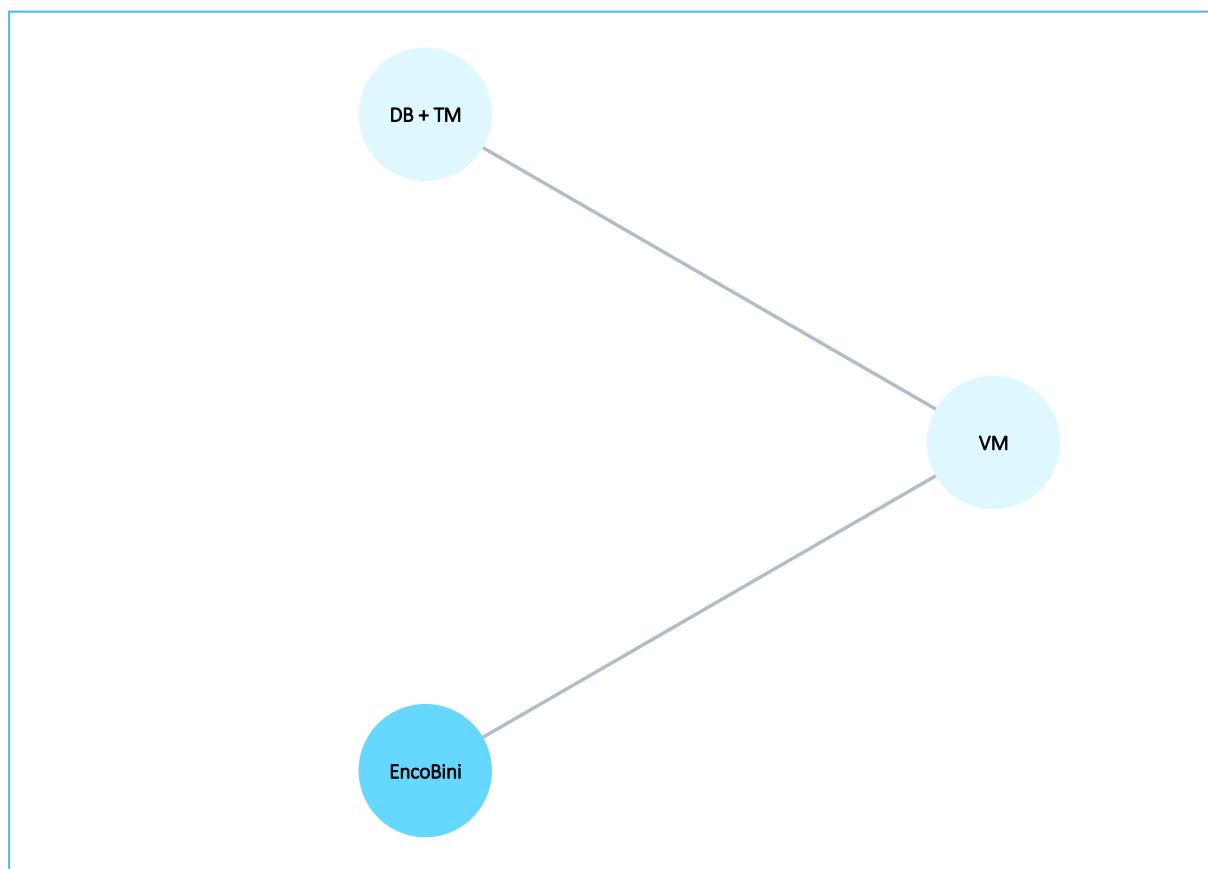
Do analizy pośredniej zmian średniego wyniku skali funkcjonowania emocjonalnego ocenianej w ramach kwestionariusza QLQ-C30 włączono 2 próby: *COLUMBUS* oraz *COMBI-v*. Wartości wykorzystane w analizie podsumowano w tabeli poniżej. Na wykresie poniżej tabeli przedstawiono sieć zależności którą tworzyły badania uwzględnione w porównaniu pośrednim.

Tabela 116. Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania emocjonalnego, ocena w 32 tyg.

Badanie	Porównanie	MD	LCI	UCI	MD*	SE*
<i>COLUMBUS</i> (██████████)	EncoBini vs VM	█	█	█	█	█
<i>COMBI-v</i> ( <i>Grob 2015</i> )	DB + TM vs VM	6,19	2,85	9,54	6,19	1,71

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Wykres 77. Sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w badaniach wykorzystanych dla średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania emocjonalnego, ocena w 32 tyg.



W tabeli poniżej podsumowano wyniki uzyskane w porównaniu pośrednim. Za lepiej dopasowany uznano model efektów stałych (zbliżone wartości wskaźnika DIC między modelami w związku z czym preferowano model *fixed*). Oba modele dawały zgodne wyniki. Wyniki analizy przedstawiono w poniższej tabeli i na wykresie pod tabelą.

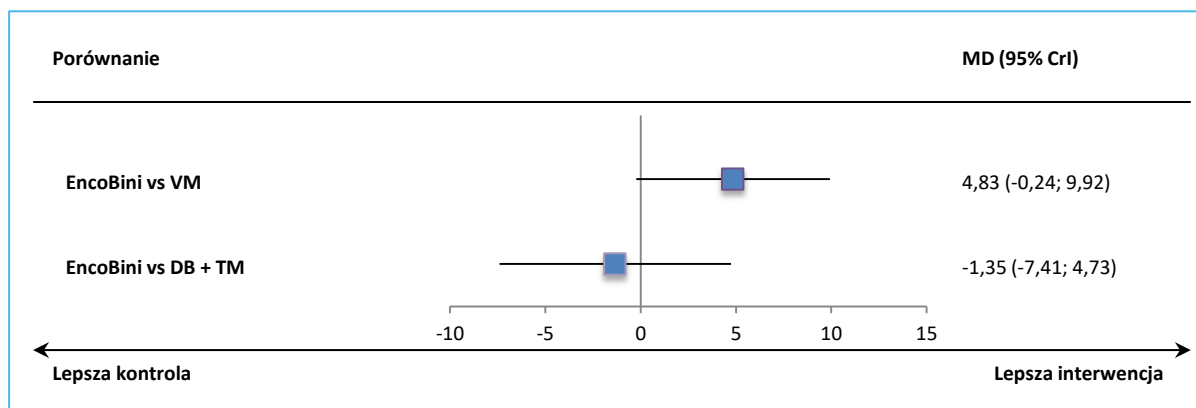
Tabela 117. Wyniki porównania pośredniego – ocena średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania emocjonalnego, ocena w 32 tyg.

Porównanie	Średnia MD (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 10,643	Model random DIC = 10,624
EncoBini vs VM	4,83 (-0,24; 9,92)	4,86 (-2,91; 12,60)
EncoBini vs DB + TM	-1,35 (-7,41; 4,73)	-1,33 (-11,76; 9,10)

Dla żadnego z przeprowadzonych porównań pośrednich nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie średniej różnicy zmiany wyniku skali funkcjonowania emocjonalnego kwestionariusza QLQ-30,

dla porównania z wemurafenibem: MD = 4,83 (95% CrI: -0,24; 9,92) oraz dla porównania z terapią skojarzoną dabrafenibem i trametynibem: MD = -1,35 (95% CrI: -7,41; 4,73).

Wykres 78. Podsumowanie wyników porównania pośredniego – ocena średnich różnic zmiany wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania emocjonalnego, ocena w 32 tyg.



#### 6.6.4.2.5.1 Zmiana wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania emocjonalnego, ocena w 32 tyg., rozszerzona

Dodatkowo przeprowadzono również rozszerzoną analizę (uwzględniającą również badania z podwójnym zaślepieniem) zmian średniego wyniku skali funkcjonowania emocjonalnego ocenianej w ramach kwestionariusza QLQ-C30 w 32 tygodniu terapii, do której włączono 4 próby. Dane liczbowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego zestawiono w tabeli poniżej. Na wykresie poniżej tabeli przedstawiono sieć zależności którą tworzyły badania uwzględnione w porównaniu pośrednim.

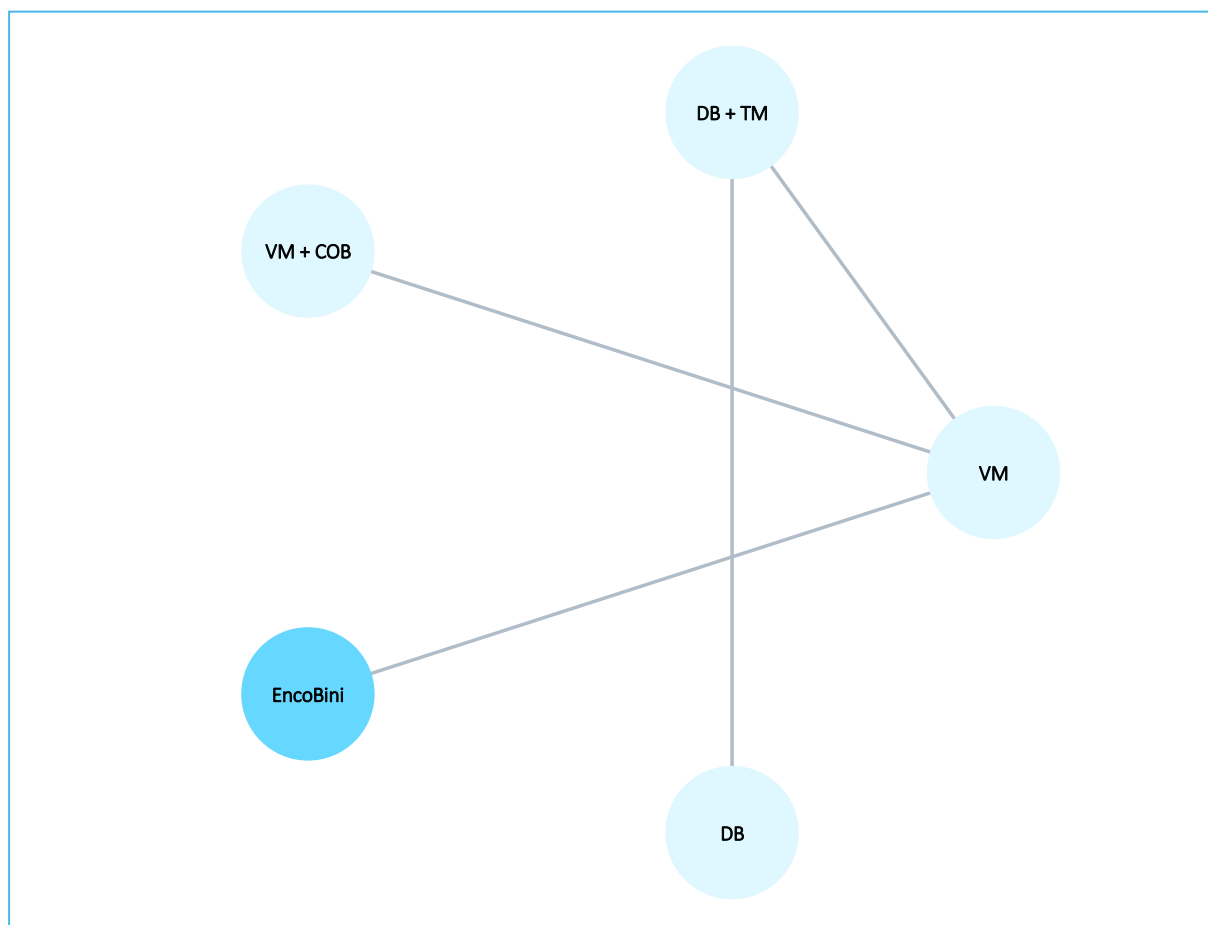
Tabela 118. Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania emocjonalnego, ocena w 32 tyg., ocena rozszerzona.

Badanie	Porównanie	MD	LCI	UCI	MD*	SE*
<i>COLUMBUS</i> (██████████)	EncoBini vs VM	█	█	█	█	█
<i>COMBI-d</i> (Schadendorf 2015)	DB + TM vs VM	0,12	-4,17	4,42	0,12	2,19
<i>COMBI-v</i> (Grob 2015)	DB + TM vs VM	6,19	2,85	9,54	6,19	1,71
<i>CoBRIM</i> (Dreno 2018)	VM + COB vs VM	5,57	0,03	11,11	5,57	2,8265

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.



Wykres 79. Sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w badaniach wykorzystanych dla średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania emocjonalnego, ocena w 32 tyg., ocena rozszerzona.



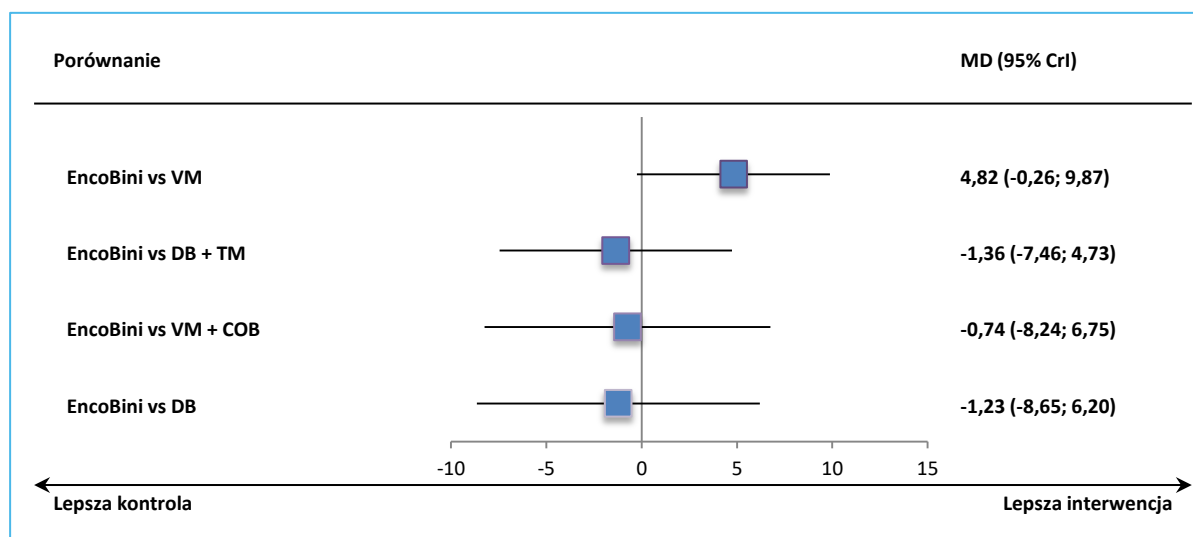
Analizując wyniki porównania pośredniego opierano się o wyniki modelu efektów stałych, który uznano za lepiej dopasowany (zbliżona wartość wskaźnika DIC między analizowanymi modelami). Wyniki porównania zostały opisane, a dodatkowo przedstawione na wykresie poniżej. Oba modele prezentowały spójne dane (w żadnym nie wykazano znamienności statystycznej).

Tabela 119. Wyniki porównania pośredniego – ocena średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania emocjonalnego, ocena w 32 tyg., ocena rozszerzona.

Porównanie	Średnia MD (95% CrI)	
	<u>Model fixed</u> DIC = 21,941	Model random DIC = 21,948
EncoBini vs VM	4,82 (-0,26; 9,87)	4,84 (-3,00; 12,64)
EncoBini vs DB + TM	-1,36 (-7,46; 4,73)	-1,33 (-11,77; 9,09)
EncoBini vs VM + COB	-0,74 (-8,24; 6,75)	-0,74 (-11,96; 10,52)
EncoBini vs DB	-1,23 (-8,65; 6,20)	-1,16 (-14,04; 11,70)

Podobnie jak w przypadku analizy głównej dla porównań EncoBini z wybranymi komparatorami nie odnotowano istotnych statystycznie średnich różnic zmian wyniku skali funkcjonowania emocjonalnego ocenianej w ramach kwestionariusza QLQ-C30.

Wykres 80. Podsumowanie wyników porównania pośredniego – ocena średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania emocjonalnego, ocena w 32 tyg., ocena rozszerzona.



#### 6.6.4.2.6 Zmiana wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania emocjonalnego, ocena w momencie progresji choroby

Do analizy pośredniej zmian średniego wyniku skali funkcjonowania socjalnego ocenianej w ramach kwestionariusza QLQ-C30 (ocena prowadzona w momencie progresji) włączono 2 próby: *COLUMBUS* oraz *COMBI-v*. Wartości wykorzystane w analizie podsumowano w tabeli poniżej.

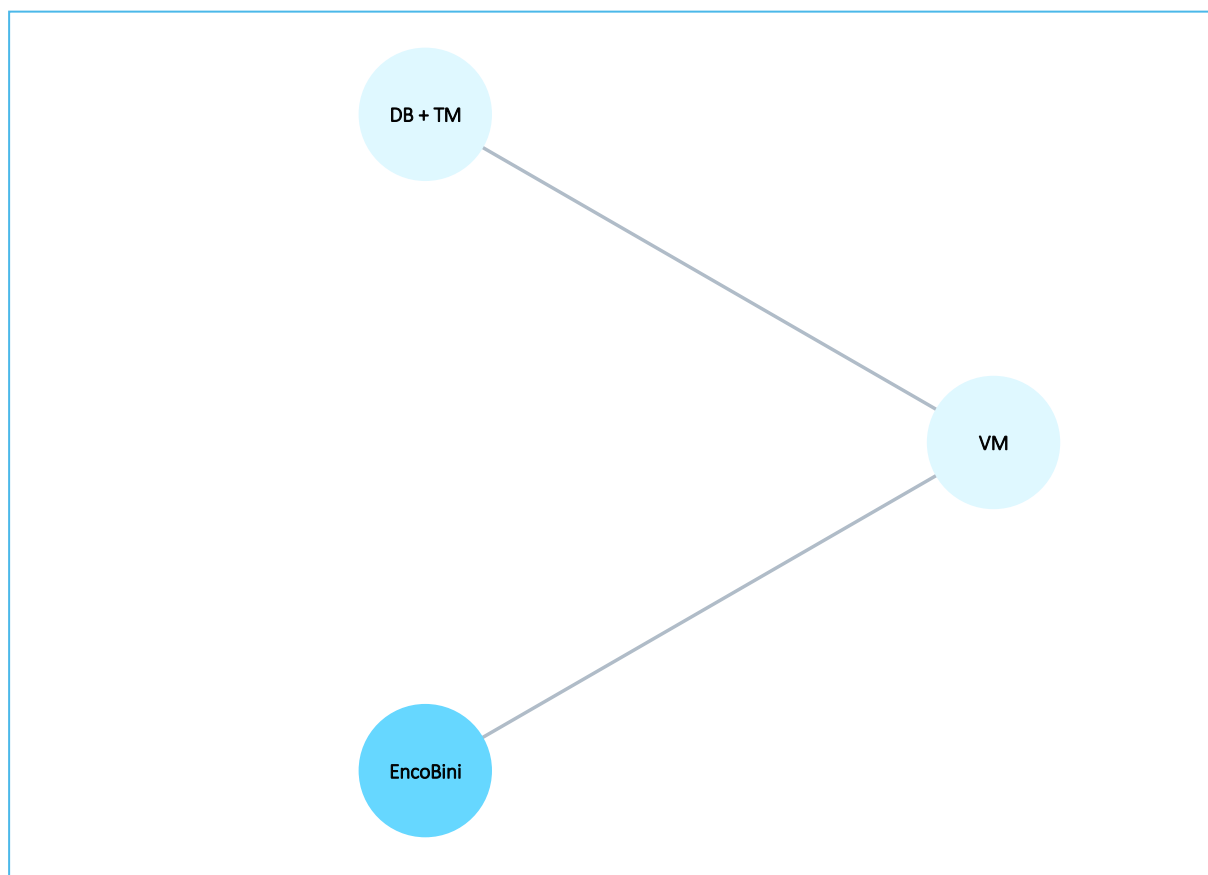
Tabela 120. Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania emocjonalnego, ocena w momencie progresji choroby.

Badanie	Porównanie	MD	LCI	UCI	MD*	SE*
<i>COLUMBUS</i> (██████████)	EncoBini vs VM	█	█	█	█	█
<i>COMBI-v</i> ( <i>Grob 2015</i> )	DB + TM vs VM	6,32	2,61	10,03	6,32	1,89

\* obliczone na podstawie dostępnych danych.

Poniższy wykres przedstawia sieć zależności którą tworzyły badania uwzględnione w porównaniu pośrednim.

Wykres 81. Sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w badaniach wykorzystanych dla średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania emocjonalnego, ocena w momencie progresji choroby.



Uzyskane wyniki przedstawiono w tabeli poniżej. Za lepiej dopasowany uznano model efektów stałych (podobne wartości wskaźnika DIC, 11,083 vs 11,061), dlatego jego wyniki zostały opisane i przedstawione dodatkowo na wykresie poniżej. Oba modele wskazywały zgodne wyniki.

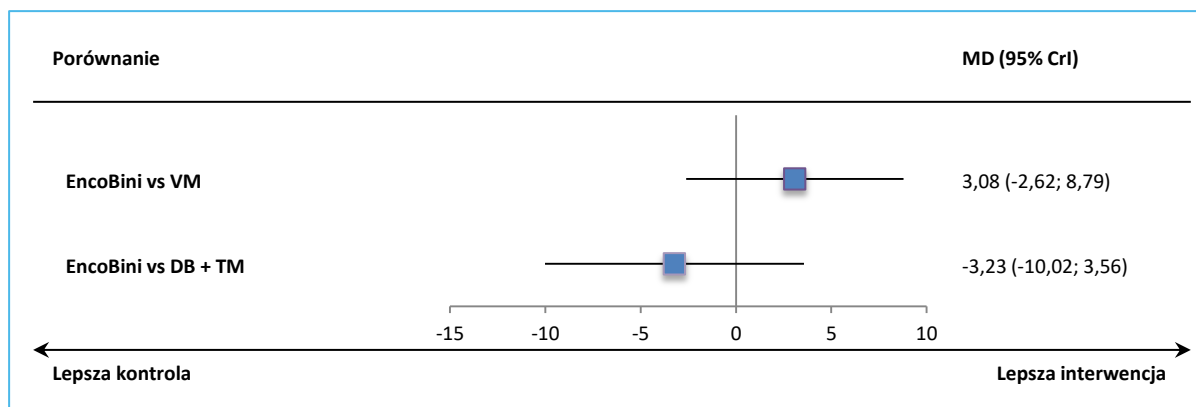
Tabela 121. Wyniki porównania pośredniego – ocena średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania emocjonalnego, ocena w momencie progresji choroby.

Porównanie	Średnia MD (95% CrI)	
	<u>Model fixed</u> DIC = 11,083	Model random DIC = 11,061
EncoBini vs VM	3,08 (-2,62; 8,79)	3,11 (-5,09; 11,27)
EncoBini vs DB + TM	-3,23 (-10,02; 3,56)	-3,20 (-14,06; 7,59)

Analiza przeprowadzona w momencie progresji choroby nie wykazała istotnych statystycznie różnic w średnich zmianach wyników skali funkcjonowania emocjonalnego kwestionariusza QLQ-C30, dla

porównania z wemurafenibem MD = 3,08 (95% CrI: -2,62; 8,79) oraz dla porównania z terapią skojarzoną dabrafenibem i trametynibem MD = -3,23 (95% CrI: -10,02; 3,56).

Wykres 82. Podsumowanie wyników porównania pośredniego – ocena średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania emocjonalnego, ocena w momencie progresji choroby.



#### 6.6.4.2.6.1 Zmiana wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania emocjonalnego – analiza w podgrupie o prawidłowym stężeniu LDH

W ramach metaanalizy zmian wyniku skali funkcjonowania emocjonalnego kwestionariusza QLQ-30 wyróżniono podgrupę pacjentów o prawidłowym stężeniu LDH. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach dla przeprowadzonego na podstawie wyników dwóch badań porównania pośredniego podsumowano w tabeli poniżej.

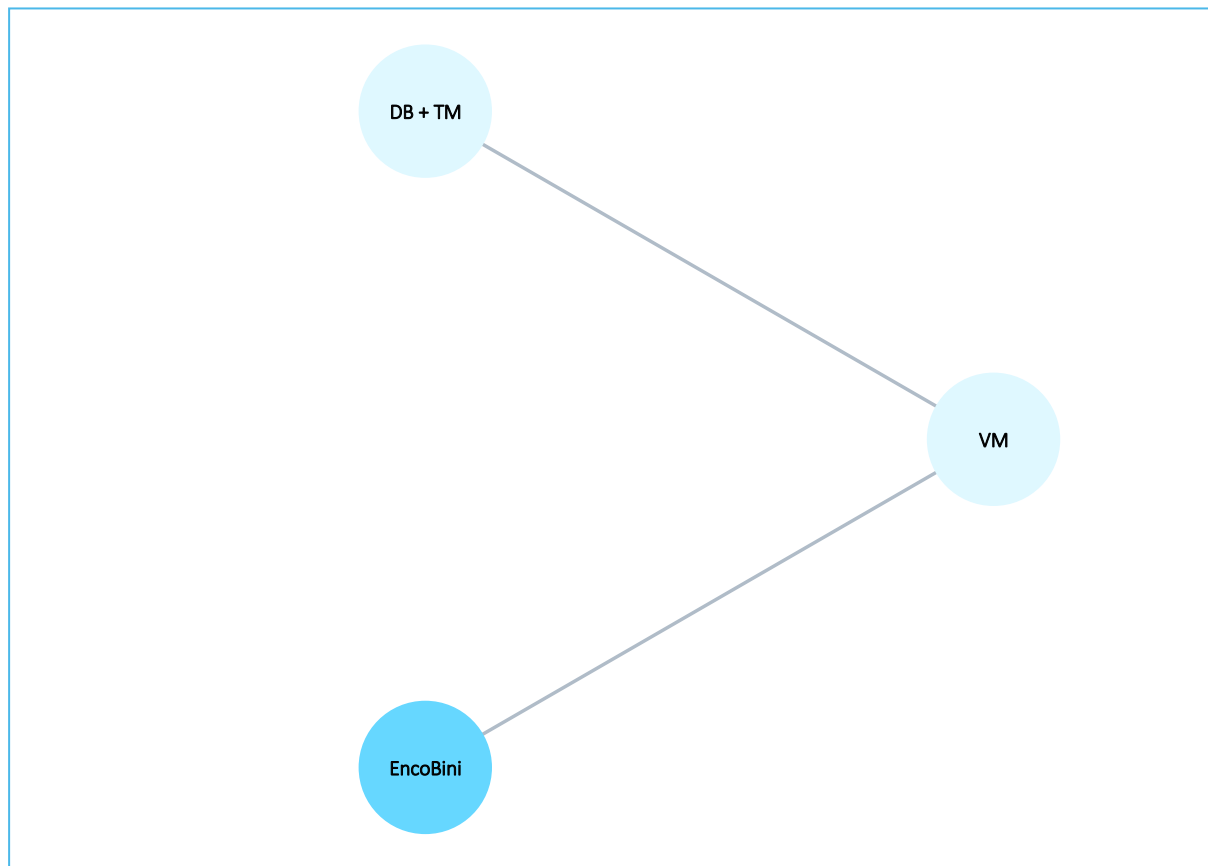
Tabela 122. Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania emocjonalnego, ocena w momencie progresji choroby – analiza w podgrupie o prawidłowym stężeniu LDH.

Badanie	Porównanie	MD	LCI	UCI	MD*	SE*
<i>COLUMBUS</i> (████████)	EncoBini vs VM	█	█	█	██████	██████
<i>COMBI-v</i> ( <i>Grob 2015</i> )	DB + TM vs VM	4,93	0,85	9,01	4,93	2,0816

\* obliczone na podstawie dostępnych danych.

Poniższy wykres przedstawia sieć zależności którą tworzyły badania uwzględnione w porównaniu pośrednim.

Wykres 83. Sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w badaniach wykorzystanych dla średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania emocjonalnego, ocena w momencie progresji choroby – analiza w podgrupie o prawidłowym stężeniu LDH.



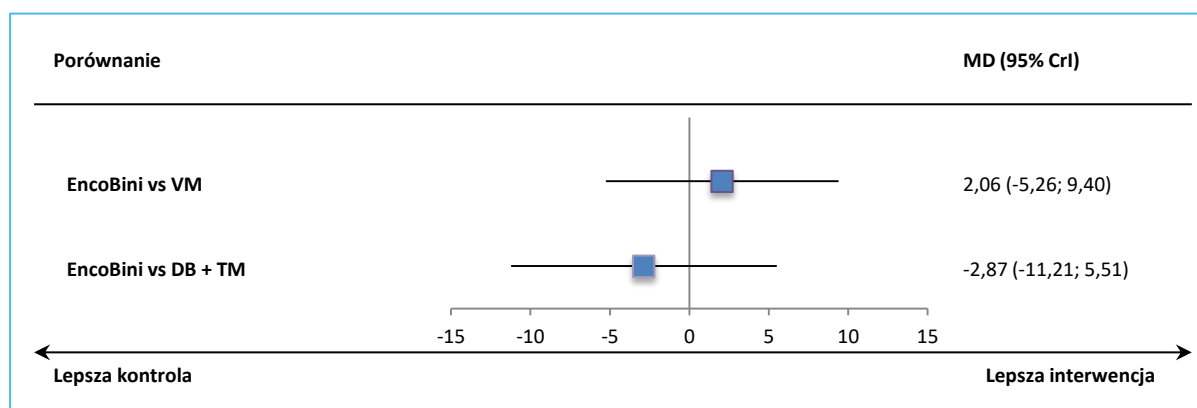
W tabeli poniżej podsumowano wyniki uzyskane w porównaniu pośrednim. W przeprowadzonym porównaniu pośrednim wskaźnik DIC był zbliżony w obu modelach (11,759 vs 11,773), więc zgodnie z wybranym podejściem jego wyniki zostały opisane i przedstawione dodatkowo na wykresie poniżej, jednak w obu modelach uzyskane wyniki były spójne.

Tabela 123. Wyniki porównania pośredniego – ocena średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania emocjonalnego, ocena w momencie progresji choroby – analiza w podgrupie o prawidłowym stężeniu LDH.

Porównanie	Średnia MD (95% CrI)	
	<u>Model fixed</u> DIC = 11,773	Model random DIC = 11,759
EncoBini vs VM	2,06 (-5,26; 9,40)	2,10 (-7,28; 11,40)
EncoBini vs DB + TM	-2,87 (-11,21; 5,51)	-2,83 (-14,66; 8,92)

Wyniki analizy prowadzonej w podgrupie pacjentów z prawidłowymi wartościami stężenia LDH potwierdziły wnioskowanie z analizy głównej – dla żadnego z przeprowadzonych porównań pośrednich nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie średniej różnicy zmiany wyniku skali funkcjonowania emocjonalnego kwestionariusza QLQ-30.

Wykres 84. Podsumowanie wyników porównania pośredniego – ocena średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania emocjonalnego, ocena w momencie progresji choroby – analiza w podgrupie o prawidłowym stężeniu LDH.



#### 6.6.4.2.6.2 Zmiana wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania emocjonalnego – analiza w podgrupie o podwyższonym stężeniu LDH

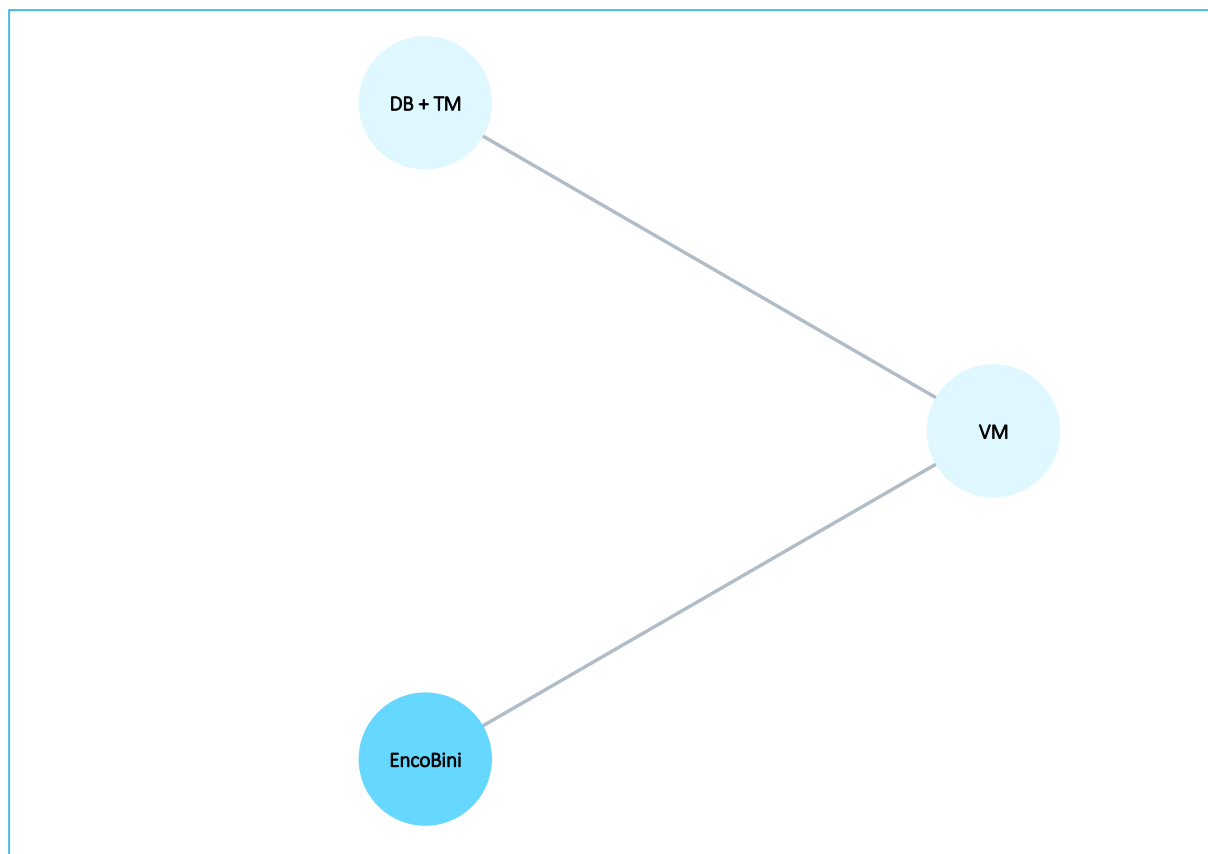
Kolejną z podgrup wyróżnionych w ramach metaanalizy zmian wyniku skali emocjonalnego kwestionariusza QLQ-30 byli pacjenci o podwyższonym stężeniu LDH. W metaanalizie uwzględniono dane pochodzące z badań: *COLUMBUS* i *COMBI-v*. Dane liczbowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego zestawiono w tabeli poniżej, natomiast na wykresie poniżej tabeli przedstawiono sieć zależności którą tworzyły badania uwzględnione w porównaniu pośrednim.

Tabela 124. Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania emocjonalnego, ocena w momencie progresji choroby – analiza w podgrupie o podwyższonym stężeniu LDH.

Badanie	Porównanie	MD	LCI	UCI	MD*	SE*
<i>COLUMBUS</i> (██████████)	EncoBini vs VM	█	█	█	██████	██████
<i>COMBI-v</i> (Grob 2015)	DB + TM vs VM	5,55	-1,6	12,7	5,55	3,6480

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Wykres 85. Sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w badaniach wykorzystanych dla średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania emocjonalnego, ocena w momencie progresji choroby – analiza w podgrupie o podwyższonym stężeniu LDH.



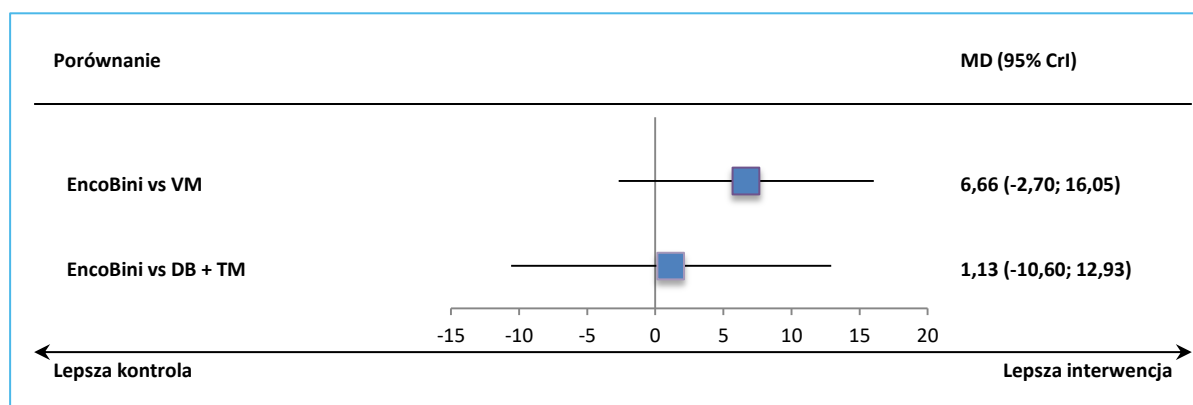
W tabeli poniżej podsumowano wyniki uzyskane w porównaniu pośrednim. Model efektów stałych (*fixed*) lepiej dopasowywał obserwowane dane (zbliżona wartość wskaźnika DIC w obu modelach), dlatego jego wyniki zostały opisane i przedstawione dodatkowo na wykresie poniżej. Wyniki obu modeli były spójne.

Tabela 125. Wyniki porównania pośredniego – ocena średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania emocjonalnego, ocena w momencie progresji choroby – analiza w podgrupie o podwyższonym stężeniu LDH.

Porównanie	Średnia MD (95% CrI)	
	<u>Model fixed</u> DIC = <b>13,385</b>	Model random DIC = <b>13,386</b>
EncoBini vs VM	6,66 (-2,70; 16,05)	6,72 (-4,19; 17,69)
EncoBini vs DB + TM	1,13 (-10,60; 12,93)	1,14 (-13,14; 15,49)

Podobnie jak populacja ogólna, pacjenci z podwyższonym stężeniem LDH leczeni terapią skojarzoną enkorafenibem i binimetynibem nie osiągnęli znamiennej różnicy w średniej zmianie wyniku skali funkcjonowania emocjonalnego kwestionariusza QLQ-C30 w porównaniu do wemurafenibu: MD = 6,66 (95% CrI: -2,70; 16,05) oraz terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem: MD = 1,13 (95% CrI: -10,60; 12,93).

Wykres 86. Podsumowanie wyników porównania pośredniego – ocena średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania emocjonalnego, ocena w momencie progresji choroby – analiza w podgrupie o podwyższonym stężeniu LDH.



#### 6.6.4.2.7 Zmiana wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania socjalnego, ocena w 32 tygodniu

Do analizy pośredniej zmian średniego wyniku skali funkcjonowania socjalnego ocenianej w ramach kwestionariusza QLQ-C30 w 32 tygodniu terapii włączono 2 próby: *COLUMBUS* oraz *COMBI-v*. Wartości wykorzystane w analizie podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 126. Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania socjalnego, ocena w 32 tyg.

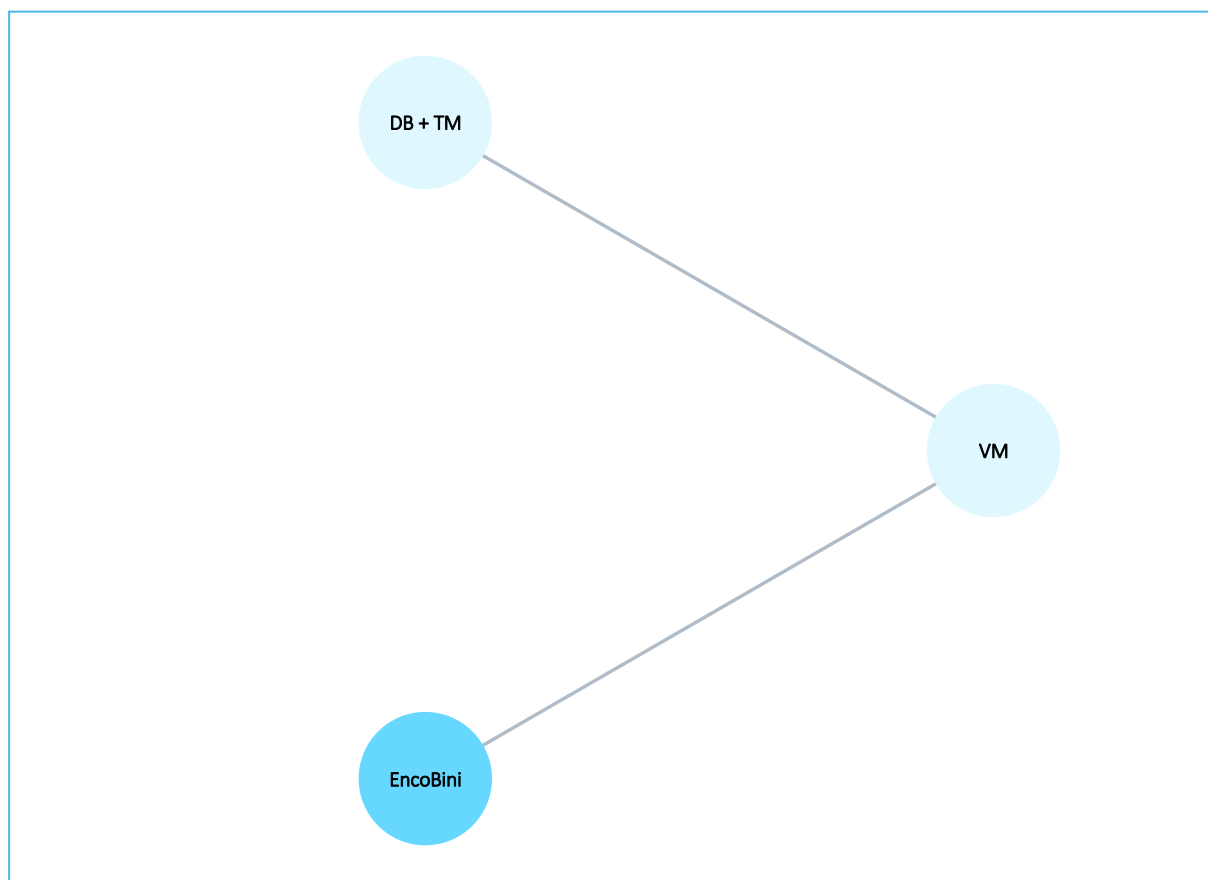
Badanie	Porównanie	MD	LCI	UCI	MD*	SE*
<i>COLUMBUS</i> (██████████)	EncoBini vs VM	█	█	█	██████	██████
<i>COMBI-v</i> ( <i>Grob 2015</i> )	DB + TM vs VM	11,81	7,84	15,78	11,81	2,03

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Na wykresie poniżej przedstawiono sieć zależności którą tworzyły badania uwzględnione w porównaniu pośrednim.



Wykres 87. Sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w badaniach wykorzystanych dla średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania socjalnego, ocena w 32 tyg.



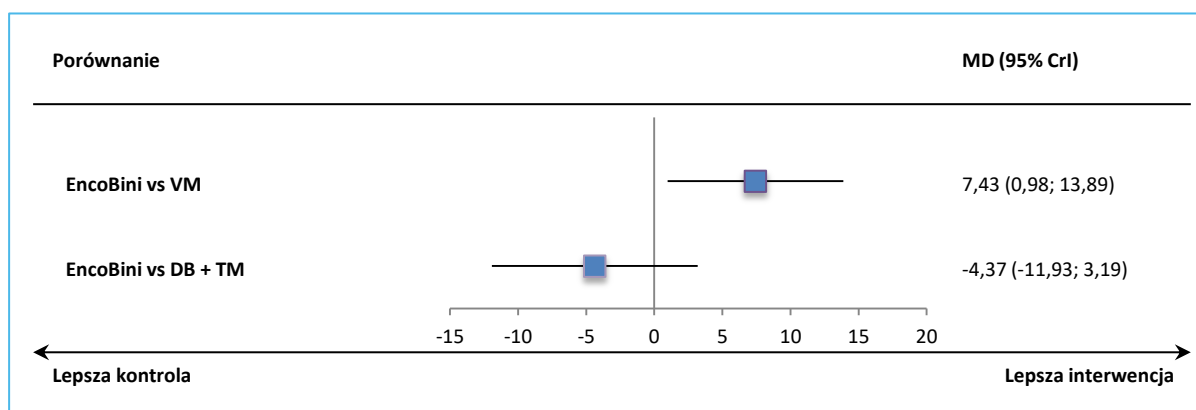
W tabeli poniżej podsumowano wyniki uzyskane w porównaniu pośrednim. W przeprowadzonym porównaniu pośrednim wskaźnik DIC był zbliżony w przypadku obu modeli (11,451 vs 11,465), więc zgodnie z przyjętym założeniem (preferowany model *fixed*), jego wyniki zostały opisane i przedstawione dodatkowo na wykresie poniżej. Uzyskane wyniki w modelu *random* nie osiągnęły progu znaczącości statystycznej.

Tabela 127. Wyniki porównania pośredniego – ocena średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania socjalnego, ocena w 32 tyg.

Porównanie	Średnia MD (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 11,465	Model random DIC = 11,451
EncoBini vs VM	7,43 (0,98; 13,89)	7,44 (-1,25; 16,07)
EncoBini vs DB + TM	-4,37 (-11,93; 3,19)	-4,35 (-15,66; 7,01)

Dla porównania z monoterapią wemurafenibem odnotowano istotną statystycznie różnicę w średniej zmianie wyniku skali funkcjonowania socjalnego kwestionariusza QLQ-C30: MD = 7,43 (95% CrI: 0,98; 13,89), co świadczyło o lepszej efektywności EncoBini w zakresie poprawy jakości życia mierzonej za pomocą tej skali. W przypadku porównania z terapią skojarzoną dabrafenib + trametynib różnice nie były znamienne, MD = -4,37 (95% CrI: -11,93; 3,19).

Wykres 88. Podsumowanie wyników porównania pośredniego – średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania socjalnego, ocena w 32 tyg.



#### 6.6.4.2.7.1 Zmiana wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania socjalnego, ocena w 32 tyg., rozszerzona

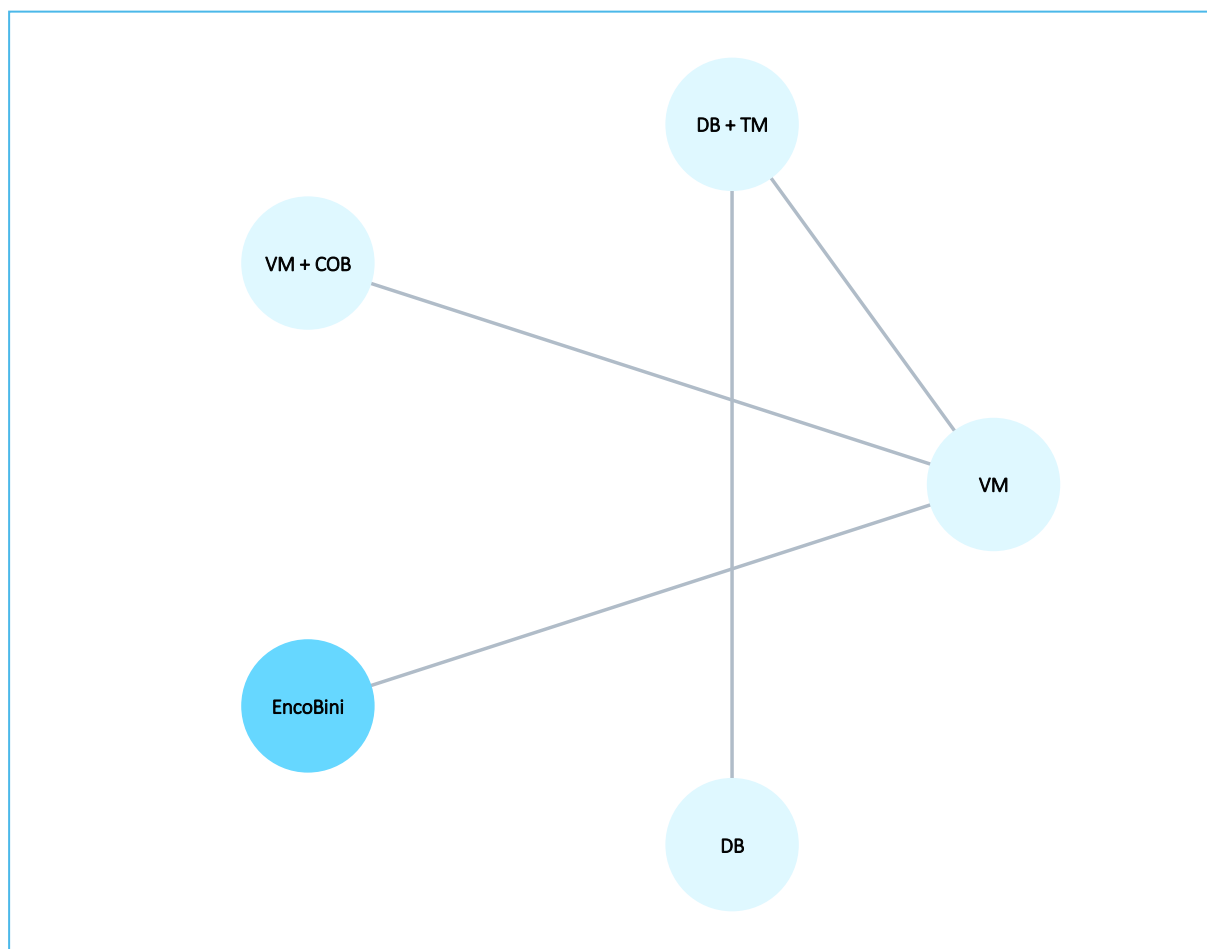
Przeprowadzono również rozszerzoną analizę (uwzględniającą również badania z podwójnym zaślepieniem) zmian średniego wyniku skali funkcjonowania socjalnego ocenianej w ramach kwestionariusza QLQ-C30 w 32 tygodniu terapii, do której włączono 4 próby. Dane liczbowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego zestawiono w tabeli poniżej. Na wykresie poniżej tabeli przedstawiono sieć zależności którą tworzyły badania uwzględnione w porównaniu pośrednim.

Tabela 128. Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania socjalnego, ocena w 32 tyg., ocena rozszerzona.

Badanie	Porównanie	MD	LCI	UCI	MD*	SE*
<i>COLUMBUS</i> (██████████)	EncoBini vs VM	█	█	█	█	█
<i>COMBI-d</i> (Schadendorf 2015)	DB + TM vs DB	5,38	0,4	10,37	5,38	2,54
<i>COMBI-v</i> (Grob 2015)	DB + TM vs VM	11,81	7,84	15,78	11,81	2,03
<i>CoBRIM</i> (Dreno 2018)	VM + COB vs VM	3,03	-4,05	10,11	3,03	3,6122

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Wykres 89. Sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w badaniach wykorzystanych dla średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania socjalnego, ocena w 32 tyg., ocena rozszerzona.



W tabeli poniżej podsumowano wyniki uzyskane w porównaniu pośrednim. Model efektów stałych (*fixed*) lepiej dopasowywał obserwowane dane (mniejsza wartość wskaźnika DIC), dlatego jego wyniki zostały opisane i przedstawione dodatkowo na wykresie poniżej. Wyniki odnotowane w modelu *random* nie osiągnęły progu znaczenia statystycznej.

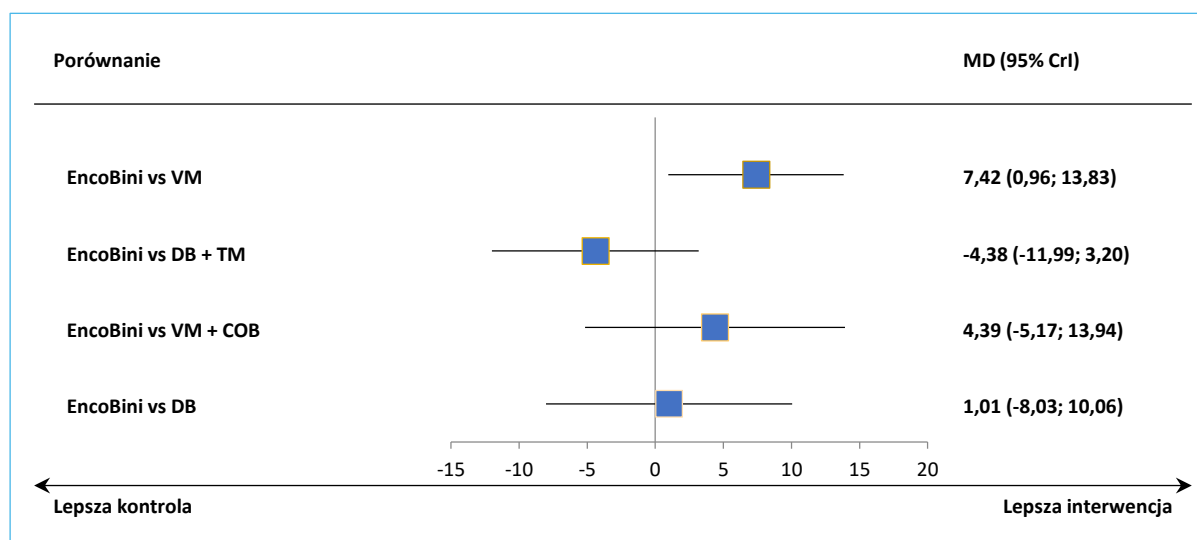
Tabela 129. Wyniki porównania pośredniego – ocena średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania socjalnego, ocena w 32 tyg., ocena rozszerzona.

Porównanie	Średnia MD (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 23,550	Model random DIC = 23,563
EncoBini vs VM	7,42 (0,96; 13,83)	7,38 (-1,26; 16,01)
EncoBini vs DB + TM	-4,38 (-11,99; 3,20)	-4,39 (-15,61; 6,89)
EncoBini vs VM + COB	4,39 (-5,17; 13,94)	4,37 (-8,16; 16,94)

Porównanie	Średnia MD (95% CrI)	
	<u>Model fixed</u>	Model random
	<u>DIC = 23,550</u>	DIC = 23,563
EncoBini vs DB	1,01 (-8,03; 10,06)	1,04 (-12,54; 14,73)

W ramach przeprowadzonych obliczeń istotne statystycznie różnice zaobserwowano dla porównania EncoBini z wemurafenibem, gdzie średnia zmiana wyniku skali funkcjonowania socjalnego kwestionariusza QLQ-C30 wyniosła 7,42 (95% CrI: 0,96; 13,83), wskazując na większą skuteczność skojarzenia enkorafenib + binimetynib w zakresie poprawy jakości życia pacjentów. Dla pozostałych porównań nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w średniej zmianie wyniku skali funkcjonowania socjalnego kwestionariusza QLQ-C30, co świadczyło o podobnej efektywności EncoBini i komparatorów.

Wykres 90. Podsumowanie wyników porównania pośredniego – ocena średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania socjalnego, ocena w 32 tyg., ocena rozszerzona.



#### 6.6.4.2.8 Zmiana wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania socjalnego, ocena w momencie progresji choroby

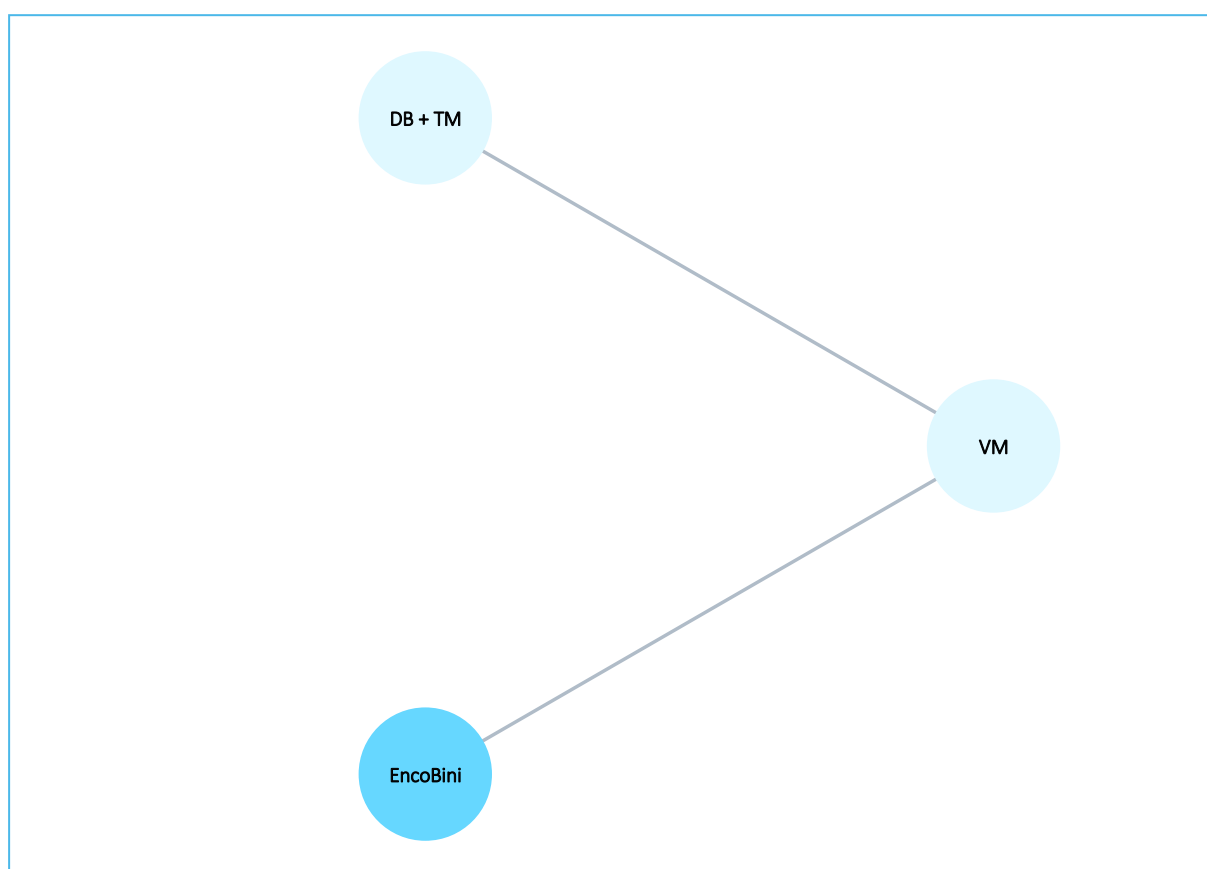
Do analizy pośredniej zmian średniego wyniku skali funkcjonowania socjalnego w ramach kwestionariusza QLQ-C30 ocenianej w momencie progresji choroby włączono 2 próby: *COLUMBUS* oraz *COMBI-v*. Wartości wykorzystane w analizie podsumowano w tabeli poniżej. Na wykresie poniżej tabeli przedstawiono sieć zależności którą tworzyły badania uwzględnione w porównaniu pośrednim.

Tabela 130. Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania socjalnego, ocena w momencie progresji choroby.

Badanie	Porównanie	MD	LCI	UCI	MD*	SE*
<i>COLUMBUS</i> (██████████)	VM vs EncoBini	█	█	█	█	█
<i>COMBI-v</i> ( <i>Grob 2015</i> )	VM vs DB + TM	10,09	5,58	14,6	10,09	2,30

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Wykres 91. Sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w badaniach wykorzystanych dla średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania socjalnego, ocena w momencie progresji choroby.



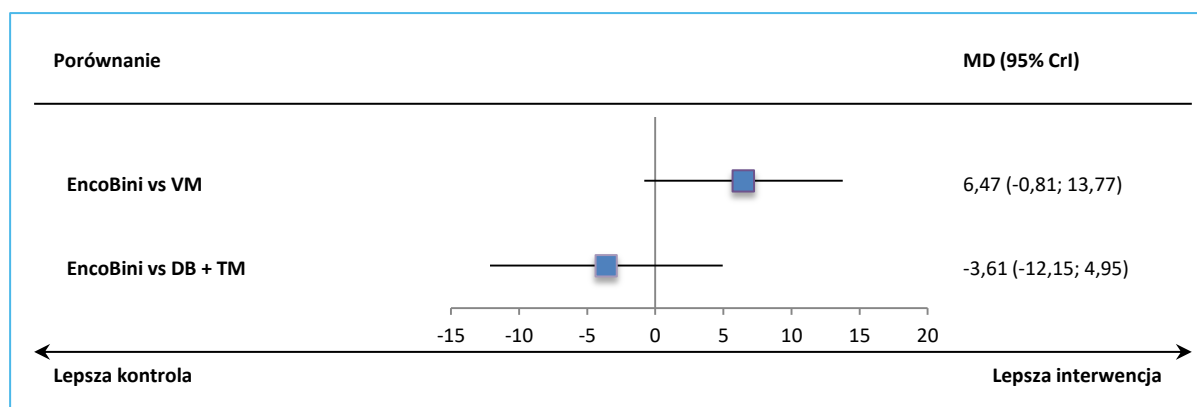
W tabeli poniżej podsumowano wyniki uzyskane w porównaniu pośrednim. W przeprowadzonym porównaniu pośrednim wskaźnik DIC był zbliżony w obu modelach, dlatego zgodnie z przyjętym założeniem preferowanym modelem był model efektów stałych (*fixed*) i jego wyniki zostały opisane i przedstawione dodatkowo na wykresie poniżej, niemniej jednak oba modele dawały spójne wyniki.

Tabela 131. Wyniki porównania pośredniego – ocena średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania socjalnego, ocena w momencie progresji choroby.

Porównanie	Średnia MD (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 11,963	Model random DIC = 11,935
EncoBini vs VM	6,47 (-0,81; 13,77)	6,50 (-2,74; 15,74)
EncoBini vs DB + TM	-3,61 (-12,15; 4,95)	-3,59 (-15,54; 8,46)

Zastosowanie EncoBini w porównaniu z ocenianymi komparatorami nie wiązało się ze zmiennymi różnicami w średnim wyniku skali funkcjonowania socjalnego kwestionariusza QLQ-30.

Wykres 92. Podsumowanie wyników porównania pośredniego – ocena średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania socjalnego, ocena w momencie progresji choroby.



#### 6.6.4.2.8.1 Zmiana wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania socjalnego – analiza w podgrupie o prawidłowym stężeniu LDH

W ramach metaanalizy zmian wyniku skali funkcjonowania socjalnego kwestionariusza QLQ-30 wyróżniono podgrupę pacjentów o prawidłowym stężeniu LDH. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach dla przeprowadzonego na podstawie wyników dwóch badań porównania pośredniego podsumowano w tabeli poniżej.

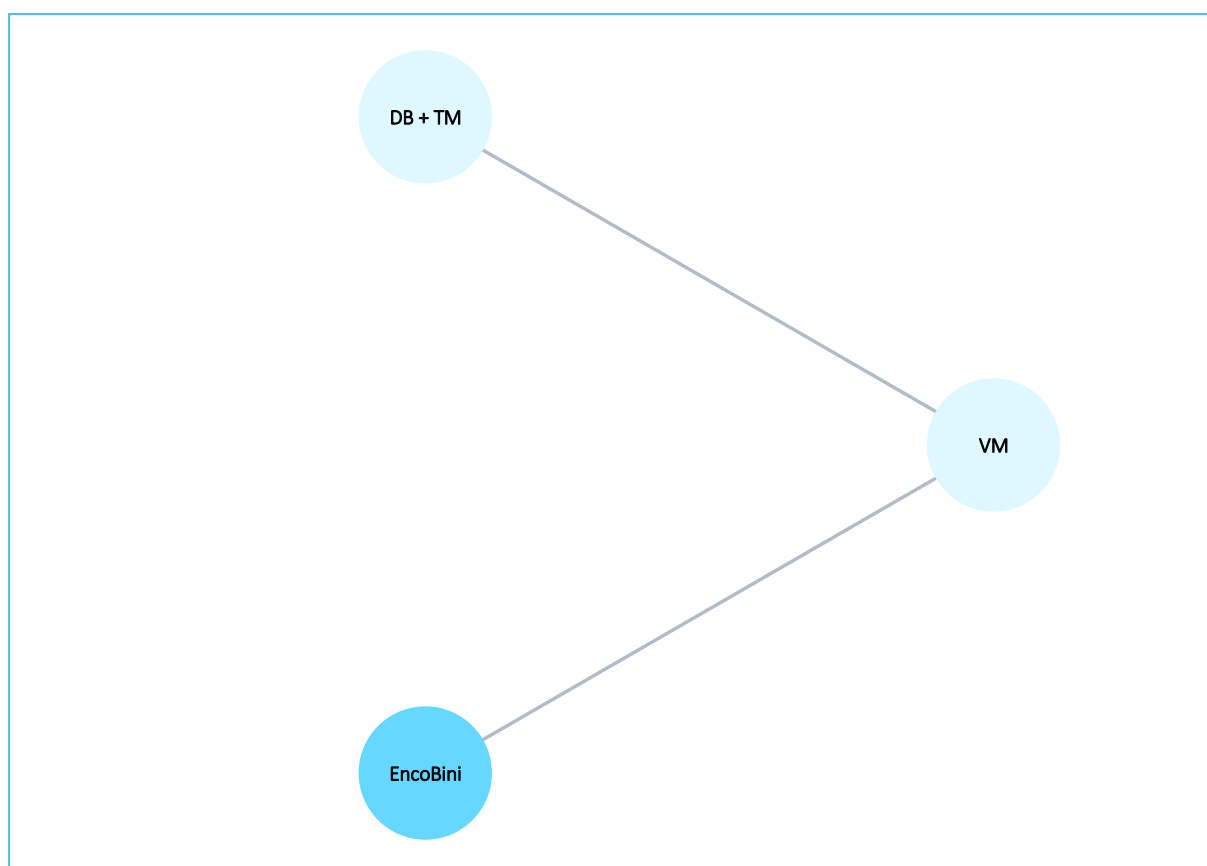
Tabela 132. Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania socjalnego – analiza w podgrupie o prawidłowym stężeniu LDH.

Badanie	Porównanie	MD	LCI	UCI	MD*	SE*
<i>COLUMBUS</i> (██████████)	VM vs EncoBini	█	█	█	█	█
<i>COMBI-v</i> (Grob 2015)	VM vs DB + TM	10,33	5,24	15,42	10,33	2,5969

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Na wykresie poniżej przedstawiono sieć zależności którą tworzyły badania uwzględnione w porównaniu pośrednim.

Wykres 93. Sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w badaniach wykorzystanych dla średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania socjalnego – analiza w podgrupie o prawidłowym stężeniu LDH.



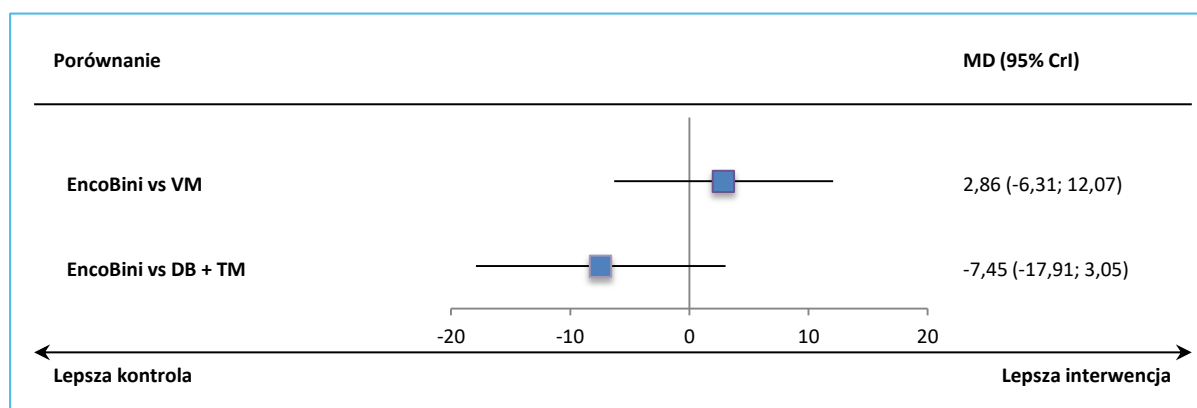
Za lepiej dopasowany uznano model efektów stałych, dlatego jego wyniki zostały opisane i przedstawione dodatkowo na wykresie poniżej. Oba modele charakteryzowały się zbliżoną wartością parametru DIC, a uzyskane w nich wyniki były spójne.

Tabela 133. Wyniki porównania pośredniego – ocena średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania socjalnego – analiza w podgrupie o prawidłowym stężeniu LDH.

Porównanie	Średnia MD (95% CrI)	
	<u>Model fixed</u> DIC = 12,667	Model random DIC = 12,661
EncoBini vs VM	2,86 (-6,31; 12,07)	2,91 (-7,97; 13,72)
EncoBini vs DB + TM	-7,45 (-17,91; 3,05)	-7,40 (-20,79; 5,92)

Wyniki analizy prowadzonej w podgrupie pacjentów z prawidłowymi wartościami stężenia LDH potwierdziły wnioskowanie z analizy głównej – dla żadnego z przeprowadzonych porównań pośrednich nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie średniej różnicy zmiany wyniku skali funkcjonowania socjalnego kwestionariusza QLQ-30.

Wykres 94. Podsumowanie wyników porównania pośredniego – ocena średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania socjalnego – analiza w podgrupie o prawidłowym stężeniu LDH.



#### 6.6.4.2.8.2 Zmiana wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania socjalnego – analiza w podgrupie o podwyższonym stężeniu LDH

Kolejna z podgrup wyróżnionych w ramach metaanalizy zmian wyniku skali funkcjonowania socjalnego kwestionariusza QLQ-30 obejmowała pacjentów o podwyższonym stężeniu LDH. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach dla przeprowadzonego na podstawie wyników dwóch badań porównania pośredniego podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 134. Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania socjalnego – analiza w podgrupie o podwyższonym stężeniu LDH.

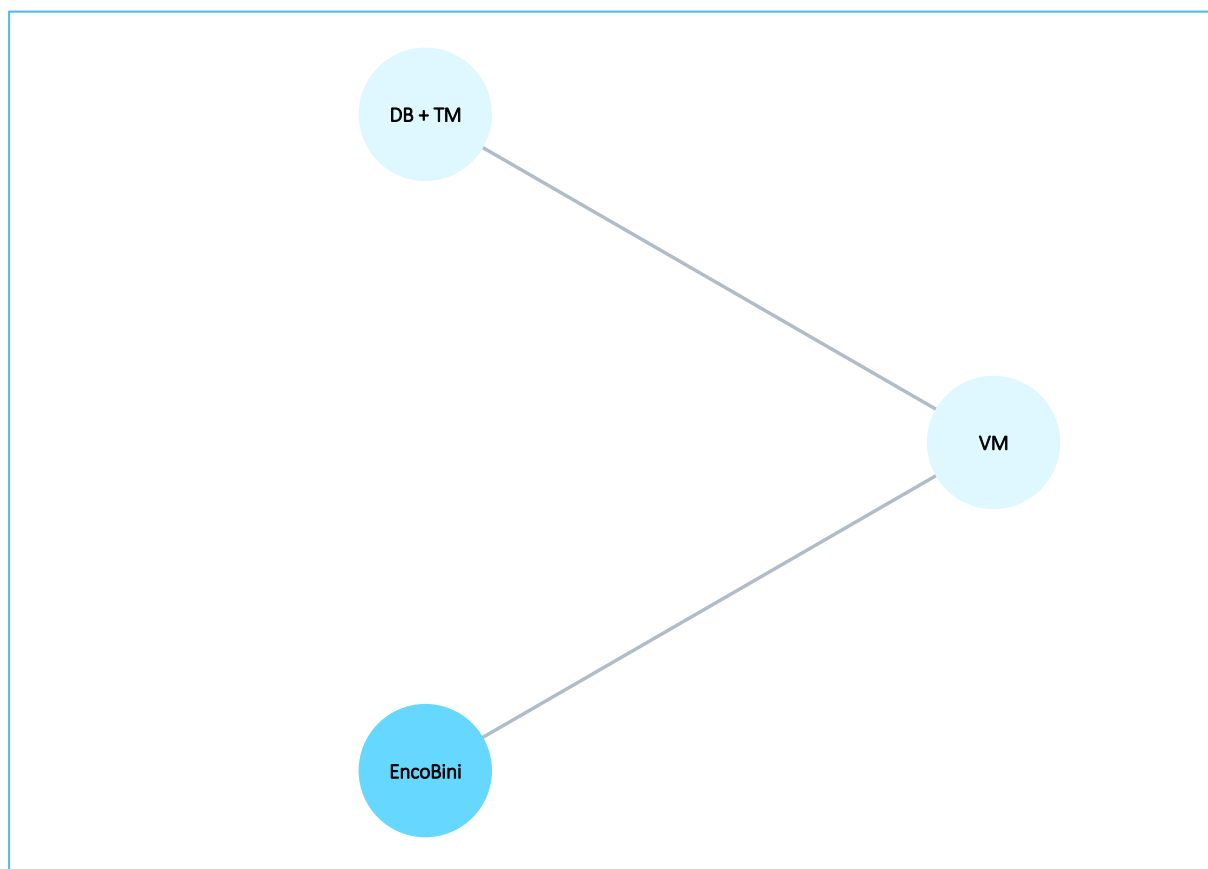
Badanie	Porównanie	MD	LCI	UCI	MD*	SE*
<i>COLUMBUS</i> (██████████)	VM vs EncoBini	█	█	█	█	█
<i>COMBI-v</i> ( <i>Grob 2015</i> )	VM vs DB + TM	11,5	3,67	19,34	11,50	3,9974

\* obliczone na podstawie dostępnych danych.

Poniższy wykres przedstawia sieć zależności którą utworzyły badania uwzględnione w porównaniu pośrednim.



Wykres 95. Sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w badaniach wykorzystanych dla średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania socjalnego – analiza w podgrupie o podwyższonym stężeniu LDH.

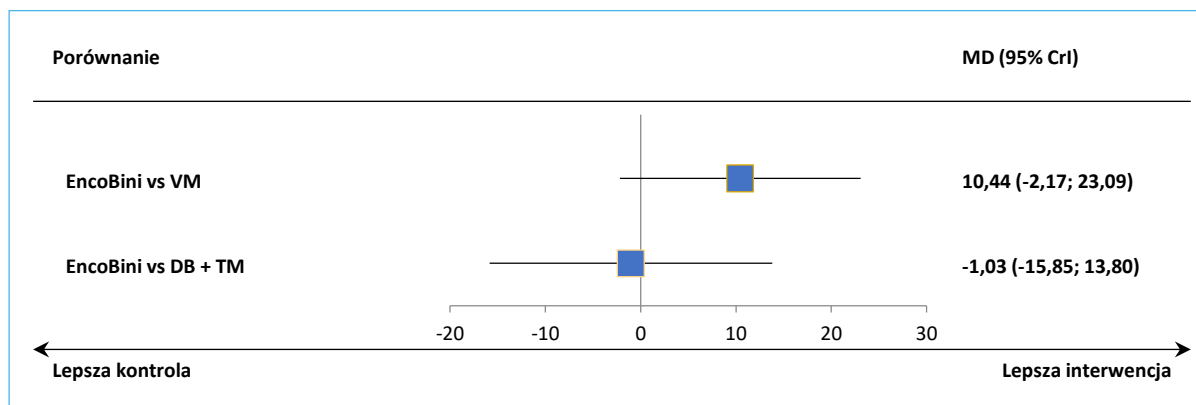


Analizując wyniki porównania pośredniego opierano się na modelu efektów stałych, kierując się niższą wartością wskaźnika DIC. Oba modele dawały spójne rezultaty. Wyniki analizy przedstawiono w poniższej tabeli i na wykresie pod nią.

Tabela 135. Wyniki porównania pośredniego – ocena średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania socjalnego – analiza w podgrupie o podwyższonym stężeniu LDH.

Porównanie	Średnia MD (95% CrI)	
	<u>Model fixed</u> DIC = 14,162	Model random DIC = 14,183
EncoBini vs VM	10,44 (-2,17; 23,09)	10,64 (-3,25; 24,32)
EncoBini vs DB + TM	-1,03 (-15,85; 13,80)	-0,81 (-17,67; 16,29)

Wykres 96. Podsumowanie wyników porównania pośredniego – ocena średnich różnic wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania socjalnego – analiza w podgrupie o podwyższonym stężeniu LDH.



W obrębie podgrupy pacjentów z podwyższonym stężeniem LDH nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w średniej zmianie wyniku skali funkcjonowania socjalnego kwestionariusza QLQ-C30 dla żadnego z przeprowadzonych porównań, co świadczyło o podobnej efektywności EncoBini i komparatorów.

## 6.6.5 Bezpieczeństwo

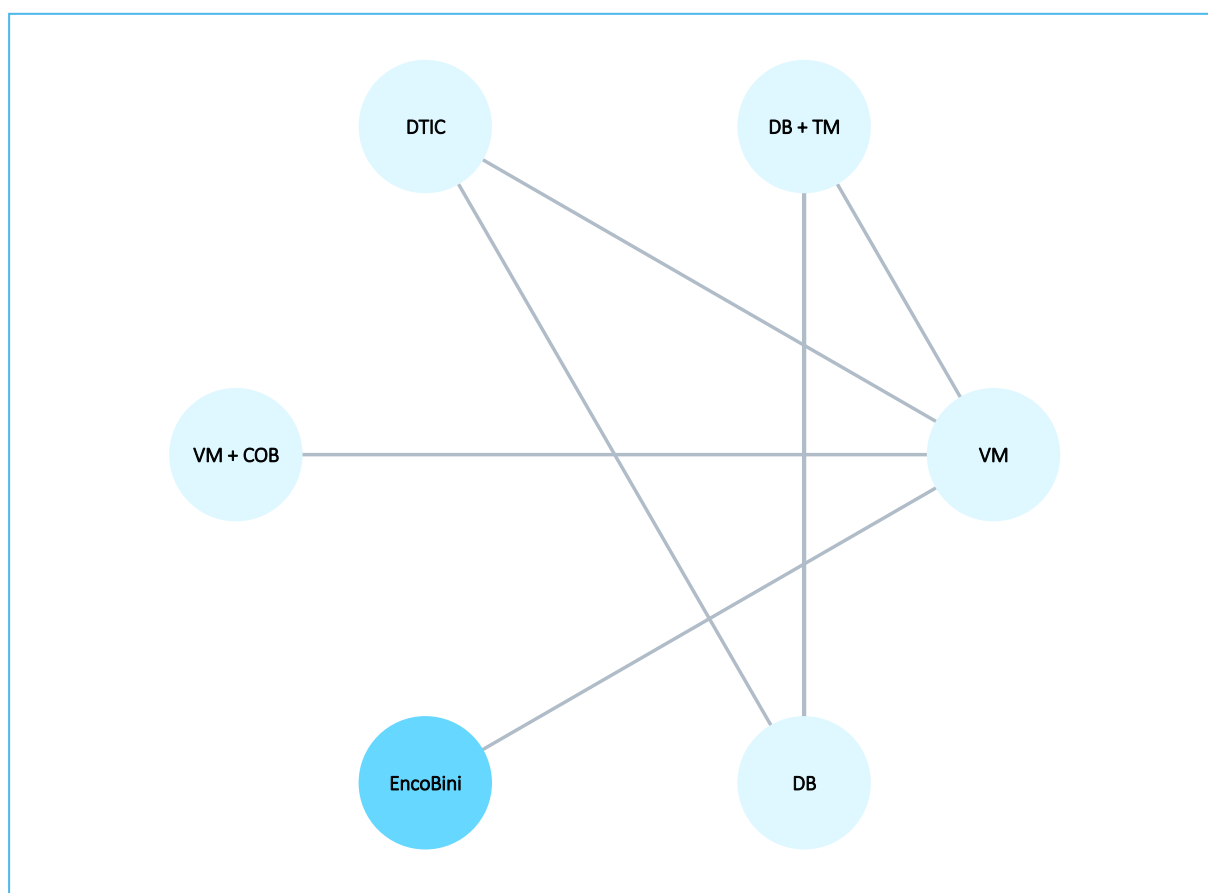
### 6.6.5.1 Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia

Dane liczbowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego zestawiono w tabeli poniżej, przedstawiając źródło informacji, liczby zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia oraz liczebność populacji we włączonych próbach. Na wykresie poniżej tabeli przedstawiono sieć zależności którą tworzyły badania uwzględnione w porównaniu pośrednim.

Tabela 136. Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla częstości występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia.

Badanie	Porównanie	n	N	n	N
<i>COLUMBUS (Dummer 2018)</i>	EncoBini vs VM	24	192	31	186
<i>CoBRIM (Ascierto 2016)</i>	VM + COB vs VM	35	247	17	246
<i>COMBI-v (Robert 2016b)</i>	DB + TM vs VM	57	350	54	349
<i>BRF113220, Part-C (EPAR 2015)</i>	DB + TM vs DB	8	55	1	53
<i>COMBI-d (Long 2015)</i>	DB + TM vs DB	24	209	14	211
<i>BREAK-3 (Hauschild 2012)</i>	DB vs DTIC	5	187	2	63
<i>BRIM-3 (Chapman 2017)</i>	VM vs DTIC	25	336	5	287

Wykres 97. Sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w badaniach wykorzystanych w ocenie częstości występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia.



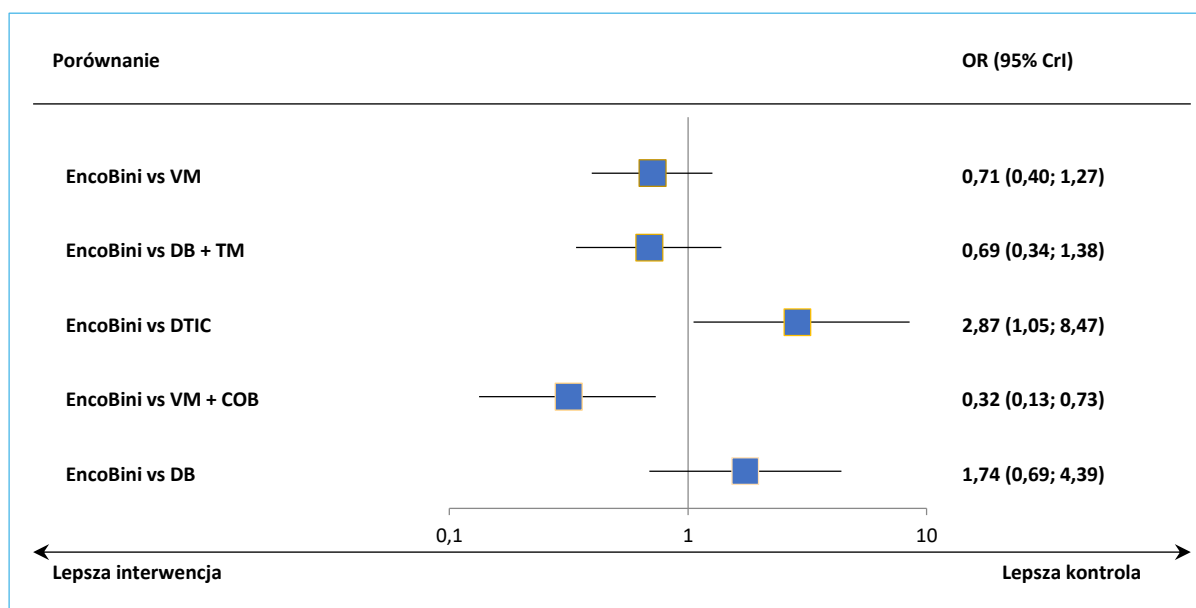
W tabeli poniżej podsumowano wyniki uzyskane w porównaniu pośrednim. Model efektów stałych (*fixed*) lepiej dopasowywał obserwowane dane (mniejsza wartość wskaźnika DIC), dlatego jego wyniki zostały opisane i przedstawione dodatkowo na wykresie poniżej. W modelu efektów losowych nie odnotowano znamienych statystycznie wyników.

Tabela 137. Wyniki porównania pośredniego – analiza częstości występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia.

Porównanie	Średnia OR (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 88,075	Model random DIC = 88,157
EncoBini vs VM	0,71 (0,40; 1,27)	0,71 (0,07; 6,97)
EncoBini vs DB + TM	0,69 (0,34; 1,38)	0,73 (0,04; 14,81)
EncoBini vs DTIC	<b>2,87 (1,05; 8,47)</b>	3,08 (0,15; 72,75)
EncoBini vs VM + COB	<b>0,32 (0,13; 0,73)</b>	0,31 (0,01; 7,86)
EncoBini vs DB	1,74 (0,69; 4,39)	2,51 (0,12; 75,19)

Ogółem, w przypadku większości prowadzonych porównań (EncoBini vs VM, EncoBini vs DB + TM, EncoBini vs DB) średnich OR dla zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia nie odnotowano znamienych różnic pomiędzy grupami. Zastosowanie EncoBini wiązało się z istotnie mniejszą szansą wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia w porównaniu z wemurafenibem stosowanym w skojarzeniu z kobimetynibem: OR = 0,32 (95% CrI: 0,13; 0,73).

Wykres 98. Podsumowanie wyników porównania pośredniego – analiza częstości występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia.



### 6.6.5.2 Ciężkie zdarzenia niepożądane

Dane dotyczące występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych pochodziły z siedmiu prób – wartości wykorzystane w analizie podsumowano w tabeli poniżej.

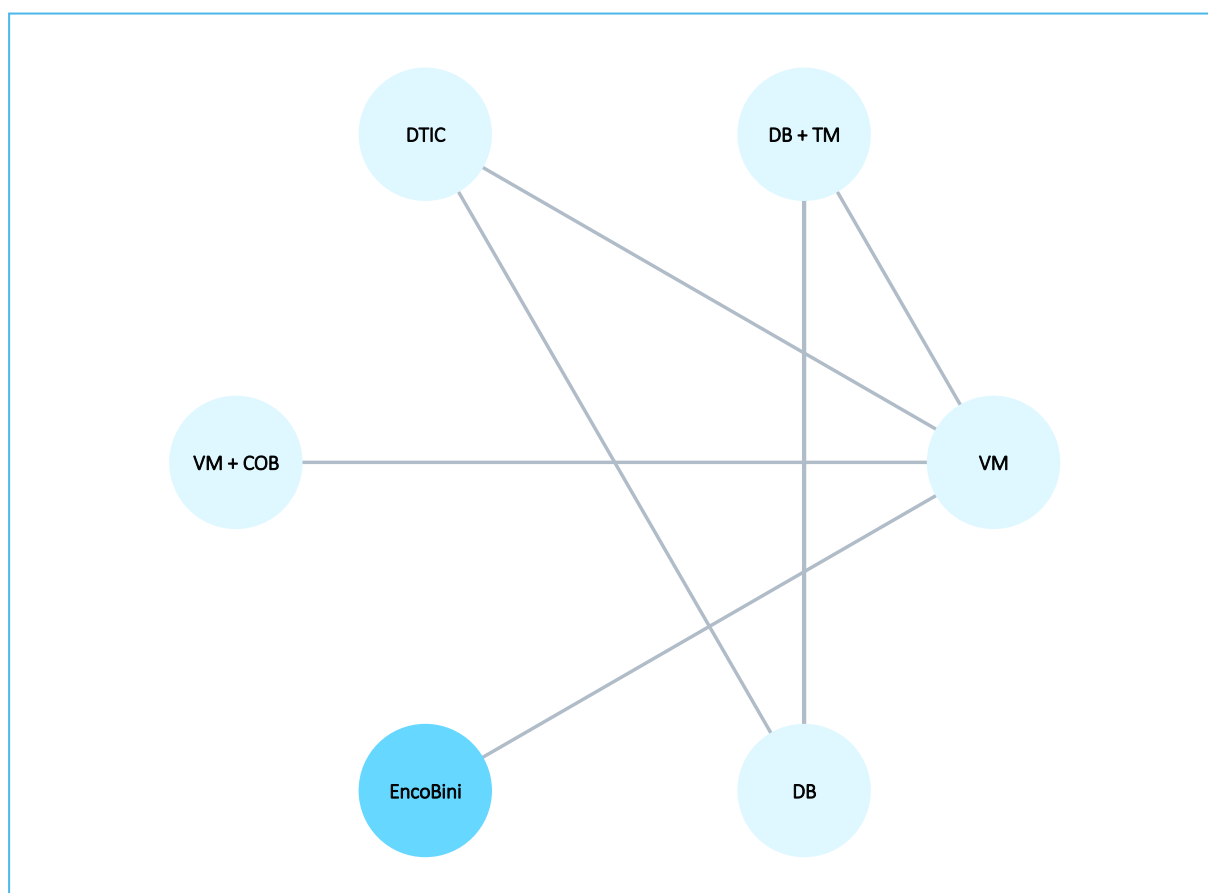
Tabela 138. Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych.

Badanie	Porównanie	n	N	n	N
<i>COLUMBUS</i> (Dummer 2018)	EncoBini vs VM	66	192	69	186
<i>CoBRIM</i> (Ascierto 2016)	VM + COB vs VM	92	247	69	246
<i>COMBI-v</i> (EPAR 2015)	DB + TM vs VM	131	350	122	349
<i>BRF113220, Part-C</i> (Long 2018)	DB + TM vs DB	39	55	15	53
<i>COMBI-d</i> (Long 2017)	DB + TM vs DB	95	209	80	211
<i>BREAK-3</i> (Hauschild 2014)	DB vs DTIC	60	187	14	59

Badanie	Porównanie	n	N	n	N
BRIM-3 (Chapman 2017)	VM vs DTIC	165	336	52	287

Na wykresie poniżej przedstawiono sieć zależności którą tworzyły badania uwzględnione w porównaniu pośrednim.

Wykres 99. Sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w badaniach wykorzystanych w ocenie częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych.



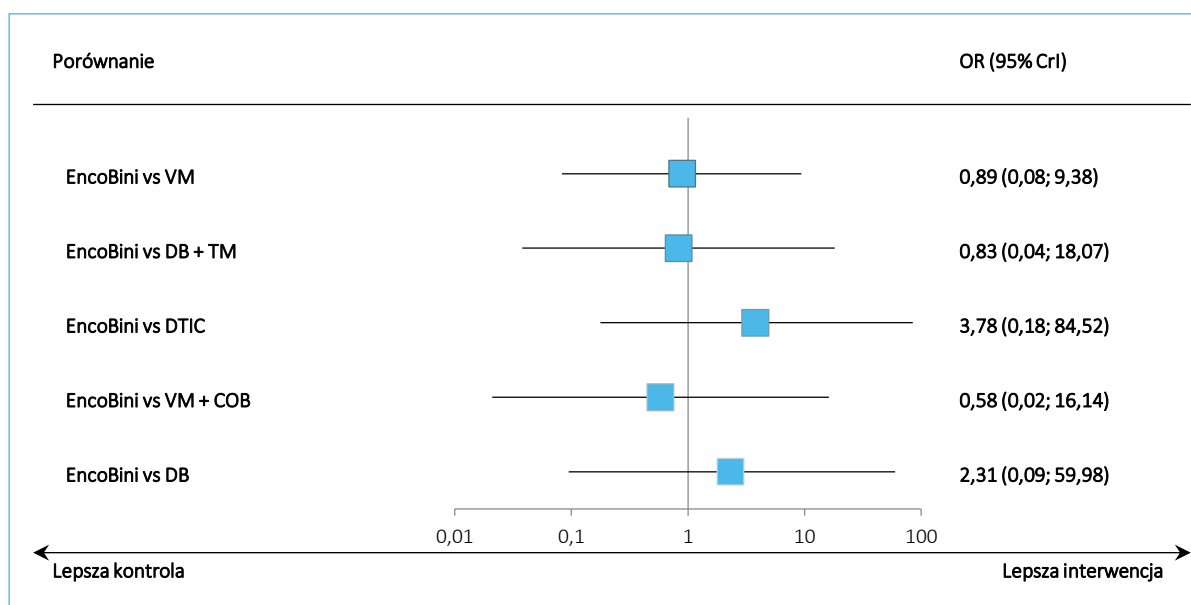
Uzyskane wyniki przedstawiono w tabeli poniżej. Za lepiej dopasowany uznano model efektów losowych, z uwagi na znacznie niższą wartość wskaźnika DIC, dlatego jego wyniki zostały opisane i przedstawione dodatkowo na wykresie poniżej. Wyniki modelu *fixed* były zbliżone, a wnioskowanie było analogiczne dla komparatorów uwzględnianych w obliczeniach.

Tabela 139. Wyniki porównania pośredniego – analiza częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych.

Porównanie	Średnia OR (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 113,474	Model random DIC = 105,266
EncoBini vs VM	0,89 (0,58; 1,36)	0,89 (0,08; 9,38)
EncoBini vs DB + TM	0,85 (0,51; 1,42)	0,83 (0,04; 18,07)
EncoBini vs DTIC	<b>3,57 (2,09; 6,13)</b>	3,78 (0,18; 84,52)
EncoBini vs VM + COB	0,58 (0,33; 1,03)	0,58 (0,02; 16,14)
EncoBini vs DB	1,69 (0,94; 3,04)	2,31 (0,09; 59,98)

Zastosowanie EncoBini wiązało się z podobną szansą wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych wobec przeprowadzonych porównań: zarówno dla komparatorów stosowanych w monoterapii, jak i w ramach terapii skojarzonych nie odnotowano znamienych różnic w wartościach średnich OR dla analizowanego punktu końcowego.

Wykres 100. Podsumowanie wyników porównania pośredniego – analiza częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych.



### 6.6.5.3 Zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia

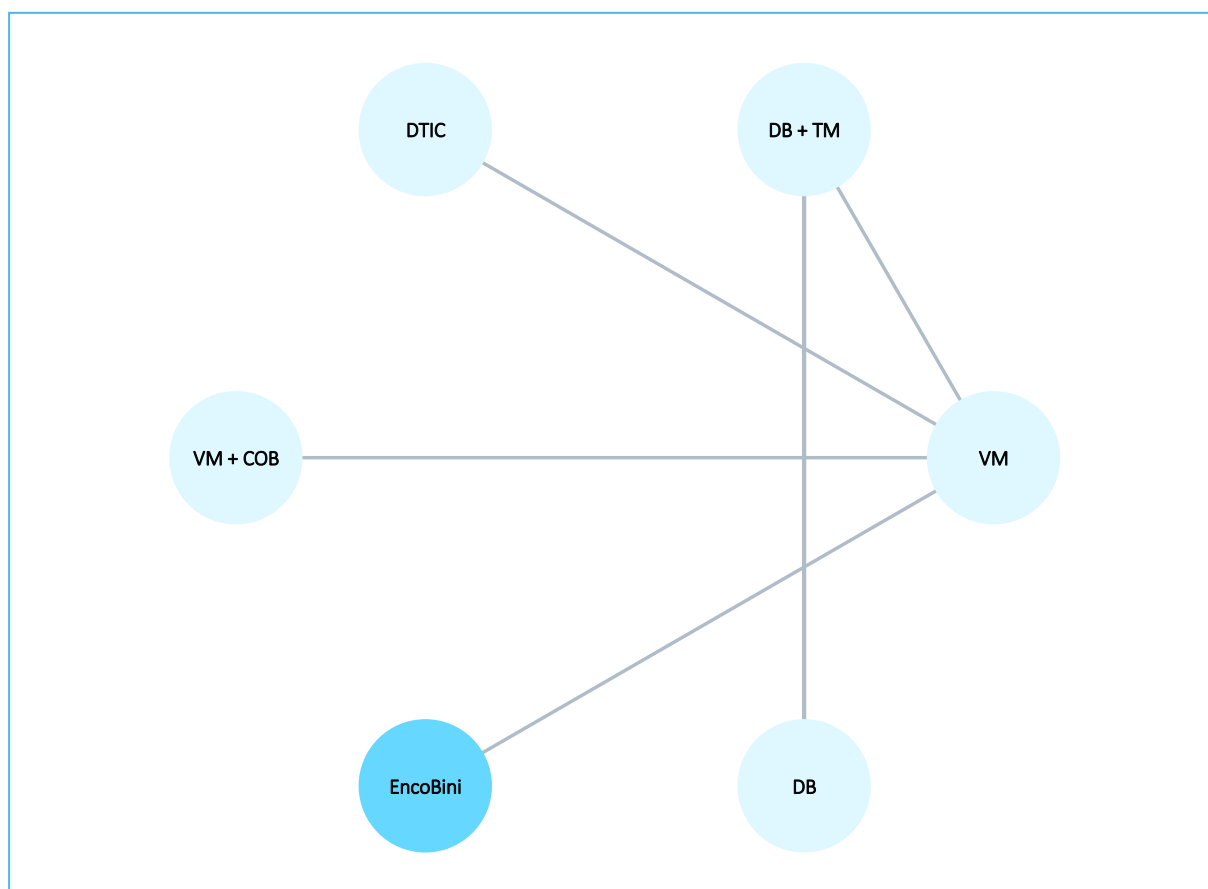
W metaanalizie uwzględniono dane dotyczące częstości występowania zdarzeń niepożądanych 3-4 stopnia pochodzące z badań: *COLUMBUS*, *CoBRIM*, *COMBI-v*, *COMBI-d*, *BRF113220 Part-C*, *BRIM-3*. Dane liczbowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego zestawiono w tabeli poniżej, przedstawiając źródło informacji, liczby zdarzeń oraz liczebność populacji we włączonych próbach. Na

wykresie poniżej tabeli przedstawiono sieć zależności którą tworzyły badania uwzględnione w porównaniu pośrednim.

Tabela 140. Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny częstości występowania zdarzeń niepożądanych 3-4 stopnia.

Badanie	Porównanie	n	N	n	N
<i>COLUMBUS</i> (██████████)	EncoBini vs VM	████	████	████	████
<i>CoBRIM</i> (Ascierto 2016)	VM + COB vs VM	186	247	151	246
<i>COMBI-v</i> (Robert 2016b)	DB + TM vs VM	204	350	229	349
<i>COMBI-d</i> (Long 2017)	DB + TM vs DB	100	209	106	211
<i>BRF113220, Part-C</i> (Long 2018)	DB + TM vs DB	37	55	25	53
<i>BRIM-3</i> (McArthur 2014)	VM vs DTIC	239	337	119	287

Wykres 101. Sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w badaniach wykorzystanych w ocenie częstości występowania zdarzeń niepożądanych 3-4 stopnia.



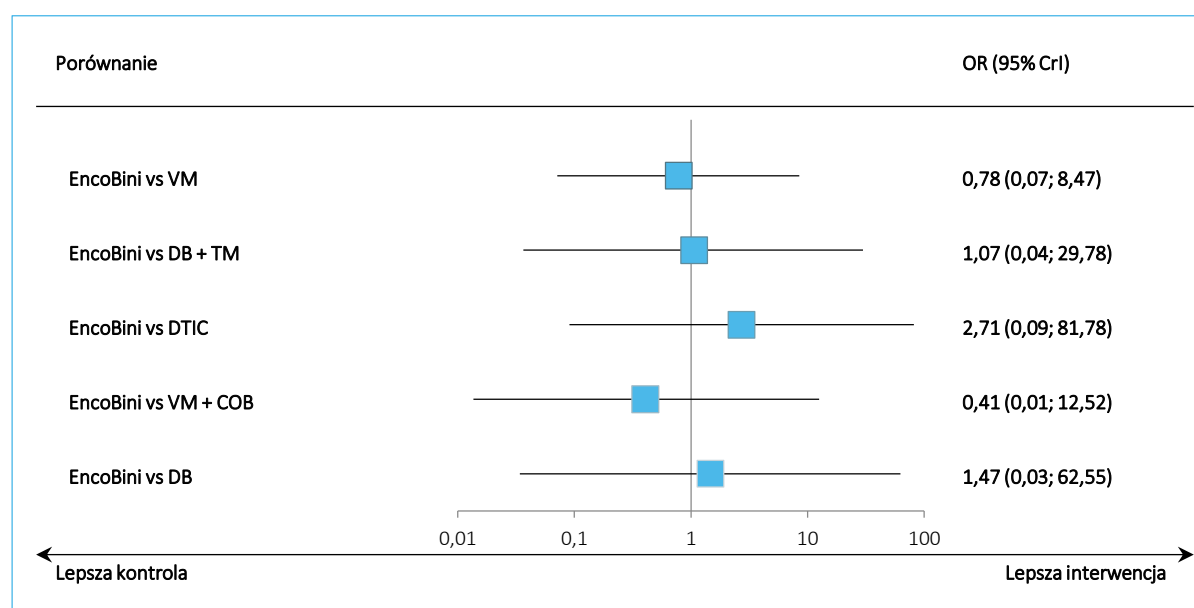
W tabeli poniżej podsumowano wyniki uzyskane w porównaniu pośrednim. W przeprowadzonym porównaniu pośrednim wskaźnik DIC był niższy w przypadku modelu *random* (92,162 vs 94,375), dlatego jego wyniki zostały opisane i przedstawione dodatkowo na wykresie poniżej. W modelu *fixed*, poza wynikiem porównania z VM + COB, uzyskane rezultaty były zgodne.

Tabela 141. Wyniki porównania pośredniego – analiza częstości występowania zdarzeń niepożądanych 3-4 stopnia.

Porównanie	Średnia OR (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 94,375	Model random DIC = 92,162
EncoBini vs VM	0,79 (0,52; 1,19)	0,78 (0,07; 8,47)
EncoBini vs DB + TM	1,08 (0,64; 1,80)	1,07 (0,04; 29,78)
EncoBini vs DTIC	<b>2,72 (1,60; 4,64)</b>	2,71 (0,09; 81,78)
EncoBini vs VM + COB	<b>0,41 (0,23; 0,72)</b>	0,41 (0,01; 12,52)
EncoBini vs DB	1,17 (0,63; 2,18)	1,47 (0,03; 62,55)

Podobnie, jak w przypadku SAEs, stosowanie skojarzenie enkorafenib + binimetynib w porównaniu do większości ocenianych komparatorów stosowanych w monoterapii, jak i w ramach terapii skojarzonych nie odnotowano znamienych różnic w wartościach średnich OR dla analizowanego punktu końcowego, jakim było prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych 3-4 stopnia.

Wykres 102. Podsumowanie wyników porównania pośredniego – analiza częstości występowania zdarzeń niepożądanych 3-4 stopnia.





#### 6.6.5.4 Ból stawów jako zdarzenie niepożądane 3-4 stopnia

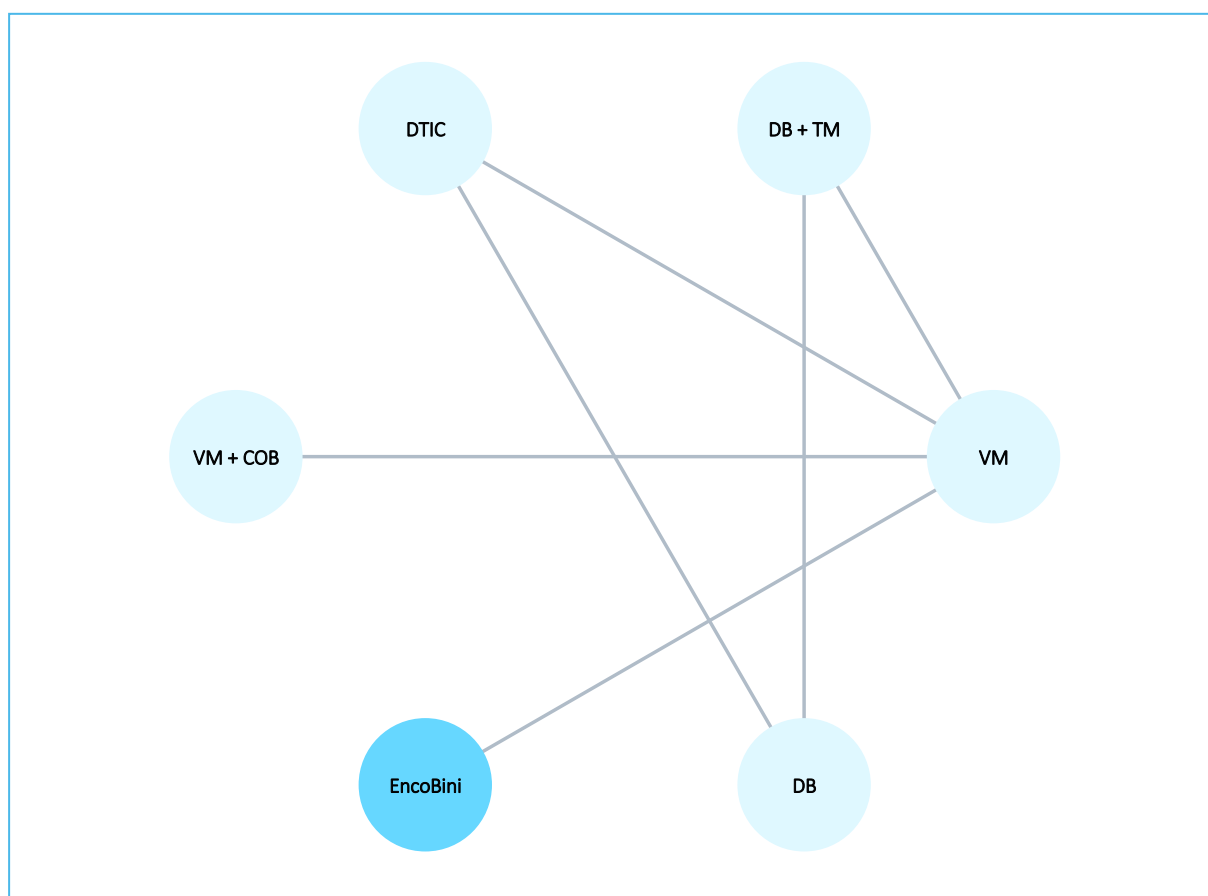
Dane dotyczące występowania bólu stawów (artralgii) jako zdarzenia niepożądanego 3-4 stopnia pochodziły z sześciu prób – wartości wykorzystane w analizie podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 142. Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny częstości występowania bólu stawów jako zdarzenia niepożądanego 3-4 stopnia.

Badanie	Porównanie	n	N	n	N
<i>COLUMBUS (Dummer 2018)</i>	EncoBini vs VM	1	192	11	186
<i>CoBRIM (Dreno 2017)</i>	VM + COB vs VM	6	247	12	246
<i>COMBI-v (Robert 2015)</i>	DB + TM vs VM	3	350	15	349
<i>COMBI-d (Long 2017)</i>	DB + TM vs DB	2	209	0	211
<i>BREAK-3 (Hauschild 2014)</i>	DB vs DTIC	3	187	0	59
<i>BRIM-3 (McArthur 2014)</i>	VM vs DTIC	20	337	3	287

Poniższy wykres przedstawia sieć zależności którą tworzyły badania uwzględnione w porównaniu pośrednim.

Wykres 103. Sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w badaniach wykorzystanych w ocenie częstości występowania bólu stawów jako zdarzenia niepożądanego 3-4 stopnia.



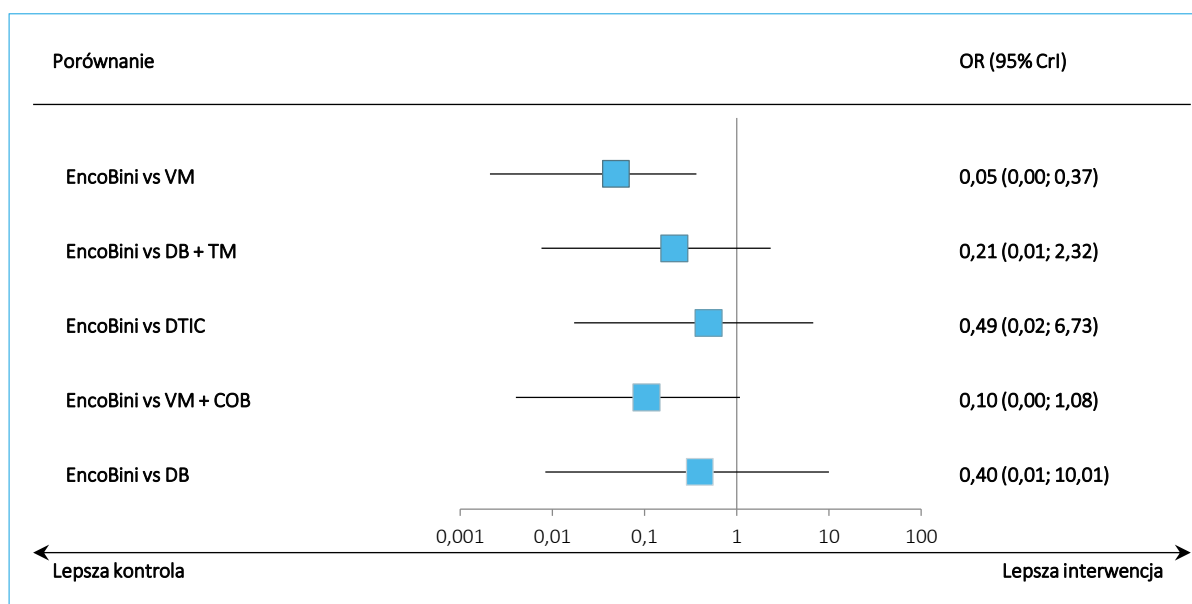
Uzyskane wyniki przedstawiono w tabeli poniżej. Za lepiej dopasowany uznano model efektów stałych (zbliżone wartości wskaźnika DIC, 60,677 vs 59,038, przy mniejszej rozpiętości 95% CrI), dlatego jego wyniki zostały opisane i przedstawione dodatkowo na wykresie poniżej.

Tabela 143. Wyniki porównania pośredniego – analiza częstości występowania bólu stawów jako zdarzenia niepożądanego 3-4 stopnia.

Porównanie	Średnia OR (95% CrI)	
	<u>Model fixed</u> DIC = 60,677	Model random DIC = 59,038
EncoBini vs VM	<b>0,05 (0,00; 0,37)</b>	0,05 (0,00; 1,60)
EncoBini vs DB + TM	0,21 (0,01; 2,32)	0,12 (0,00; 9,03)
EncoBini vs DTIC	0,49 (0,02; 6,73)	0,84 (0,01; 104,48)
EncoBini vs VM + COB	0,10 (0,00; 1,08)	0,11 (0,00; 10,48)
EncoBini vs DB	0,40 (0,01; 10,01)	0,43 (0,00; 106,38)

W większości z przeprowadzonych porównań nie odnotowano znamiennej różnicy w wartościach średnich OR dla częstości występowania bólu stawów jako zdarzenia niepożądanego 3-4 stopnia. Wyjątek stanowiło porównanie z monoterapią wemurafenibem, gdzie szansa pojawienia się bólu stawów była istotnie niższa u chorych otrzymujących EncoBini, OR = 0,05 (95% CrI: 0,00; 0,37).

Wykres 104. Podsumowanie wyników porównania pośredniego – analiza częstości występowania bólu stawów jako zdarzenia niepożądanego 3-4 stopnia.



#### 6.6.5.5 Zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy jako zdarzenie niepożądane 3-4 stopnia

Dane liczbowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego zestawiono w tabeli poniżej, przedstawiając źródło informacji, liczby przypadków zwiększenia aktywności gamma-glutamylotransferazy (GGT) zaklasyfikowanych jako zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia oraz liczebność populacji we włączonych próbach. Na wykresie poniżej tabeli przedstawiono sieć zależności którą tworzyły badania uwzględnione w porównaniu pośrednim.

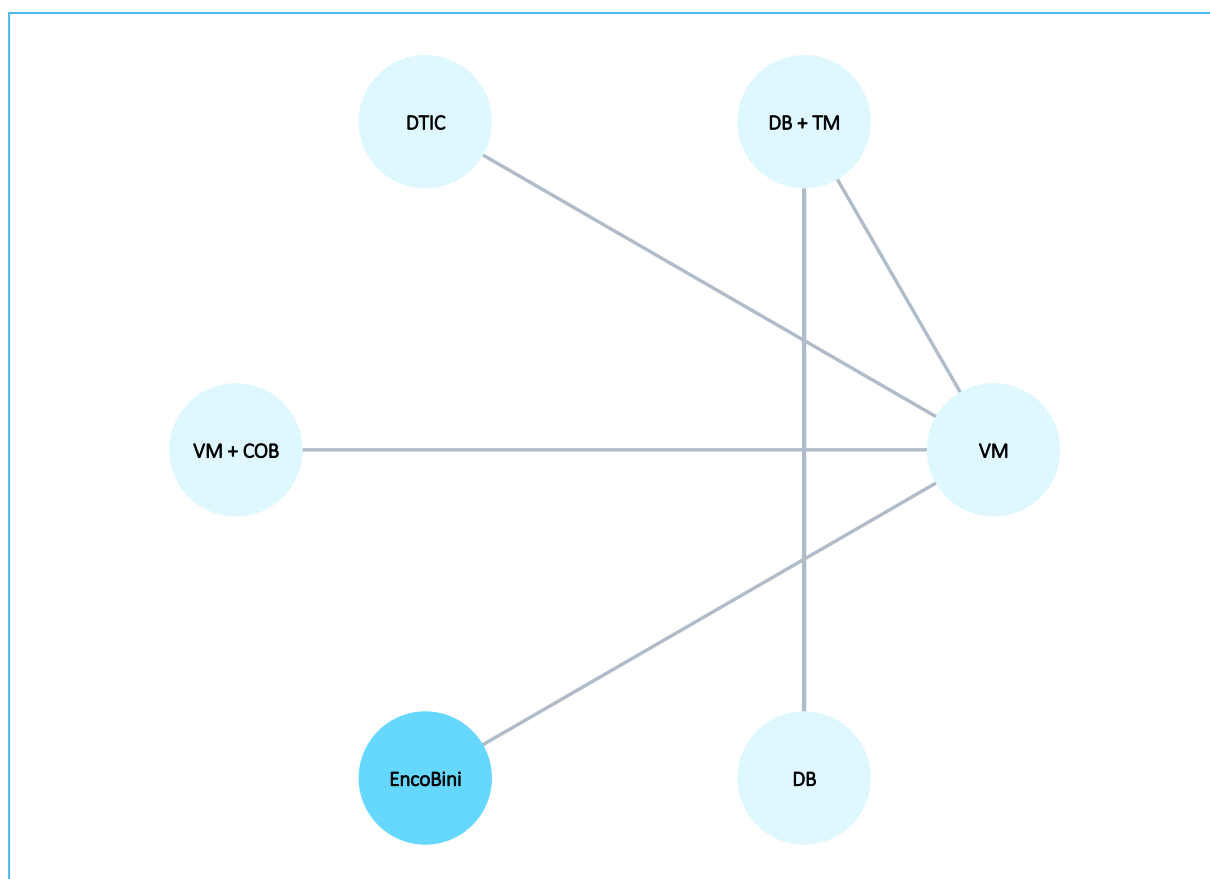
Tabela 144. Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla częstości występowania zwiększenia aktywności GGT jako zdarzenia niepożądanego 3-4 stopnia.

Badanie	Porównanie	n	N	n	N
COLUMBUS (Dummer 2018)	EncoBini vs VM	18	192	6	186
CoBRIM (Ascierto 2016)	VM + COB vs VM	36	247	25	246
COMBI-v (EPAR 2015)	DB + TM vs VM	15	350	17	349

Badanie	Porównanie	n	N	n	N
BRF113220, Part-C (Long 2018)	DB + TM vs DB	3	55	0	53
COMBI-d (EPAR 2015)	DB + TM vs DB	3	209	2	211
BRIM-3 (McArthur 2014)	VM vs DTIC	14	337	0	287

Na wykresie poniżej przedstawiono sieć zależności którą tworzyły badania uwzględnione w porównaniu pośrednim.

Wykres 105. Sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w badaniach wykorzystanych w ocenie częstości występowania zwiększenia aktywności GGT jako zdarzenia niepożądanego 3-4 stopnia.



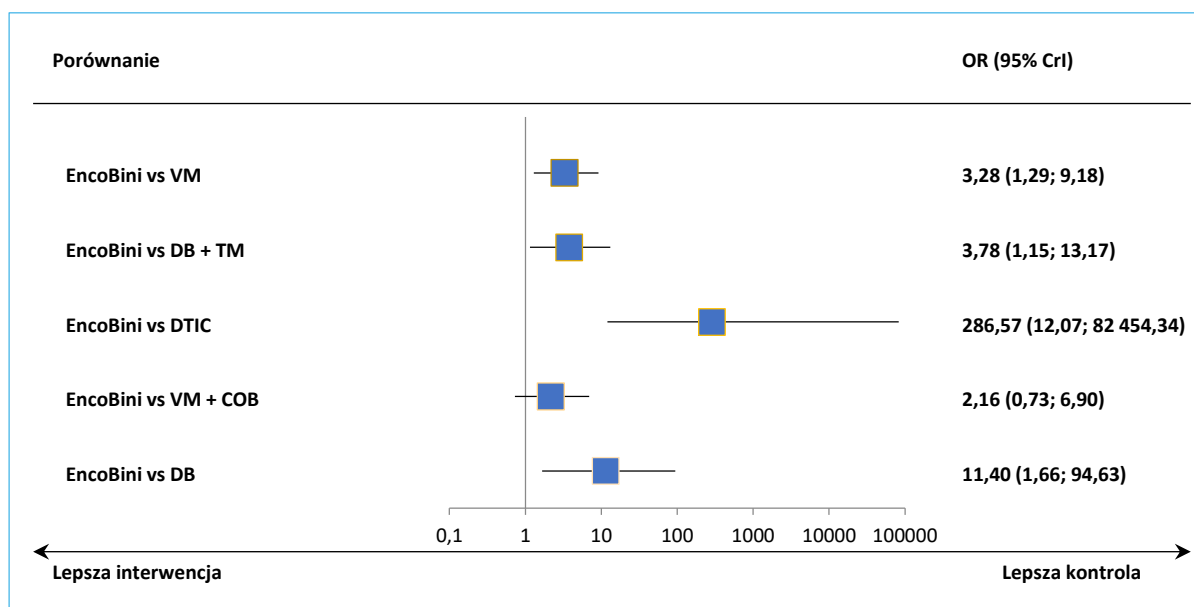
Uzyskane wyniki przedstawiono w tabeli poniżej. Za lepiej dopasowany uznano model efektów stałych (mniejsza wartość wskaźnika DIC), dlatego jego wyniki zostały opisane i przedstawione dodatkowo na wykresie poniżej. W przypadku modelu *random*, nie odnotowano znamienych statystycznie różnic między analizowanymi grupami.

Tabela 145. Wyniki porównania pośredniego – analiza częstości występowania zwiększenia aktywności GGT jako zdarzenia niepożądanego 3-4 stopnia.

Porównanie	Średnia OR (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 66,561	Model random DIC = 66,804
EncoBini vs VM	3,28 (1,29; 9,18)	3,29 (0,25; 44,39)
EncoBini vs DB + TM	3,78 (1,15; 13,17)	3,78 (0,10; 143,45)
EncoBini vs DTIC	286,57 (12,07; 82 454,34)	289,17 (2,56; 189 094,09)
EncoBini vs VM + COB	2,16 (0,73; 6,90)	2,16 (0,06; 80,80)
EncoBini vs DB	11,40 (1,66; 94,63)	12,95 (0,19; 1 077,07)

Zastosowanie EncoBini wiązało się z istotnie większą szansą wystąpienia zwiększenia aktywności GGT zaklasyfikowanego jako zdarzenie niepożądane 3-4 stopnia w porównaniu z wemurafenibem: OR = 3,28 (95% CrI: 1,29; 9,18), dabrafenibem: OR = 11,40 (95% CrI: 1,66; 94,63) oraz terapią skojarzoną dabrafenibem + trametynibem: OR = 3,78 (95% CrI: 1,15; 13,17).

Wykres 106. Podsumowanie wyników porównania pośredniego – analiza częstości występowania zwiększenia aktywności GGT jako zdarzenia niepożądanego 3-4 stopnia.



### 6.6.6 Tabelaryczne podsumowanie wyników porównania pośredniego

Tabela 146. Zestawienie wyników porównania pośredniego skuteczności klinicznej terapii skojarzonej enkorafenib + binimetynib.

EncoBini vs	DB + TM	VM+COB	VM	DB
OS	↔	↔	↑	↑
OS, analiza w podgrupie z prawidłową aktywnością LDH	↔	↔	↑	↔
OS, analiza w podgrupie z podwyższoną aktywnością LDH	↔	↔	↔	↔
OS, ograniczona sieć porównania <sup>1</sup>	↔	↔	↑	↔
OS, dopasowanie na <i>cross-over</i>	↔	↔	↑	↔
OS, analiza post-hoc nr 1 <sup>2</sup>	↔	↔	↑	↑
OS, analiza post-hoc nr 2 <sup>3</sup>	↔	↔	↑	↔
PFS	↔	↔	↑	↑
PFS, analiza w podgrupie z prawidłową aktywnością LDH	↔	↔	↑	↑
PFS, analiza w podgrupie z podwyższoną aktywnością LDH	↑	↔	↑	↑
PFS, ograniczona sieć porównania <sup>1</sup>	↔	↔	↑	↑
PFS, analiza post-hoc nr 1 <sup>2</sup>	↑	↔	↑	↑
PFS, analiza post-hoc nr 2 <sup>3</sup>	↔	↔	↑	↑
Obiektywna odpowiedź na leczenie	↔	↔	↑	↑
Całkowita odpowiedź na leczenie	↔	↔	↔	↔
Częściowa odpowiedź na leczenie	↑	↔	↑	↑
Choroba stabilna	↔	↔	↑	↑
Zmiana wyniku kwestionariusza FACT-M, ocena w 32 tygodniu	↔	×	↑	×
Zmiana wyniku kwestionariusza FACT-M, ocena w momencie progresji choroby	↔	×	↑	×
Zmiana wyniku kwestionariusza EQ-5D, ocena w 32 tygodniu	↔	×	↑	×
Zmiana wyniku kwestionariusza EQ-5D, ocena w momencie progresji choroby	↔	×	↑	×
Zmiana wyniku kwestionariusza QLQ-C30, zdrowie ogólne, ocena w 32 tygodniu	↔	×	↑	×
Zmiana wyniku kwestionariusza QLQ-C30, zdrowie ogólne, ocena w 32 tygodniu, rozszerzona	↔	↔	↑	↔

EncoBini vs	DB + TM	VM+COB	VM	DB
Zmiana wyniku kwestionariusza QLQ-C30, zdrowie ogólne, ocena w momencie progresji choroby	↔	×	↑	×
Zmiana wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania fizycznego, ocena w 32 tygodniu	↔	×	↑	×
Zmiana wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania fizycznego, ocena w 32 tyg., rozszerzona	↔	↔	↑	↔
Zmiana wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania fizycznego, ocena w momencie progresji choroby	↔	×	↑	×
Zmiana wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania fizycznego, analiza w podgrupie z prawidłową aktywnością LDH	↔	×	↑	×
Zmiana wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania fizycznego, analiza w podgrupie z podwyższoną aktywnością LDH	↔	×	↔	×
Zmiana wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania emocjonalnego, ocena w 32 tyg.	↔	×	↔	×
Zmiana wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania emocjonalnego, ocena w 32 tyg., rozszerzona	↔	↔	↔	↔
Zmiana wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania emocjonalnego, ocena w momencie progresji choroby	↔	×	↔	×
Zmiana wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania emocjonalnego, analiza w podgrupie z prawidłową aktywnością LDH	↔	×	↔	×
Zmiana wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania emocjonalnego, analiza w podgrupie z podwyższoną aktywnością LDH	↔	×	↔	×
Zmiana wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania socjalnego, ocena w 32 tygodniu	↔	×	↑	×
Zmiana wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania socjalnego, ocena w 32 tyg., rozszerzona	↔	↔	↑	↔
Zmiana wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania socjalnego, ocena w momencie progresji choroby	↔	×	↔	×
Zmiana wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania socjalnego, analiza w podgrupie z prawidłową aktywnością LDH	↔	×	↔	×
Zmiana wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania socjalnego, analiza w podgrupie z podwyższoną aktywnością LDH	↔	×	↔	×

1 porównanie pośrednie przeprowadzono wykorzystując dane jedynie z badań, gdzie było spełnione założenie proporcjonalności hazardów w analizowanych grupach;

2 wykorzystano dane z badania *COLUMBUS*, które zostały obliczone w ramach analizy post-hoc, uwzględniającej model Cox'a ze wszystkimi dostępnymi czynnikami stratyfikacji;

3 wykorzystano dane z badania *COLUMBUS* dla drugiej przeprowadzonej analizy post-hoc, gdzie HR przeliczono ponownie wykorzystując estymator Pike'a;

- ↑ wynik istotny statystycznie na korzyść EncoBini;
- ↓ wynik istotny statystycznie na korzyść komparatora;
- ↔ wynik nieistotny statystycznie;
- × brak możliwości wykonania porównania pośredniego.

Tabela 147. Zestawienie wyników porównania pośredniego bezpieczeństwa terapii skojarzonej enkorafenib + binimetynib.

EncoBini vs	DB + TM	VM+COB	VM	DB
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	↔	↑	↔	↔
Ciężkie zdarzenia niepożądane	↔	↔	↔	↔
Zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia	↔	↔	↔	↔
Ból stawów jako zdarzenie niepożądane 3-4 stopnia	↔	↔	↑	↔
Zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy jako zdarzenie niepożądane 3-4 stopnia	↓	↔	↓	↓

- ↑ wynik istotny statystycznie na korzyść EncoBini;
- ↓ wynik istotny statystycznie na korzyść komparatora;
- ↔ wynik nieistotny statystycznie.



## 7 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

Działania niepożądane zostały podane poniżej zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA oraz częstością występowania określoną w następujący sposób:

- bardzo często ( $\geq 1/10$ ),
- często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ),
- niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ),
- rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ),
- bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ )
- częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 148. Działania niepożądane występujące u pacjentów otrzymujących binimetynib w skojarzeniu z enkorafenibem w zalecanych dawkach (*ChPL Mektovi 2018, ChPL Braftovi 2018*).

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość występowania (wszystkie stopnie)
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone	Rak płaskonabłonkowy skóry <sup>a</sup>	Często
	Rak podstawnokomórkowy*	Często
	Brodawczak skóry*	Często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość	Bardzo często
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość <sup>b</sup>	Często
Zaburzenia układu nerwowego	Neuropatia obwodowa*	Bardzo często
	Zawroty głowy*	Bardzo często
	Ból głowy*	Bardzo często
	Zaburzenia odczuwania smaku	Często
	Niedowład mięśni twarzy <sup>c</sup>	Niezbyt często
Zaburzenia oka	Pogorszenie widzenia*	Bardzo często
	Odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki*	Bardzo często
	Zapalenie błony naczyniowej oka*	Często
Zaburzenia serca	Niewydolność lewej komory serca <sup>d</sup>	Często
Zaburzenia naczyniowe	Krwotok <sup>e</sup>	Bardzo często
	Nadciśnienie tętnicze*	Bardzo często

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość występowania (wszystkie stopnie)
	Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa <sup>f</sup>	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	Bóle brzucha*	Bardzo często
	Biegunka*	Bardzo często
	Wymioty*	Bardzo często
	Nudności	Bardzo często
	Zaparcia	Bardzo często
	Zapalenie jelita grubego <sup>g</sup>	Często
	Zapalenie trzustki*	Niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Hiperkeratoza*	Bardzo często
	Wysypka*	Bardzo często
	Suchość skóry*	Bardzo często
	Świąd*	Bardzo często
	Łysienie*	Bardzo często
	Nadwrażliwość na światło*	Często
	Trądzikowe zapalenie skóry*	Często
	Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa	Często
	Rumień*	Często
	Zapalenie tkanki podskórnej*	Często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle stawów*	Bardzo często
	Zaburzenia mięśni/bóle mięśni <sup>h</sup>	Bardzo często
	Bóle pleców	Bardzo często
	Bóle kończyn	Bardzo często
	Rabdomioliza	Niezbyt często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niewydolność nerek*	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka*	Bardzo często
	Obrzęk obwodowy <sup>i</sup>	Bardzo często
	Zmęczenie*	Bardzo często
Badania diagnostyczne	Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi	Bardzo często
	Zwiększenie aktywności aminotransferaz*	Bardzo często
	Zwiększenie aktywności gammaglutamylotransferazy*	Bardzo często
	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi *	Często
	Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi	Często
	Zwiększenie stężenia amylazy	Często

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość występowania (wszystkie stopnie)
	Zwiększenie stężenia lipazy	Często
* Złożone terminy, które obejmowały więcej niż jeden preferowany termin		
<sup>a</sup> W tym rogiak kolczystokomórkowy, rak płaskonabłonkowy, rak płaskonabłonkowy warg i rak płaskonabłonkowy skóry		
<sup>b</sup> W tym obrzęk naczyń i nadwrażliwość na produkt leczniczy, nadwrażliwość, zapalenie naczyń z nadwrażliwości i pokrzywka		
<sup>c</sup> W tym zaburzenia dotyczące nerwu twarzonego, porażenie nerwu twarzonego i niedowład mięśni twarzy		
<sup>d</sup> W tym niewydolność lewej komory, zmniejszenie frakcji wyrzutowej, niewydolność serca i nieprawidłowa frakcja wyrzutowa		
<sup>e</sup> W tym krwotoki o różnej lokalizacji, np. krwotok mózgowy		
<sup>f</sup> W tym zatorowość płucna, zakrzepica żył głębokich, zator, zakrzepowe zapalenie żył, zakrzepowe zapalenie żył powierzchniowych i zakrzepica		
<sup>g</sup> W tym zapalenie jelita grubego, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, zapalenie jelita cienkiego i okrężnicy oraz zapalenie odbytnicy lub odbytu		
<sup>h</sup> W tym bóle mięśni, osłabienie siły mięśniowej, kurcze mięśni, uraz mięśnia, miopatia, zapalenie mięśni		
<sup>i</sup> W tym zatrzymanie płynów w organizmie, obrzęki obwodowe, obrzęki miejscowe.		

### Opis wybranych działań niepożądanych

#### Nowotwory skórne

Przypadki raka płaskonabłonkowego skóry - CuSCC (z ang. *cutaneous squamous cell carcinoma*), zgłaszano podczas stosowania binimetynibu w skojarzeniu z enkorafenibem (*ChPL Mektovi 2018*). W połączonej populacji poddanej leczeniu Combo 450 odnotowano przypadki cuSCC, w tym rogowiaka kolczystokomórkowego, u 3,3% (9/274) pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia pierwszego zdarzenia cuSCC (dowolnego stopnia) wynosiła 6,5 miesiąca (zakres od 1,0 do 22,8 miesiąca) (*ChPL Braftovi 2018*).

#### Powikłania oczne

W połączonej populacji poddanej leczeniu Combo 450 zgłoszono występowanie odwarstwienia nabłonka barwnikowego siatkówki (RPED) u 29,6% (81/274) pacjentów. RPED było stopnia 1. (bezobjawowe) u 21,2% (58/274) pacjentów, stopnia 2. u 6,6% (18/274) pacjentów i stopnia 3. u 1,8% (5/274) pacjentów. Większość zdarzeń zgłaszano jako retinopatię, odwarstwienie siatkówki, płyn podsiatkówkowy, obrzęk plamki i chorioretinopatię, i były one przyczyną przerwania stosowania produktu leczniczego lub modyfikacji dawki u 4,7% (13/274) pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia pierwszego zdarzenia RPED (dowolnego stopnia) wynosiła 1,5 miesiąca (zakres od 0,03 do 17,5 miesiąca). Zaburzenia widzenia, w tym niewyraźne widzenie i pogorszenie ostrości wzroku, występowały u 21,5% (59/274) pacjentów. Pogorszenie widzenia było na ogół przemijające. Podczas stosowania binimetynibu w skojarzeniu z enkorafenibem zgłaszano również przypadki zapalenia błony naczyniowej oka (*ChPL Mektovi 2018*).

W połączonej populacji poddanej leczeniu Combo 450 zapalenie błony naczyniowej oka zgłoszono u 4,4% (12/274) pacjentów i sklasyfikowano jako zdarzenie stopnia 1. u 0,4% (1/274) pacjentów, stopnia 2. u 3,6% (10/274) pacjentów i stopnia 3. u 0,4% (1/274) pacjentów (*ChPL Braftovi 2018*).

### **Niewydolność lewej komory serca**

W połączonej populacji poddanej leczeniu Combo 450, u 8,4% (23/274) pacjentów zgłoszono niewydolność lewej komory serca. Zdarzenia stopnia 3. wystąpiły u 1,1% (3/274) pacjentów. Niewydolność lewej komory serca doprowadziła do przerwania leczenia u 0,4% (1/274) pacjentów i doprowadziła do przerwania stosowania produktu leczniczego lub zmniejszenia dawki u 6,6% (18/274) pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia pierwszego zdarzenia niewydolności lewej komory serca (dowolnego stopnia) wynosiła 4,4 miesiąca (zakres od 0,03 do 21,3 miesiąca) u pacjentów, u których stwierdzono wartość LVEF poniżej 50%. Średnia wartość LVEF zmniejszyła się o 5,9% w połączonej populacji poddanej leczeniu Combo 450 ze średniej początkowej wartości 63,9% do 58,1%. Niewydolność lewej komory serca była na ogół odwracalna po zmniejszeniu dawki lub przerwaniu podawania produktu leczniczego (*ChPL Mektovi 2018*).

### **Krwotok**

W połączonej populacji poddanej leczeniu Combo 450 odnotowano przypadki zdarzeń krwotocznych u 17,9% (49/274) pacjentów. Większość z tych zdarzeń była stopnia 1. lub 2. (14,6%), a 3,3% przypadków sklasyfikowano jako zdarzenia stopnia 3. lub 4. U nielicznych pacjentów konieczne było wstrzymanie stosowania produktu leczniczego lub zmniejszenie dawki (0,7%, czyli 2/274). Zdarzenia krwotoczne doprowadziły do przerwania leczenia u 1,1% (3/274) pacjentów. Najczęściej występującymi zdarzeniami krwotocznymi były krwimocz u 3,3% (9/274) pacjentów, krwawienie z odbytnicy u 2,9% (8/274) pacjentów i obecność świeżej krwi w kale u 2,9% (8/274) pacjentów. U jednego pacjenta odnotowano zakończony zgonem krwotok z wrzodu żołądka, któremu towarzyszyła niewydolność wielonarządowa będąca współprzyczyną zgonu. U 1,5% (4/274) pacjentów wystąpił krwotok mózgowy, który spowodował zgon u 3 pacjentów. Wszystkie zdarzenia wystąpiły w przypadku nowych lub postępujących przerzutów do mózgu (*ChPL Mektovi 2018*).

### **Nadciśnienie tętnicze krwi**

U 11,7% (32/274) pacjentów leczonych Combo 450 zgłoszono wystąpienie po raz pierwszy wysokiego ciśnienia tętniczego lub nasilenie istniejącego wcześniej nadciśnienia tętniczego. Nadciśnienie tętnicze sklasyfikowano jako zdarzenie stopnia 3. u 5,5% (15/274) pacjentów, z czego część stanowiły przypadki

przełomu nadciśnieniowego (0,4%, czyli 1/274). Nadciśnienie doprowadziło do przerwania leczenia lub modyfikacji dawki u 2,9% pacjentów. Działania niepożądane związane z nadciśnieniem tętniczym wymagały zastosowania dodatkowej terapii u 8,0% (22/274) pacjentów (*ChPL Mektovi 2018*).

### **Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa**

Wśród pacjentów leczonych Combo 450 żylna choroba zakrzepowo-zatorowa wystąpiła u 4,7% (13/274) pacjentów w tym u 2,2% (6/274) pacjentów rozwinęła się zatorowość płucna. W połączonej populacji poddanej leczeniu Combo 450 VTE sklasyfikowano jako zdarzenie stopnia 1. lub 2. u 3,6% (10/274) pacjentów i stopnia 3. lub 4. u 1,1% (3/274) pacjentów. VTE była przyczyną przerwania stosowania produktu leczniczego lub modyfikacji dawki u 1,1% (3/274) pacjentów i wymagała zastosowania dodatkowej terapii u 4,7% (13/274) pacjentów (*ChPL Mektovi 2018*).

### **Zapalenie trzustki**

Zwiększenie aktywności enzymów trzustkowych, w większości przypadków niedające żadnych objawów, zgłaszano w połączonej populacji poddanej leczeniu Combo 450. Zwiększenie aktywności amylazy i lipazy odnotowano - odpowiednio - u 3,3% (9/274) oraz 5,1% (14/274) pacjentów. U 0,7% (2/274) pacjentów zgłoszono wystąpienie zapalenia trzustki. U obu pacjentów wystąpiły zdarzenia stopnia 3. Zapalenie trzustki doprowadziło do przerwania leczenia lub modyfikacji dawki u 1/274 (0,4%) pacjentów (*ChPL Braftovi 2018*).

### **Reakcje skórne**

Podczas stosowania binimetynibu w skojarzeniu z enkorafenibem mogą występować reakcje skórne (*ChPL Mektovi 2018*).

#### *Wysypka*

W połączonej populacji poddanej leczeniu Combo 450 odnotowano przypadki wysypki u 19,7% (54/274) pacjentów. Większość zdarzeń miała łagodne nasilenie, a jedynie u 0,7% (2/274) pacjentów zdarzenia były stopnia 3. lub 4. Wysypka była przyczyną zakończenia leczenia u 0,4% (1/274) pacjentów i przerwania stosowania produktu leczniczego lub modyfikacji dawki u 1,1% (3/274) pacjentów (*ChPL Mektovi 2018*).

### *Zespół dłoniowo-podeszwowy*

PPES zgłoszono u 6,2% (17/274) pacjentów w połączonej populacji poddanej leczeniu Combo 450. Wszystkie działania niepożądane PPES były stopnia 1. (3,3%) lub 2. (2,9%). U 1,1% (3/274) pacjentów przerwano dawkowanie lub zmodyfikowano dawkę (*ChPL Braftovi 2018*).

### *Trądzikowe zapalenie skóry*

Wśród pacjentów leczonych Combo 450 trądzikowe zapalenie skóry wystąpiło u 4,4% (12/274) pacjentów, było ono stopnia 1. i 2. i żadne zdarzenie nie doprowadziło do zakończenia leczenia. Modyfikację dawki zgłoszono u 0,7% (2/274) pacjentów (*ChPL Mektovi 2018*).

### *Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa*

Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa może wystąpić podczas stosowania binimetynibu w skojarzeniu z enkorafenibem (*ChPL Mektovi 2018*).

### *Nadwrażliwość na światło*

Nadwrażliwość na światło stwierdzono u 4,0% (11/274) pacjentów w połączonej populacji Combo 450. Większość zdarzeń było stopnia 1. - 2., przy czym zdarzenia stopnia 3. zgłoszono u 0,4% (1/274) pacjentów, a żadne zdarzenie nie doprowadziło do zakończenia leczenia. Przypadki przerwania stosowania produktu leczniczego lub modyfikacji dawki zgłoszono u 0,4% (1/274) pacjentów (*ChPL Mektovi 2018*).

### **Niedowład mięśni twarzy**

Niedowład mięśni twarzy wystąpił u 0,7% (2/274) pacjentów w połączonej populacji poddanej leczeniu Combo 450, w tym stopnia 3. u 0,4% (1/274) pacjentów. Zdarzenia były odwracalne i żadne zdarzenie nie doprowadziło do przerwania leczenia. Przypadki przerwania dawkowania lub modyfikacji dawki zgłoszono u 0,4% (1/274) pacjentów (*ChPL Braftovi 2018*).

### **Zwiększone stężenie CK, rabdomioliza**

W połączonej populacji poddanej leczeniu Combo 450 u 27,0% (74/274) pacjentów zgłoszono zwiększone stężenie CK we krwi, które w większości przypadków miało łagodne nasilenie i nie powodowało objawów. Działania niepożądane stopnia 3. lub 4. wystąpiły u 5,8% (16/274) pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia pierwszego zdarzenia wynosiła 2,7 miesiąca (zakres: 0,5 do 17,5 miesiąca). Przypad-

ki rabdomiolizy zgłoszono u 0,4% (1/274) pacjentów leczonych enkorafenibem w skojarzeniu z binimetynibem. U tego pacjenta rabdomiolizie towarzyszyło dające objawy zwiększenie stężenia CK stopnia 4. (*ChPL Mektovi 2018*).

### Zaburzenia czynności nerek

Podczas stosowania binimetynibu w skojarzeniu z enkorafenibem występowało zwiększone stężenie kreatyniny we krwi i niewydolność nerek (*ChPL Mektovi 2018*). W połączonej populacji poddanej leczeniu Combo 450 zaobserwowano łagodne zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi (w większości przypadków - stopnia 1. i niedający objawów) u 6,2% (17/274) pacjentów, a w stopniu 3. lub 4. u 0,7% (2/274) pacjentów. Niewydolność nerek, w tym ostre uszkodzenie nerek i zaburzenia czynności nerek, zgłoszono u 3,3% (9/274) pacjentów leczonych enkorafenibem i binimetynibem, a zdarzenia stopnia 3. lub 4. odnotowano u 2,2% (6/274) pacjentów. Niewydolność nerek na ogół była odwracalna po przerwaniu leczenia, nawodnieniu pacjenta i zastosowaniu innych terapii wspomagających (*ChPL Braftovi 2018*).

### Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych wątroby

Częstości występowania nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych wątroby zgłaszanych w połączonej populacji poddanej leczeniu Combo 450 opisano poniżej:

- Zwiększona aktywność aminotransferaz: 15,7% (43/274) ogółem; stopnia 3.-4.: 5,5% (15/274)
- Zwiększona aktywność GGT: 14,6% (40/274) ogółem; stopnia 3.-4.: 8,4% (23/274) (*ChPL Mektovi 2018*).

### Zaburzenia żołądka i jelit

W połączonej populacji poddanej leczeniu Combo 450 biegunkę stwierdzono u 38% (104/274) pacjentów, a u 3,3% (9/274) pacjentów była ona stopnia 3. lub 4. Biegunka była przyczyną zakończenia leczenia u 0,4% pacjentów i przerwania stosowania produktu leczniczego lub modyfikacji dawki u 4,4% pacjentów. Zaparcia występowały u 24,1% (66/274) pacjentów i były stopnia 1. lub 2. Ból w jamie brzusznej zgłaszano u 27,4% (75/274) pacjentów i był stopnia 3. u 2,6% (7/274) pacjentów. Nudności występowały u 41,6% (114/274) pacjentów i miały nasilenie stopnia 3. lub 4. u 2,6% (7/274) pacjentów. Wymioty odnotowano u 28,1% (77/274) pacjentów i miały nasilenie stopnia 3. lub 4. u 2,2% (6/274) pacjentów (*ChPL Mektovi 2018*).

### Niedokrwistość

W połączonej populacji poddanej leczeniu Combo 450 wystąpienie niedokrwistości zgłoszono u 19,7% (54/274) pacjentów; u 4,7% (13/274) pacjentów była ona stopnia 3. lub 4. Żaden pacjent nie odstawił leczenia z powodu niedokrwistości, a u 1,5% (4/274) pacjentów konieczne było przerwanie stosowania produktu leczniczego lub modyfikacja dawki (*ChPL Mektovi 2018*).

### Ból głowy

W połączonej populacji Combo 450, ból głowy wystąpił u 21,5% (59/274) pacjentów, w tym stopnia 3. u 1,5% (4/274) pacjentów (*ChPL Mektovi 2018*).

### Zmęczenie

W połączonej populacji Combo 450 zmęczenie wystąpiło u 43,8% (120/274) pacjentów, w tym stopnia 3. u 2,9% (8/274) pacjentów (*ChPL Mektovi 2018*).

### Szczególne grupy pacjentów

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

U pacjentów leczonych Combo 450 (n = 274) 194 pacjentów (70,8%) było w wieku < 65 lat, 65 pacjentów (23,7%) w wieku 65-74 lat, a 15 pacjentów (5,5%) w wieku > 75 lat. Nie zaobserwowano ogólnych różnic pod względem bezpieczeństwa stosowania lub skuteczności pomiędzy pacjentami w podeszłym wieku ( $\geq 65$  lat) a młodszymi pacjentami. Odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane i ciężkie działania niepożądane był podobny wśród pacjentów w wieku < 65 lat i wśród pacjentów w wieku  $\geq 65$ . Najczęstszymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi częściej wśród pacjentów w wieku  $\geq 65$  w porównaniu z pacjentami w wieku < 65 lat były: biegunka, świąd, zwiększona aktywność GGT i fosfatazy zasadowej we krwi. W małej grupie pacjentów w wieku  $\geq 75$  lat (n = 15) ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych i działań niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia było większe (*ChPL Mektovi 2018*).



## 8 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA

W celu odnalezienia dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania skojarzonego preparatu enkorafenibu z binimetynibem w leczeniu chorych z rozpoznaniem zaawansowanego, nieresekcyjnego czerniaka z potwierdzoną mutacją BRAFV600, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach internetowych 3 agencji rządowych zajmujących się wydawaniem zezwoleń na dopuszczenie leków do obrotu: polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. European Medicines Agency) oraz amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, z ang. Food and Drug Administration).

Na stronach internetowych polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie odnaleziono żadnych informacji, ani komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania skojarzonego produktu leczniczego enkorafenibu z binimetynibem (*URPL 2018*).

Na portalu Food and Drug Administration (FDA) również nie odnaleziono żadnych informacji, ani komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania ocenianej interwencji we wnioskowanym wskazaniu (*FDA 2018*).

Podobnie, na stronach internetowych European Medicines Agency (EMA) oraz w European database of suspected adverse drug reaction report, publikującym informacje z systemu EudraVigilance prowadzonego przez EMA, nie odnaleziono informacji na temat działań niepożądanych raportowanych podczas terapii skojarzonym preparatem enkorafenibu z binimetynibem (*EMA 2018, EudraVigilance 2018*).

Data ostatniego dostępu: 15.11.2018 r.

## 9 Badania w toku

W celu identyfikacji trwających aktualnie badań oceniających preparat skojarzony enkorafenibu z binimetynibem w leczeniu pacjentów z rozpoznaniem zaawansowanego, nieresekcyjnego czerniaka z potwierdzoną mutacją *BRAF*<sup>V600</sup>, 15 listopada 2018 r. przeprowadzono wyszukiwanie w bazach *clinicaltrials.gov* oraz *clinicaltrialsregister.eu*. W celu znalezienia aktualnie trwających badań w pole wyszukiwania wpisano kwerendę (Condition nor disease: „melanoma” | Intervention/treatment: „encobini OR (braftovi AND mektovi) OR (encorafenib AND binimetinib)”) dodatkowo włączono filtry dla statusu badania: Recruiting, Not yet recruiting, Available, Active not recruiting, Completed, Enrolling by invitation, No longer available, Temporarily not available, Approved for marketing. Uzyskano 5 trafień w bazie *clinicaltrials.gov* oraz 3 wyniki w bazie *clinicaltrialsregister.eu*. Włączano badania w toku lub próby zakończone, ale bez opublikowanych wyników; wykluczano badania przedwcześnie zakończone (przerwana dalsza rekrutacja lub leczenie chorych) (ang. *terminated*), badania przerwane przed włączeniem pierwszego pacjenta (ang. *withdrawn*), badania, w których zawieszono rekrutację pacjentów krótko po jego rozpoczęciu, jednak rekrutacja może być wznowiona (ang. *suspended*), próby których status oznaczono jako „nieznany” (ang. *unknown*), a także badania, dla których podano informację o końcowych wynikach (ang. *has results*).

Ostatecznie uwzględniono 1 badanie spełniające przedstawione powyżej kryteria. Charakterystykę włączonej próby zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 149. Badania w toku oceniające preparat skojarzony enkorafenib + binimetynib.

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
NCT01543698	A Phase Ib/II Study of LGX818 in Combination With MEK162 in Adult Patients With BRAF Dependent Advanced Solid Tumors	<b>Metodyka:</b> wieloośrodkowe badanie kliniczne fazy Ib/II, <i>open-label</i> , bez randomizacji <b>Cel:</b> oszacowanie maksymalnej tolerowanej dawki (MTD) oraz dawki rekomendowanej (RP2D) kombinowanej terapii LGX818 (enkorafenib) z MEK162 (binimetynib), a także terapii skojarzonej LGX818, MEK162 i LEE011 u pacjentów z zaawansowanymi guzami z mutacją <i>BRAF</i> <sup>V600</sup>	<b>Rozpoczęcie:</b> maj 2012 <b>Zakończenie:</b> 31 lipiec 2019 <b>Liczba uczestników:</b> 179 <b>Sponsor:</b> Array BioPharma Badanie w toku, nie rekrutuje uczestników.
LGX818	enkorafenib;		
MEK162	binimetynib;		
LEE011	rybocyklib;		
MTD	maksymalna tolerowana dawka (z ang. <i>maximum tolerated dose</i> );		
RP2D	rekomendowana dawka 2 fazy (z ang. <i>recommended phase 2 dose</i> ).		

**BRAFTOVI® + MEKTOVI®**  
(enkorafenib + binimetynib)

w leczeniu nieresekcyjnego lub uogólnionego czerniaka z obecnością mutacji *BRAF* V600

## 10 Wyniki

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano przeglądów systematycznych spełniających przyjęte kryteria włączenia do raportu.

Niniejszy raport stanowi adaptację i aktualizację analiz wykonanych przez firmę IQVIA, na potrzeby wnioskowania o refundację terapii Braftovi + Mektovi w krajach europejskich, w tym złożonych również do brytyjskiej agencji NICE (██████████).

### Enkorafenib z binimetynibem vs wemurafenib w monoterapii - badanie RCT COLUMBUS

Odnaleziono jedno wieloośrodkowe badanie RCT z randomizacją, III fazy bez zaślepienia (*open-label*), porównujące produkt leczniczy EncoBini (enkorafenib + binimetynib) z monoterapią wemurafenibem – badanie COLUMBUS (NCT01909453, EudraCT: 2013-001176-38). W badaniu obecne było także ramię z enkorafenibem w monoterapii, ale ze względu, że postępowanie to nie stanowi zdefiniowanego komparatora oraz jego uwzględnienie nie wpływało na stworzenie sieci porównania pośredniego, wyniki te nie zostały opisane. Ocenę przeprowadzono w populacji dorosłych chorych z rozpoznaniem histopatologicznie potwierdzonego, miejscowo zaawansowanego, nieresekcyjnego lub przerzutowego (IIIB, IIIC, IV) czerniaka skóry lub pierwotnego czerniaka niewiadomego pochodzenia z potwierdzoną mutacją *BRAF*<sup>V600</sup> (*BRAF*<sup>V600E</sup> lub *BRAF*<sup>V600K</sup>) w stanie sprawności ECOG 0-1, wcześniej nieleczonych lub z progresją w trakcie lub po wcześniejszej pierwszej linii immunoterapii. Populacja ITT stanowiła 577 chorych (192 vs 191, EncoBini vs VM). Ocena skuteczności interwencji została przeprowadzona w populacji ITT oraz *per protocol* (wszyscy pacjenci z populacji ITT, którzy nie naruszyli założeń protokołu i otrzymali ≥ 1 dawkę leczenia). W badaniu COLUMBUS wyniki oceny skuteczności klinicznej odnośnie progresji choroby oraz odpowiedzi na leczenie zostały przedstawione na podstawie niezależnej, zaślepionej oceny centralnej (analiza podstawowa) oraz lokalnej. Ponadto, wyniki opisywanej próby pochodzą z dwóch punktów czasowych z datami odcięcia danych: 19.05.2016 oraz 07.11.2017 r. Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono wśród chorych, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku i mieli wykonaną przynajmniej jedną ocenę bezpieczeństwa. Ogółem, analizę bezpieczeństwa przedstawiono dla 378 chorych (191 vs 186, EncoBini vs VM).

## Skuteczność kliniczna

**Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS).** Wyniki obu analiz (centralnej i lokalnej) wskazywały na istotne statystycznie wydłużenie PFS u chorych leczonych terapią skojarzoną w porównaniu do pacjentów otrzymujących wemurafenib w monoterapii. W każdym przypadku parametr HR (hazard względny) progresji lub zgonu był istotnie statystycznie mniejszy w grupie EncoBini w porównaniu do grupy VM. W badaniu *COLUMBUS* wykonano także analizę parametru PFS w podgrupach na podstawie charakterystyki wyjściowej pacjentów oraz z uwzględnieniem czynników stratyfikujących (AJCC oraz ECOG). Wyniki analizy wskazywały na korzyść EncoBini w porównaniu do VM w zakresie wszystkich analizowanych podgrup, z wyjątkiem obecności przerzutów do mózgu (niska liczebnie podgrupa pacjentów, N = 12 [3,1%]). **EncoBini vs VM:**

- Dane pochodzące z analizy z datą odcięcia danych 19.05.2016 r. (192 vs 191):
  - Ocena centralna:
    - PFS (ITT): 51,0% vs 55,5%, **HR = 0,54 (95% CI: 0,41; 0,71), p < 0,0001;**
    - PFS (PP): 50,5% vs 57,1%, **HR = 0,53 (95% CI: 0,40; 0,70), p < 0,0001;**
  - Ocena lokalna:
    - PFS (ITT): 53,1% vs 63,4%, **HR = 0,49 (95% CI: 0,37; 0,64), p < 0,0001;**
- Dane pochodzące z analizy z datą odcięcia danych 07.11.2017 r. (192 vs 191):
  - Ocena centralna:
    - PFS (ITT): 58,9% vs 61,8%, **HR = 0,51 (95% CI: 0,39; 0,67), p < 0,0001;**
  - Ocena lokalna:
    - PFS (ITT): **HR = 0,47 (0,36; 0,60), p < 0,0001;**

**Przeżycie całkowite (OS).** Leczenie skojarzone enkorafenibem z binimetynibem w porównaniu do pacjentów otrzymujących wemurafenib w monoterapii wydłużało medianę czasu przeżycia całkowitego (data odcięcia danych: listopad 2017 r.) 33,6 miesięcy (95% CI: 24,4; 39,2) versus 16,9 mies. (95% CI: 14,0; 24,5). Zaobserwowane różnice były istotne statystycznie: **HR = 0,61 (95% CI: 0,47; 0,79), p < 0,0001.**

Analiza przeżycia całkowitego w podgrupach wyróżnionych na podstawie charakterystyki wyjściowej pacjentów wskazywała na korzyść grupy EncoBini w porównaniu do grupy VM, z wyjątkiem wyjściowej obecności przerzutów do mózgu (niska liczebność podgrupy).

**Odpowiedź na leczenie.** W badaniu *COLUMBUS* prawdopodobieństwo obiektywnej odpowiedzi na leczenie (CR + PR) oraz całkowitej (CR) i częściowej (PR) odpowiedzi na leczenie było większe w grupie EncoBini w porównaniu do VM. **EncoBini vs VM:**

- Dane pochodzące z analizy z datą odcięcia danych 19.05.2016 r. (192 vs 191):
  - Ocena centralna:
    - **ORR:** 63,0% vs 40,3%, **RB = 1,56 (95% CI: 1,28; 1,92)**,  $p < 0,0001$ , **NNT = 5 (95% CI: 4; 8)**;
    - **CR:** 7,8% vs 5,8%, **RB = 1,36 (95% CI: 0,64; 2,88)**,  $p = 0,4266$ ;
    - **PR:** 55,2% vs 34,6%, **RB = 1,60 (95% CI: 1,27; 2,02)**,  $p < 0,0001$ , **NNT = 5 (95% CI: 4; 10)**;
    - **StD:** 29,2% vs 41,4%, **RB = 0,71 (0,53; 0,93)**,  $p = 0,0137$ , **NNH = 9 (95% CI: 5; 38)**;
    - **PD:** 7,8% vs 18,3%, **RB = 0,43 (95% CI: 0,24; 0,75)**,  $p = 0,0034$ , **NNT = 10 (95% CI: 6; 27)**.
  - Ocena lokalna:
    - **ORR:** 75,0% vs 49,2%, **RB = 1,52 (95% CI: 1,29; 1,80)**,  $p < 0,0001$ , **NNT = 4 (95% CI: 3; 7)**;
    - **CR:** 16,1% vs 7,3%, **RB = 2,20 (95% CI: 1,21; 4,01)**,  $p = 0,0097$ , **NNT = 12 (95% CI: 7; 42)**;
    - **PR:** 58,9% vs 41,9%, **RB = 1,41 (95% CI: 1,15; 1,72)**,  $p = 0,0011$ , **NNT = 6 (95% CI: 4; 15)**;
    - **StD:** 18,2% vs 34,6%, **RB = 0,53 (95% CI: 0,37; 0,75)**,  $p = 0,0005$ , **NNH = 7 (95% CI: 4; 14)**;
    - **PD:** 6,8% vs 16,2%, **RB = 0,42 (95% CI: 0,23; 0,77)**,  $p = 0,0054$ , **NNT = 11 (95% CI: 7; 32)**.
- Dane pochodzące z analizy z datą odcięcia danych 07.11.2017 r. (192 vs 191):
  - Ocena centralna:
    - **ORR:** 64% vs 41%, **RB = 1,56 (95% CI: 1,27; 1,90)**,  $p < 0,0002$ , **NNT = 5 (95% CI: 4; 8)**;
    - **CR:** 11% vs 8%, **RB = 1,37 (95% CI: 0,74; 2,52)**,  $p = 0,3158$ ;
    - **PR:** 52% vs 32%, **RB = 1,60 (95% CI: 1,26; 2,05)**,  $p = 0,0002$ , **NNT = 6 (95% CI: 4; 11)**;
    - **StD:** 29% vs 40%, **RB = 0,71 (95% CI: 0,54; 0,94)**,  $p = 0,0176$ , **NNH = 9 (95% CI: 5; 46)**;
    - **PD:** 8% vs 19%, **RB = 0,41 (95% CI: 0,23; 0,73)**,  $p = 0,0024$ , **NNT = 10 (95% CI: 6; 24)**.
  - Ocena lokalna:
    - **ORR:** 76% vs 49%, **RB = 1,55 (95% CI: 1,30; 1,81)**,  $p < 0,0001$ , **NNT = 4 (95% CI: 3; 6)**;
    - **CR:** 19% vs 8%, **RB = 2,30 (95% CI: 1,33; 3,99)**,  $p = 0,0031$ , **NNT = 10 (95% CI: 6; 25)**;
    - **PR:** 56% vs 41%, **RB = 1,38 (95% CI: 1,11; 1,70)**,  $p = 0,0030$ , **NNT = 7 (95% CI: 4; 19)**;
    - **StD:** 17% vs 35%, **RB = 0,50 (95% CI: 0,34; 0,72)**,  $p = 0,0002$ , **NNH = 6 (95% CI: 4; 12)**;
    - **PD:** 7% vs 16%, **RB = 0,45 (95% CI: 0,25; 0,82)**,  $p = 0,0088$ , **NNT = 12 (95% CI: 7; 40)**.

**Kontrola choroby (DCR).** W badaniu *COLUMBUS* oceniano parametr DCR, który dotyczył chorych, którzy uzyskali CR, PR lub StD. Częstość uzyskiwania powyższego punktu końcowego była większa w grupie otrzymującej EncoBini w porównaniu do VM. **EncoBini vs VM:**

- Dane pochodzące z analizy z datą odcięcia danych 19.05.2016 r. (192 vs 191):
  - Ocena centralna:
    - DCR (ITT): 92,2% vs 81,7%, **RB = 1,13 (95% CI: 1,04; 1,22), p = 0,0026, NNT = 10 (95% CI: 6; 27);**
  - Ocena lokalna:
    - DCR (ITT): 93,2% vs 83,8%, **RB = 1,11 (95% CI: 1,03; 1,20), p = 0,0041, NNT = 11 (95% CI: 7; 32);**
- Dane pochodzące z analizy z datą odcięcia danych 07.11.2017 r. (192 vs 191):
  - Ocena centralna:
    - DCR (ITT): 92% vs 81%, **RB = 1,14 (95% CI: 1,05; 1,23), p = 0,0019, NNT = 10 (95% CI: 6; 24);**
  - Ocena lokalna:
    - DCR (ITT): 93% vs 84,0%, **RB = 1,11 (95% CI: 1,03; 1,19), p = 0,0063, NNT = 12 (95% CI: 7; 38).**

**Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR).** Mediana DOR w grupie otrzymującej leczenie skojarzone wynosiła 18,6 miesięcy w porównaniu do 12,3 miesięcy w grupie leczonej monoterapią VM (ocena centralna, data odcięcia danych: 07.11.2018 r.). W ocenie lokalnej mediana DOR wynosiła odpowiednio 16,2 miesięcy vs 7,7 miesięcy. Nie podano istotności statystycznej różnic pomiędzy grupami.

**Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (TTR).** Mediany TTR były podobne w obydwu analizowanych grupach chorych. W analizie centralnej TTR wynosiła 1,8 miesiąca wśród pacjentów leczonych EncoBini w porównaniu z 1,9 mies. w grupie VM, jej wartość była uwarunkowana czasem pierwszej oceny odpowiedzi zaplanowanej protokołem badania. Nie podano istotności statystycznej różnic pomiędzy grupami.

**Ocena jakości życia.** Jakość życia wśród chorych w badaniu *COLUMBUS* była oceniana za pomocą kwestionariuszy FACT-M Melanoma Subscale (FACT-M) oraz EORTC QLQ-C30. Dodatkowo, w ramach analizy *post-hoc* przeprowadzonej przez Zleceniodawcę (██████████) dostępne były dane odnośnie różnic w wyniku zmiany kwestionariusza EQ-5D pomiędzy grupami EncoBini oraz wemurafenibu. Zaobserwowano poprawę jakości życia na podstawie zmian punktacji w powyższych skali u chorych leczonych EncoBini, w porównaniu do pacjentów leczonych VM, gdzie odnotowano pogorszenie jakości życia w trakcie trwania terapii. Po 6 miesiącach leczenia różnica średnich zmian punktacji w skali FACT-M była istotna statystycznie, **MD = 3,54 pkt (95% CI: 1,02; 6,06), p = 0,0060**. Analiza średnich zmian punktacji w skali EORTC QLQ-C30 również wykazała większą korzyść ze stosowania EncoBini, jednak różnica zmian nie osiągnęła istotności statystycznej, MD = 4,57 (95% CI: -2,68; 11,82), p = 0,2168. Analiza zmiany

jakości życia ocenianej w podgrupach w zależności od wyjściowej punktacji w poszczególnych skalach wykazała, że poprawa jest największa wśród chorych z najniższą wyjściową liczbą punktów w zakresie obu narzędzi (FACT-M i EORTC QLQ-C30). Ponadto, u pacjentów z wyższą wyjściową aktywnością LDH odnotowano większą poprawę w zakresie powyższych skali oceniających jakość życia w porównaniu do chorych, którzy mieli prawidłową wyjściową aktywność LDH. W badaniu *COLUMBUS* oceniano także medianę czasu do 10% pogorszenia w punktacji w wyżej wymienionych skali oceny jakości życia. Ryzyko wystąpienia 10% pogorszenia w skali FACT-M było istotnie statystycznie mniejsze w danym czasie wśród chorych otrzymujących EncoBini w porównaniu do VM, mediana nie osiągnięta vs 22,1 mies., **HR = 0,46 (95% CI: 0,29; 0,72)**. Podobnie mediana czasu do 10% pogorszenia w zakresie skali EORTC QLQ-C30 (*Global Health Status*) wynosiła wśród chorych otrzymujących leczenie skojarzone 23,9 miesięcy, i była znamienne dłuższa w porównaniu do grupy VM 16,6 miesięcy, **HR = 0,55 (95% CI: 0,37; 0,80)**.

**Zużycie zasobów (hospitalizacje).** Częstość hospitalizacji była niższa w grupie EncoBini w porównaniu do VM, odpowiednio: 2,3 (95% CI: 1,6; 3,0) vs 4,4 (95% CI: 3,2; 5,6). Dodatkowo wykazano, że w grupie EncoBini czas trwania hospitalizacji wynosił 30,6 dni/100 osobomiesięcy ekspozycji na lek i był krótszy w porównaniu do grupy chorych otrzymujących VM, gdzie czas trwania hospitalizacji wynosił 46,1 dni/100 osobomiesięcy ekspozycji na lek. Mediana czasu do wystąpienia pierwszej hospitalizacji wśród pacjentów otrzymujących EncoBini wynosiła 5,59 miesiąca (95% CI: 2,99; 6,64), i była dłuższa w porównaniu do wyniku w grupie VM – mediana 3,12 miesiąca (95% CI: 2,20; 4,37).

**Zużycie leku.** Średni czas ekspozycji na leczenie skojarzone wynosił 76,1 tyg. w grupie EncoBini w porównaniu do 43,5 tyg. w grupie VM. Większość chorych w grupie ocenianej interwencji osiągnęła względną intensywność dawki na poziomie 80-100%. Średnia całkowitej względnej intensywności dawki oceniona na podstawie danych do dnia 07.11.2017 w grupie EncoBini wyniosła 90,7% i 87,8% odpowiednio dla enkorafenibu i binimetynibu i była wyższa niż wśród chorych otrzymujących wemurafenib (83,9%).

## Bezpieczeństwo

Ogółem, częstość występowania zdarzeń niepożądanych ( $\geq 1$  AE) bez względu na stopień nasilenia była zbliżona pomiędzy analizowanymi grupami (EncoBini vs VM): 98,4% vs 99,5%, RR = 0,99 (95% CI: 0,97;

1,01),  $p = 0,3272$ . Podobnie, wśród AEs 3 lub 4 stopnia również nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania (EncoBini vs VM): 57,8% vs 63,4%,  $RR = 0,91$  (95% CI: 0,77; 1,07) (dane pochodzące z odcięcia danych w maju 2016 r.).

Wśród zdarzeń niepożądanych ogółem (niezależnie od stopnia nasilenia) najczęściej odnotowywano zaburzenia ze strony żołądka i jelit (EncoBini vs VM), wśród których najczęściej występowały nudności (43,8% vs 34,9%), biegunka (37,5% vs 34,4%) i zaparcia (29,2% vs 6,5%). Różnice pomiędzy analizowanymi grupami (EncoBini vs VM) nie były istotne statystycznie za wyjątkiem różnicy w częstości występowania zaparć, które znacząco częściej dotyczyły chorych otrzymujących ocenianą interwencję;  **$RR = 4,52$  (95% CI: 2,51; 8,16),  $p < 0,0001$ , NNH = 5 (95% CI: 4; 7)**. Wśród innych zdarzeń niepożądanych istotnie częściej raportowanych w grupie EncoBini w porównaniu do monoterapii wemurafenibem wyróżnia się: astenię, ból pleców, skurcz mięśni, wzrost aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi, ból głowy, zawroty głowy (*dizziness*), niedokrwistość, nieostre widzenie, odwarstwienie siatkówki, obrzęk płamki żółtej oraz zakażenia dróg moczowych. W grupie chorych otrzymujących ocenianą interwencję istotnie rzadziej w porównaniu do grupy chorych otrzymujących VM odnotowano występowanie: zapalenia jamy ustnej, dysfagii, zmniejszenia apetytu, uogólnionego świądu, bólu stawów, hipokaliemii, zaburzeń skóry i tkanki podskórnej (np. wysypki, łysienia, rogowca skóry dłoni i podeszw), reakcji nadwrażliwości, spadku masy ciała oraz raka płaskonabłonkowego (data odcięcia danych: 7 listopad 2017 r.).

Rozpatrując zdarzenia niepożądane w 3 lub 4 stopniu nasilenia, zgodnie z danymi pochodzącymi z analizy z datą odcięcia 7 listopada 2017 roku, najczęściej obserwowano wzrost aktywności gamma-glutamylotransferazy. Istotnie częściej stwierdzano powyższe zdarzenie niepożądane wśród pacjentów leczonych EncoBini w porównaniu do chorych otrzymujących VM,  **$RR = 2,91$  (95% CI: 1,18; 7,16),  $p = 0,0204$ , NNH = 17 (95% CI: 10; 77)**. Podobnie, znacząco częściej odnotowywano wzrost aktywności fosfokinazy kreatynowej (EncoBini vs VM): 7,3% vs 0,0%,  **$RR = 28,10$  (95% CI: 1,69; 467,65),  $p = 0,0201$ , NNH = 14 (95% CI: 10; 29)**. Przeciwnie, ból stawów (EncoBini vs VM: 1,0% vs 5,9%;  **$RR = 0,18$  (95% CI: 0,04; 0,78),  $p = 0,0226$ , NNT = 21 (95% CI: 12; 84)**), uogólniona wysypka (0% vs 4,3%), wysypka plamisto-grudkowa (0% vs 4,3%) oraz rak płaskonabłonkowy (0% vs 4,3%) istotnie rzadziej stwierdzano w grupie otrzymującej ocenianą interwencję w porównaniu do chorych leczonych VM, dla każdego:  **$RR = 0,06$  (95% CI: 0,00; 0,98),  $p = 0,0484$ , NNT = 24 (95% CI: 14; 82)**.

Większość zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TRAEs) występowała rzadziej w grupie otrzymującej EncoBini w porównaniu do monoterapii VM. Podobnie, rzadziej odnotowywano TRAEs



prowadzące do przerwania leczenia oraz AEs wymagające przerwy i/lub modyfikacji dawkowania w grupie otrzymującej EncoBini w porównaniu do pacjentów leczonych wemurafenibem. Analizowane różnice nie osiągnęły jednak istotności statystycznej (dane pochodzące z odcięcia danych w listopadzie 2017 r.).

Nie odnotowano istotnych różnic w częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAEs) ogółem (bez względu na nasilenie) pomiędzy analizowanymi grupami chorych: 34,4% vs 37,1%, RR = 0,93 (95% CI: 0,71; 1,21), p = 0,5810 (EncoBini vs VM).

Analiza zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania wykazała zbliżoną częstość występowania powyższego punktu końcowego w obu analizowanych grupach pacjentów: 85,9% vs 88,7%, RR = 0,97 (95% CI: 0,90; 1,05), p = 0,4180 (EncoBini vs VM). Nie odnotowano ciężkich (*serious*) AEs specjalnego zainteresowania wśród chorych biorących udział w badaniu. Najczęściej występującymi AEs specjalnego zainteresowania były zaburzenia skóry i tkanki podskórnej. Wszystkie zdarzenia niepożądane w tej kategorii odnotowywano rzadziej w grupie EncoBini w porównaniu do VM (data odcięcia danych: maj 2016 r.).

Mediana czasu do wystąpienia pierwszych zdarzeń niepożądanych w stopniu 3 lub 4 wśród pacjentów otrzymujących EncoBini wynosiła 8,4 miesiące (95% CI: 6,1; 11,8) w porównaniu do 3,7 miesiące (95% CI: 2,4; 6,5) w grupie otrzymującej wemurafenib. Podobnie, mediana czasu do przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych była dłuższa wśród pacjentów otrzymujących terapię EncoBini w porównaniu do monoterapii VM, 3,8 vs 1,8 mies. [analiza wśród pacjentów z  $\geq 1$  zdarzeniem, dla analizy w całej populacji mediana nie została osiągnięta] (data odcięcia danych: maj 2016 r.).

Zgodnie z danymi pochodzącymi z analizy z datą odcięcia danych przypadającą na 7 listopada 2017 r. ogółem odnotowano 12% zgonów wśród chorych otrzymujących EncoBini oraz 11% zgonów w grupie leczonych monoterapią VM. Różnica pomiędzy analizowanymi grupami nie była istotna statystycznie, RR = 1,11 (95% CI: 0,63; 1,96), p = 0,7075.

### **EncoBini versus inne ukierunkowane molekularnie terapie skojarzone (DB + TM oraz VM + COB) – porównanie pośrednie**

---

W porównaniu pośrednim uwzględniono łącznie 7 badań klinicznych z randomizacją. Badania te pozwoliły na porównanie EncoBini z innymi terapiami skojarzonymi: dabrafenibu z trametynibem (DB+TM) oraz wemurafenibu z kobimetynibem (VM+COB). Dodatkowo, w sieciach porównania po-

średniego były obecne również monoterapie poszczególnych leków wchodzących w skład terapii skojarzonych, a także dakarbazyna (DTIC), które umożliwiały domknięcie sieci porównania pośredniego (w streszczeniu poniżej przedstawiono wyniki jedynie dla porównania z terapiami skojarzonymi). Analiza porównania pośredniego była adaptacją i uaktualnieniem gotowego modelu dostarczonego przez Zleceniodawcę, wykonanego przez firmę IQVIA.

Badania wykorzystane w porównaniu pośrednim to próby: *Co-BRIM* (4 publikacje, VM+COB vs VM), *COMBI-v* (2 publikacje, DB+TM vs VM), *COMBI-d* (4 publikacje, DB+TM vs DB), *BRF113220 part C* (4 publikacje, DB+TM vs DB), *BRIM-3* (3 publikacje, VM vs DTIC), *BREAK-3* (2 publikacje, DB vs DTIC) oraz *COLUMBUS* (2 publikacje, EncoBini vs VM). W badaniach uczestniczyło po kilkuset pacjentów (po ok 200-300 osób w grupie), tylko w badaniu *BRF113220 part C* w analizowanych grupach włączono po 54 pacjentów. Wśród odnalezionych badań, podwójne zaślepienie zastosowano w próbach *COMBI-d* oraz *CoBRIM*, natomiast w pozostałych badaniach nie zastosowano zaślepienia. Kryteria włączenia chorych do badań były spójne (nieresekcyjny lub przerzutowy czerniak skóry, mutacja genu BRAF V600, mierzalna choroba), podobnie jak charakterystyki wyjściowe chorych (mediana wieku około 55 lat, stan sprawności ECOG 0-1, przy czym większość [60-70%] chorych z oceną 0, podobne stadium zaawansowania choroby). Ponadto porównano populację uwzględnioną w ocenianych badaniach z populacją określoną kryteriami opisanymi we wnioskowanym projekcie programu lekowego – uwzględnione w porównaniu pośrednim próby były w większości zgodne z kryteriami włączenia do obowiązujących i wnioskowanych programów lekowych w ramach terapii czerniaka.

W obliczeniach uwzględniono ocenę przeżycia (OS, PFS), odpowiedzi na leczenie (ORR, CR, PR, choroba stabilna StD), a także ocenę jakości życia (kwestionariusze FACT-M, EQ-5D, QLQ-C30) oraz bezpieczeństwa (AEs prowadzące do przerwania leczenia, ciężkie [serious] zdarzenia niepożądane, AEs w stopniu nasilenia 3-4, ból stawów w stopniu 3-4, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy). Ocena w całej analizowanej populacji stanowiła podstawową analizę – dodatkowo wykonano również analizy w podgrupach pacjentów z prawidłową oraz z podwyższoną wyjściowo aktywnością LDH, dla punktów końcowych gdzie takie dane były dostępne. W analizie OS oraz PFS przeprowadzono również szereg analiz wrażliwości, testujących wiarygodność podstawowego oszacowania. W ocenie jakości życia w wariancie podstawowym uwzględniono jedynie badania bez zaślepienia (z uwagi na brak zaślepienia w badaniu *COLUMBUS*), w dodatkowych analizach przetestowano jak uwzględnienie badań z podwójnym zaślepieniem wpłynie na wynik oceny podstawowej (z uwagi na subiektywność oceny, zaślepienie mogło istotnie zakłócać obserwowany wynik).

## Skuteczność kliniczna

**Przeżycie całkowite (OS).** W przypadku porównania z terapiami ukierunkowanymi molekularnie stosowanymi w skojarzeniu, wyniki liczbowo spójnie wskazywały na korzyść EncoBini w ocenie przeżycia całkowitego, ale nie osiągnęły progu znamienności statystycznej: vs DB + TM – HR = 0,89 (95% CrI: 0,65; 1,23); vs VM + COB – HR = 0,87 (95% CrI: 0,61; 1,24). W przeprowadzonych analizach wrażliwości oraz ocenianych podgrupach obserwowano spójność w zakresie kierunku i wielkości efektu, z wyjątkiem podgrupy z podwyższoną wyjściowo aktywnością LDH, gdzie nie potwierdzono korzystnego trendu liczbowego, przy czym różnice także nie były znamienne statystycznie, a podgrupa ta w większości badań była mniej liczna.

**Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS).** Zastosowanie EncoBini zmniejszyło ryzyko progresji choroby w porównaniu do komparatorów stosowanych w skojarzeniu, ale wyniki nie osiągnęły znamienności statystycznej: vs DB + TM – HR = 0,79 (95% CrI: 0,05; 11,93); vs VM + COB – HR = 0,81 (95% CrI: 0,58; 1,13). Wyniki przeprowadzonych analiz wrażliwości, a także ocena podgrup wskazywała na spójny i zbliżony liczbowo efekt, a dodatkowo w przypadku podgrupy z podwyższoną aktywnością LDH odnotowano istotny wynik w porównaniu z DB + TM: HR = 0,43 (95% CrI: 0,26; 0,73). W porównaniu z VM + COB w tej podgrupie nie obserwowano znamiennych różnic: HR = 1,09 (95% CrI: 0,64; 1,85). Dodatkowo odnotowano istotny wynik w porównaniu z DB + TM w przypadku analizy uwzględniającej dopasowanie względem czynników wyjściowych badania *COLUMBUS*: HR = 0,737 (95% CrI: 0,543; 0,998).

**Odpowiedź na leczenie.** Szansa wystąpienia obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR = CR + PR) była liczbowo wyższa wśród chorych poddanych terapii EncoBini w odniesieniu do porównywanego leczenia skojarzonego: vs DB + TM – OR = 1,56 (95% CrI: 0,94; 2,59); vs VM + COB – OR = 1,10 (95% CrI: 0,64; 1,92), ale wyniki nie osiągnęły progu znamienności statystycznej. W przypadku odpowiedzi częściowej (PR), stanowiącej większość przypadków ORR, odnotowano znamienne różnice na korzyść EncoBini w porównaniu z DB + TM: OR = 1,73 (95% CrI: 1,04; 2,86). W pozostałych przypadkach oraz w ocenie odpowiedzi całkowitej i choroby stabilnej obserwowane różnice nie były istotne statystycznie.

## Ocena jakości życia

Ocenę jakości życia w porównaniu pośrednim przeprowadzono w oparciu o trzy narzędzia: kwestionariusze FACT-M, EQ-5D oraz QLQ-C30. Przedstawiono oceny po 32 tygodniach terapii oraz w momencie progresji choroby (PD). Ocena jakości życia była możliwa jedynie w ograniczonej sieci, z wemurafenibem oraz terapią skojarzoną dabrafenib + trametynib jako dostępnymi komparatorami, z uwagi na

fakt, że w podstawowym wariancie uwzględniono tylko badania bez zaślepienia, gdyż taką metodykę zastosowano w badaniu *COLUMBUS*, a zaślepienie obecne w innych badaniach mogło wpływać na ocenę subiektywnego punktu końcowego, jakim jest ocena jakości życia. Dodatkowo przeprowadzono również obliczenia w poszerzonej sieci, uwzględniającej próby z podwójnym zaślepieniem, co pozwoliło na dodatkowe porównanie z ramieniem VM+COB.

W przypadku porównania z terapią skojarzoną dabrafenib + trametynib, nie stwierdzono istotnych różnic w ocenie jakości życia, w żadnym z rozpatrywanych kwestionariuszy. Wyniki nie były również istotne w poszerzonej sieci, zarówno dla porównania DB +TM, jak i dla porównania VM + COB.

W przypadku kwestionariusza QLQ-C30 wykonano również porównanie pośrednie dla podskal składających się na ogólną ocenę: skali funkcjonowania fizycznego, emocjonalnego oraz socjalnego. Również w tej analizie odnotowano podobną skuteczność EncoBini, co terapii skojarzonej DB+TM, jak również terapii skojarzonej VM+COB w poszerzonej sieci.

## Bezpieczeństwo

W większości wykonanych porównań, nie stwierdzono znamienych różnic pomiędzy terapią EncoBini oraz pozostałymi komparatorami uwzględnionymi w analizie w szansie pojawienia się określonych zdarzeń niepożądanych, można więc wnioskować o podobnym profilu bezpieczeństwa rozpatrywanych interwencji, choć zaznaczyć należy że w większości przypadków obserwowano mniejsze ryzyko wystąpienia określonych zdarzeń po stronie EncoBini. Istotnie statystycznie różnice obserwowano w porównaniu z wemurafenibem skojarzonym z kobimetynibem, świadczące o mniejszej szansie wystąpienia po stronie EncoBini AEs prowadzących do przerwania leczenia: OR = 0,32 (95% CrI: 0,13; 0,73). Z kolei, zastosowanie EncoBini wiązało się z istotnie większą szansą wystąpienia zwiększenia aktywności GGT zaklasyfikowanego jako zdarzenie niepożądane 3-4 stopnia w porównaniu z terapią skojarzoną dabrafenibem + trametynibem: OR = 3,78 (95% CrI: 1,15; 13,17).

## 11 Dyskusja

Czerniak jest nowotworem złośliwym wywodzącym się z melanocytów skóry, błon śluzowych lub błony naczyniowej oka. Przyczyna transformacji nowotworowej melanocytów nie jest do końca poznana, jednak upatruje się istotny wpływ promieniowania ultrafioletowego naturalnego i sztucznego, stałego drażnienia mechanicznego lub chemicznego znamion skórnych, niskiej zawartości barwnika w skórze oraz predyspozycji genetycznej (*Rutkowski 2013, Rutkowski 2017*). W postaci wczesnej stanowi wielobarwną, płaską, niesymetryczną o nieregularnych i poszarpanych granicach zmianę skórną. W postaci zaawansowanej może uwypuklać się ponad poziom skóry, a w części przypadków stwierdza się owrzodzenie z wysiękiem surowiczym. Nierzadko pierwszym objawem schorzenia jest powiększenie węzłów chłonnych drenujących obszar zajęty nowotworem (*Krzemieński 2018*). Czerniak jest chorobą agresywną o postępującym przebiegu i niekorzystnym rokowaniu, istotnie obniżając jakość życia chorych (*Beutel 2015*).

Leczenie czerniaka opiera się przede wszystkim na leczeniu operacyjnym obejmującym usunięcie zmiany wraz z odpowiednim marginesem tkanek. Postępowanie w przypadku czerniaka zaawansowanego (nieoperacyjnego III lub przerzutowego IV) obejmuje leczenie systemowe, które do niedawna ograniczało się do chemioterapii nie zapewniając znaczącej poprawy w przeżyciu całkowitym. Wprowadzenie nowych metod leczenia, terapii ukierunkowanych molekularnie – inhibitorów kinazy BRAF początkowo w monoterapii, a następnie w skojarzeniu oraz ostatnio immunoterapii, przyczyniło się do wydłużenia przeżycia bez progresji choroby oraz poprawy przeżycia całkowitego (*Jones 2015*). W leczeniu zaawansowanego czerniaka dobór terapii zależy od obecności mutacji *BRAF* (*Rutkowski 2017*). Wykazano, że wzrost czerniaka z mutacją *BRAF* może być zahamowany zarówno inhibitorami BRAF jak i MEK, dlatego chorzy, u których potwierdzono tę mutację mogą być leczeni monoterapią lub skojarzeniem powyższych inhibitorów (*Dummer 2018*). Obecność mutacji BRAF nie wyklucza możliwości zastosowania immunoterapii, przed lub po leczeniu inhibitorami BRAF. U pacjentów bez powyższej mutacji pozostaje zastosowanie immunoterapii, wśród których w polskich warunkach refundacji podlega pembrolizumab, niwolumab lub skojarzenie niwolumabu i ipilimumabu (*Krzemieński 2018*).

W przypadku stosowanych początkowo w monoterapii inhibitorów BRAF pomimo istotnej poprawy w zakresie skuteczności klinicznej zaobserwowano równoczesną, paradoksalną aktywację szlaku MAPK niezależnego od białka RAS (z ang. *RAS-independent transactivation*) w prawidłowych tkankach, odpowiadającego za liczne skórne zdarzenia niepożądane jak np. rozwój raka płaskonabłonkowego skóry. Badania kliniczne wykazały, że skojarzenie dwóch inhibitorów (BRAF i MEK) wiąże się z korzystnym

efektem w zakresie skuteczności klinicznej oraz lepszym profilem bezpieczeństwa. Aktualnie w leczeniu pacjentów polskich dostępne są dwie kombinacje inhibitorów stosowanych do leczenia zaawansowanego czerniaka – dabrafenib+trametytib oraz wemurafenib+kobimetytib, które są wysoce efektywne, jednak oba schematy są związane z wydłużeniem przeżycia bez progresji tylko do około 12 miesięcy, a każda z kombinacji cechuje się specyficznymi zdarzeniami niepożądanymi. Skojarzenie preparatów dabrafenib+trametytib jest związane z występowaniem specyficznych zdarzeń niepożądanych w postaci gorączki, a kombinacja leków wemurafenib+kobimetytib zwiększa ryzyko wystąpienia reakcji nadwrażliwości na światło. Oba rodzaje zdarzeń niepożądane rzadko odnotowuje się w przypadku stosowania terapii składającej się z enkorafenibu i binimetytibu. Pomimo znacznej poprawy w zakresie dostępnych terapii podkreśla się wciąż niezaspokojoną potrzebę (z ang. *unmet need*) pacjentów z czerniakiem dotyczącą skutecznego leczenia obciążonego niskim odsetkiem zdarzeń niepożądanych. Potencjalne innowacje terapeutyczne dotyczą ulepszeń zapewniających ograniczenie paradoksalnej aktywacji szlak MAPK w zdrowych tkankach, odpowiadających za poważne zdarzenia niepożądane. Odpowiedzią na powyższe potrzeby jest oceniana interwencja – skojarzenie enkorafenibu z binimetytibem – która w związku ze specyficzną farmakokinetyką, aktywnością kliniczną oraz tolerancją (opis poniżej) zapewnia pacjentom wysoką skuteczność i bezpieczeństwo (*Dummer 2018*).

Wg opinii ekspertów międzynarodowych towarzystw naukowych w przypadku chorych z mutacją genu *BRAF* zaleca się stosowanie skojarzonej terapii inhibitorami BRAF i MEK, wskazując na wyższość takiego postępowania nad monoterapią tymi lekami. Ponadto, w powyższej populacji ogólnej chorych na czerniaka jak i w grupie pacjentów bez obecności mutacji genu *BRAF* możliwe jest stosowanie immunoterapii przeciwciałami anty-PD-1 lub anty-CTL4. Brak jest wytycznych, które w jednoznaczny sposób określałyby sekwencję leczenia ukierunkowanego molekularnie i immunoterapii, a oba rodzaje leczenia można stosować wymiennie w ramach I i II linii terapii (*APD EncoBini 2018*). W 2018 roku autorzy wytycznych *National Comprehensive Cancer Network* wydali zalecenia uwzględniające enkorafenib i binimetytib w leczeniu przerzutowego lub nieresekcyjnego czerniaka w ramach I oraz II linii leczenia (*NCCN 1.2019*). Przy wieloletniej dostępności terapii skojarzonej anty-BRAF i anty-MEK w polskich warunkach, udział pacjentów stosujących leczenie ukierunkowane molekularnie lub immunoterapię jest ustalony i nie jest zależny od liczby rodzajów leczenia anty-BRAF możliwych do zastosowania, zatem objęcie refundacją produktów leczniczych Braftovi + Mektovi nie zmieni proporcji chorych otrzymujących leczenie ukierunkowane molekularnie i immunoterapię, może wpłynąć natomiast na udziały poszczególnych skojarzeń inhibitorów BRAF/MEK.

Produkt leczniczy EncoBini (enkorafenib i binimetynib) składa się z enkorafenibu, który stanowi ATP-kompetytywny inhibitor BRAF działający supresyjnie na szlak MAPK w komórkach guza z ekspresją mutacji kinazy *BRAF* (V600E, V600D i V600K) z ponad 10-krotnie dłuższym okresem połowicznej dyspozycji (>30h) w porównaniu do dabrafenibu lub wemurafenibu, co pozwala na podtrzymanie ukierunkowanego działania. Powyższe cechy zapewniają wzmocnione działanie przeciwnowotworowe z równoczesnym ograniczeniem pobudzenia szlaków MAPK w pozostałych, zdrowych komórkach. Binimetynib jest allosterycznym inhibitorem MEK1 i MEK2. Skojarzenie tych dwóch preparatów pozwala na zwiększenie maksymalnej tolerowanej dawki enkorafenibu w porównaniu z monoterapią, zapewniając równocześnie większy efekt hamujący o dłuższym okresie trwania (*Dummer 2018*).

Celem niniejszego raportu była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa leczenia skojarzonego produktami leczniczymi BRAFTOVI i MEKTOVI (EncoBini, enkorafenib i binimetynib) w związku z oceną zasadności jego finansowania w leczeniu dorosłych chorych na nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka z mutacjami genu *BRAF* V600. Wyboru komparatora dokonano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków oraz wytyczne AOTMiT. Wobec powyższego, w analizie zaplanowano porównanie leku z innymi terapiami ukierunkowanymi molekularnie:

- komparator główny (terapię refundowane w warunkach polskich): leczenie skojarzone inhibitorami BRAF i MEK (wemurafenib+binimetynib oraz dabrafenib+trametinib);
- komparator dodatkowy (terapię umożliwiające wnioskowanie na podstawie bezpośrednich badań RCT, a także wykonanie porównania pośredniego): monoterapia inhibitorami BRAF (dabrafenib, wemurafenib).

Immunoterapia przeciwciałami anti-PD1 lub anti-CTLA-4 lub skojarzenie powyższych preparatów nie stanowią komparatorów uwzględnionych w analizie ze względu na opinię analityków AOTMiT, wg których powyższe preparaty stanowią opcję terapeutyczną przede wszystkim dla pacjentów bez mutacji *BRAF* (*AOTMiT 181/2016*). Ponadto, objęcie refundacją ocenianej interwencji nie zmieni proporcji chorych otrzymujących leczenie ukierunkowane molekularnie i immunoterapię, dlatego zasadne jest przyjęcie za główny komparator jedynie leczenie skojarzone inhibitorami BRAF i MEK (*APD EncoBini 2018*). Ponadto należy zwrócić uwagę, że zastosowanie immunoterapii nie wyklucza możliwości zastosowania inhibitorów BRAF w kolejnych liniach.

Populację docelową stanowią dorośli chorzy na nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka z mutacjami genu *BRAF* V600.

W badaniach włączonych do analizy klinicznej poszukiwano punktów końcowych odnoszących się do śmiertelności, przebiegu choroby, jakości życia pacjentów i bezpieczeństwa terapii. Z uwagi na cel leczenia wśród uwzględnionych punktów końcowych uwzględniono przede wszystkim przeżycie całkowite (OS, z ang. *overall survival*), przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, z ang. *progression free survival*), obiektywną odpowiedź na leczenie (ORR, z ang. *overall response rate*), jakość życia i bezpieczeństwo terapii.

W toku wyszukiwania badań spełniających zdefiniowane kryteria włączenia zidentyfikowano jedno badanie bezpośrednio porównujące terapię skojarzoną enkorafenibem i binimetynibem z monoterapią wemurafenibem i enkorafenibem – próbę *COLUMBUS*. Badanie *COLUMBUS* stanowiło dwu częściowe, prospektywne badanie kliniczne z randomizacją (klasyfikacja AOTMiT: IIA), przeprowadzone w populacji pacjentów z rozpoznaniem miejscowo zaawansowanego, nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka skóry z obecną mutacją *BRAF V600E* lub *V600K* w komórkach guza. Ocena jakości badania za pomocą narzędzia *Cochrane Risk of Bias* wykazała niskie ryzyko błędów systematycznych w zakresie przeprowadzonej randomizacji i jej utajenia, zaślepienia oceny wyników oraz niekompletności wyników. Potencjalnym źródłem błędu jest brak zaślepienia w badaniu (badacze i pacjenci nie byli zaślepieni w zakresie przyporządkowania do grup terapeutycznych), jednak ocena wyników (PFS, ORR) przeprowadzana była przez niezależną, zaślepioną komisję, wobec czego ocenę ryzyka błędu systematycznego odnośnie zaślepienia pacjentów i personelu medycznego oceniono niejednoznacznie. Nie odnotowano dodatkowych czynników ryzyka błędu.

Do badania kwalifikowano pacjentów wcześniej nieleczonych oraz u których wystąpiła progresja w trakcie lub po I linii immunoterapii choroby zaawansowanej/przerzutowej. Kwalifikację pacjentów do badania przeprowadzono w okresie od 30 grudnia 2013 roku do 10 kwietnia 2015. Dla daty odcięcia danych 19.05.2016 r. mediana okresu obserwacji wynosiła 16,6 miesięcy dla wszystkich ramion badania. Kolejną analizę wyników przeprowadzono z datą odcięcia danych 07.11.2017 r., dla której mediana okresu obserwacji wynosiła 32,1 miesięcy. Data odcięcia danych dla pierwszej analizy była uzależniona od przekroczenia określonej liczby zdarzeń PFS wystarczającej do przeprowadzenia wiarygodnej analizy statystycznej (założono konieczność wystąpienia przynajmniej 145 zdarzeń PFS). Po uwzględnieniu odsetka chorych utraconych z obserwacji (15%) ustalono, że wymagana jest liczba 192 chorych w każdym ramieniu badania (*Dummer 2018, Dummer 2018a*). Badanie *COLMBUS* zostało przeprowadzone w grupie 577 chorych losowo przydzielonych do poszczególnych ramion, z których uwzględniono 192 pacjentów zakwalifikowanych do grupy EncoBini oraz 191 chorych z grupy wemurafenibu w niniejszym raporcie. Do badania włączano chorych w wieku  $\geq 18$  lat (*Dummer 2018*).



W badaniu *COLUMBUS* oceniano skuteczność stosowania skojarzonego leczenia enkorafenibem 450 mg podawanym doustnie raz dziennie z binimetynibem 45 mg podawanym dwa razy dziennie doustnie w porównaniu do monoterapii wemurafenibem w dawce 960 mg dwa razy na dobę doustnie lub enkorafenibem w dawce 300 mg raz na dobę doustnie. Ze względu na to, że w ramach analizy problemu decyzyjnego enkorafenib nie został uznany jako potencjalny komparator dla ocenianej interwencji, jak również nie poszerzał sieci porównania pośredniego, wyniki dla tego ramienia badania nie zostały przedstawione w niniejszym raporcie. W drugiej części badania *COLUMBUS* przeprowadzono porównanie EncoBini ze zmodyfikowaną dawką enkorafenibu (300 mg/d) w porównaniu do monoterapii enkorafenibem 300 mg/d w celu lepszego zrozumienia wpływu binimetynibu na skuteczność złożonego preparatu. Wyniki z drugiej części badania *COLUMBUS* nie zostały uwzględnione w raporcie (brak publikacji, jak również niezalecana dawka leku do stosowania w skojarzeniu).

W kluczowym badaniu RCT włączonym do analizy oceniano czas przeżycia bez progresji choroby, przeżycia całkowitego oraz odpowiedź na leczenie. Ponadto, w publikacjach do włączonego badania odnaleziono dane dotyczące oceny jakości życia chorych, zużycia zasobów (hospitalizacji) oraz intensywności dawki (*adherence*). Chorzy zakwalifikowani do badania *COLUMBUS* zostali również poddani analizie bezpieczeństwa oceniającej częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich, zgonów, specjalnego zainteresowania oraz związanych z leczeniem inhibitorami BRAF i MEK.

Wyniki badania *COLUMBUS* wskazują na znamienne dłuższy czas przeżycia bez progresji choroby wśród pacjentów otrzymujących EncoBini w porównaniu do chorych leczonych monoterapią wemurafenibem. Stosowanie złożonego produktu leczniczego około dwu krotnie zmniejszało ryzyko wystąpienia progresji choroby zarówno w ocenie centralnej jak i lokalnej. Wyniki pochodzące z późniejszej analizy wskazywały na analogiczny wniosek. Ponadto, analiza wykazała, że zastosowanie skojarzonej terapii enkorafenibu z binimetynibem pozwala na uzyskanie istotnego statystycznie zmniejszenia ryzyka zgonu o 39% w porównaniu do monoterapii wemurafenibem. Analiza OS w podgrupach wykazała korzyść ze stosowania EncoBini w porównaniu do VM za wyjątkiem wyjściowej obecności przerzutów do mózgu.

Dodatkowo, wykazano że obiektywną odpowiedź na leczenie zaobserwowano u większego odsetka pacjentów otrzymujących EncoBini w porównaniu do wemurafenibu. Podobnie, czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie (DOR) był dłuższy (mediana: 16,6 miesięcy) w grupie chorych otrzymujących EncoBini w porównaniu do pacjentów leczonych monoterapią wemurafenibem (mediana: 12,3 miesiące). W badaniu *COLUMBUS* oceniano również parametr stanowiący wskaźnik kontroli choroby (DCR)

zdefiniowany jako odsetek chorych z CR, PR lub SD wśród wszystkich pacjentów. Odnotowano istotnie częstsze występowanie DCR wśród chorych w grupie EncoBini w porównaniu do grupy kontrolnej. Z kolei mediana czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR) była podobna pomiędzy obiema analizowanymi grupami i wynosiła około 1,8 miesiąca (wynik częściowo uwarunkowany datą pierwszeństwa oceny odpowiedzi zaplanowanej w protokole). Terapii EncoBini towarzyszyło istotne zwiększenie punktacji w skali FACT-M wskazujące na większą poprawę jakości życia w porównaniu do pacjentów leczonych monoterapią wemurafenibem. Podobne wnioski stwierdzono w analizie jakości życia przy użyciu kwestionariusza EORT QLQ-C30 i EQ-5D. W analizie w podgrupach pacjentów podzielonych ze względu na wyjściową punktację w poszczególnych skalach oceny jakości życia wykazano, że zmiany w punktacji wskazują na większą poprawę jakości życia wśród chorych z najniższą wyjściową liczbą punktów. Autorzy plakatu *Gogas 2017* przeprowadzili analizę czasu do 10% pogorszenia w zakresie skali oceniającej jakość życia – FACT-M – która wykazała, że w grupie EncoBini nie osiągnięto założonego pogorszenia, a w grupie chorych otrzymujących wemurafenib takie pogorszenie wystąpiło po 22,1 miesiącach (mediana). Analogicznie, odnotowano istotnie dłuższy czas do 10% pogorszenia w zakresie skali EORTC QLQ-C30 wśród pacjentów z grupy EncoBini w porównaniu do chorych otrzymujących wemurafenib. W badaniu *COLUMBUS* oceniano ponadto liczbę i długość hospitalizacji pacjentów oraz czas do pierwszej hospitalizacji. W zakresie wszystkich wymienionych wyżej punktów końcowych wykazano korzyści ze stosowania wnioskowanego leczenia w porównaniu do kontroli. Stosowanie EncoBini wiązało się z niższą liczbą pacjentów hospitalizowanych po raz pierwszy w porównaniu do uwzględnionej grupy kontrolnej. Podobnie, w grupie ocenianej interwencji odnotowano mniej hospitalizacji wynikających ze zdarzeń niepożądanych. Co więcej, długość hospitalizacji w grupie chorych leczonych EncoBini była krótsza w porównaniu z pacjentami otrzymującymi wemurafenib, a analiza mediany czasu do pierwszej hospitalizacji była dłuższa (5,59 miesięcy) wśród chorych z grupy interwencji w porównaniu z pacjentami z grupy kontrolnej (3,12 miesięcy).

Opisanej powyżej istotnej korzyści klinicznej w postaci wydłużenia czasu przeżycia do progresji choroby, zmniejszenia ryzyka zgonu oraz poprawy jakości życia chorych towarzyszy również wysoce korzystny profil bezpieczeństwa wnioskowanej terapii na tle monoterapii wemurafenibem. Analiza bezpieczeństwa wykazała, że pacjenci leczeni EncoBini rzadziej doświadczali zdarzeń niepożądanych ogółem oraz w 3 i 4 stopniu ciężkości. Ocena poszczególnych zdarzeń niepożądanych w każdym stopniu ciężkości zwraca uwagę na istotnie rzadsze występowanie zaburzeń skóry i tkanki podskórnej w postaci hiperkeratozy, wysypki, suchości skóry, łysienia, rogowca dłoni i podeszw, rumienia, erytrodyzestezi dłoniowo-podeszwowej, rogowacenia mieszkowego, reakcji nadwrażliwości na światło, rogowiaka

kolczystokomórkowego, uogólnionego świądu i wysypki, wysypki plamisto-grudkowej i poparzenia słonecznego – wśród chorych otrzymujących EncoBini. Wśród zdarzeń o 3 i 4 stopniu ciężkości istotne zmniejszenie ryzyka odnotowano w odniesieniu do uogólnionej wysypki i wysypki plamisto-grudkowej oraz bólu stawów. W zakresie niepożądanych objawów, których ryzyko było istotnie wyższe wśród pacjentów leczonych EncoBini (w porównaniu do wemurafenibu) obserwowano zaburzenia żołądka i jelit (wymioty, zaparcia, ból brzucha) oraz zaburzenia oka (nieostre widzenie, odwarstwienie siatkówki, obrzęk płamki). Ponadto, istotnie częściej odnotowano występowanie niedokrwistości, hiperglikemii oraz zmniejszonej frakcji wyrzutowej wśród chorych z grupy interwencji w porównaniu do pacjentów otrzymujących wemurafenib. Co istotne, czas do wystąpienia pierwszych zdarzeń niepożądanych w stopniu 3 lub 4 był ponad dwukrotnie dłuższy wśród pacjentów otrzymujących EncoBini (mediana: 8,4 miesiący) w porównaniu do chorych leczonych wemurafenibem (mediana: 3,7 miesiący). Zdarzeniami niepożądanymi specjalnej uwagi, których występowania można się spodziewać ze względu na mechanizm działania inhibitorów BRAF/MEK jest gorączka oraz nadwrażliwość na światło. Zdarzenia specjalnego zainteresowania zostały poddane szczegółowej ocenie i wykazano, że zarówno gorączka, jak i nadwrażliwość na światło istotnie rzadziej występowały w grupie ocenianej interwencji. Ponadto, oceniano ryzyko wystąpienia zdarzeń z kategorii zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu wstrzyknięcia, zaburzeń żołądkowo-jelitowych, mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej, skóry i tkanki podskórnej, układu nerwowego, oka, naczyń, serca i nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych schorzeń skóry.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]. Autorzy publikacji *Dummer 2018*

podają, że mediana czasu do przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych była dłuższa wśród pacjentów otrzymujących EncoBini w porównaniu do VM.

W odniesieniu do zdarzeń niepożądanych wynikających z zastosowanej terapii (niezależnie od stopnia ciężkości) odnotowano istotnie rzadsze występowanie wysypki, gorączki, brodawczaka skóry, nadwrażliwości na światło, raka płaskonabłonkowego skóry oraz stężenia bilirubiny wśród chorych w grupie

ocenianej interwencji. Przeciwnie, retinopatia surowicza i niewydolność lewej komory znamienne częściej obserwowano w grupie EncoBini w porównaniu do wemurafenibu.

Ryzyko wystąpienia poważnych (*serious*) zdarzeń niepożądanych (SAEs) było podobne pomiędzy analizowanymi grupami zarówno w zakresie zdarzeń w każdym stopniu ciężkości (EncoBini: 34,4% vs VM: 37,1%), [REDACTED]

Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa leczenia enkorafenibem w skojarzeniu z binimetynibem w porównaniu do innych terapii złożonych (trametynib+dabrafenib lub kobimetynib+wemurafenib) i monoterapii (za wyjątkiem wemurafenibu i enkorafenibu) pochodzące z badań RCT nie są dostępne. Ze względu na brak wyników pochodzących z porównania bezpośredniego przeprowadzono analizę pośrednią umożliwiającą zestawienie skuteczności i bezpieczeństwa EncoBini z innymi terapiami dostępnymi do leczenia przerzutowego czerniaka. Celem domknięcia pętli w sieci porównania pośredniego uwzględniono również dakarbazynę.

W wyniku wyszukiwania badań do porównania pośredniego zidentyfikowano łącznie 30 publikacji, doniesień konferencyjnych i dodatkowych materiałów, opisujących 7 badań, które obejmowały porównania: wemurafenib+kobimetynib vs wemurafenib, dabrafenib+trametynib vs wemurafenib, dabrafenib+trametynib vs dabrafenib, wemurafenib vs dakarbazyna oraz dabrafenib vs dakarbazyna.

Ogólnie, skojarzone leczenie enkorafenibem i binimetynibem w leczeniu zaawansowanego czerniaka z obecnością mutacji w genie *BRAF* jest skuteczniejsze i bezpieczniejsze od monoterapii inhibitorami BRAF lub MEK. EncoBini wyróżnia się na tle innych terapii wydłużonym okresem działania odpowiadającym za większą skuteczność terapii z równoczesnym ograniczeniem wpływu na otaczające tkanki, co gwarantuje korzystniejszy profil bezpieczeństwa.

Obserwacje potwierdza analiza wyników przeprowadzonego porównania pośredniego. Zastosowanie skojarzenia enkorafenib + binimetynib znamienne wydłuża przeżycie całkowite chorych oraz istotnie wydłuża czas przeżycia wolnego od progresji względem monoterapii wemurafenibem oraz monoterapii dabrafenibem. Ponadto w porównaniu do wymienionych monoterapii terapia produktem leczniczym EncoBini istotnie zwiększa szansę na uzyskanie obiektywnej odpowiedzi na leczenie, częściowej odpowiedzi na leczenie oraz szansę pozostania w stanie choroby stabilnej, natomiast w porównaniu do terapii skojarzonej dabrafenib + trametynib odnotowano znamienne zwiększenie szansy na uzyskanie częściowej odpowiedzi na leczenie. Stosowanie leczenia skojarzonego enkorafenib + binimetynib wpływa istotnie na poprawę jakości życia pacjentów w porównaniu do monoterapii wemurafenibem,

zarówno biorąc pod uwagę ocenę za pomocą kwestionariusza FACT-M, jak i kwestionariusza EQ-5D, a także QLQ-C30 (skale: zdrowie ogólne, funkcjonowanie fizyczne, funkcjonowanie socjalne).

Ocena bezpieczeństwa prowadzona w ramach porównania pośredniego ograniczona była do nielicznych punktów końcowych z uwagi na brak danych umożliwiających przeprowadzenie analizy. W ramach analizy wykazano, że w porównaniu do terapii skojarzonej wemurafenib + kobimetyrib zastosowanie EncoBini wiązało się z istotnie większą szansą na wystąpienie zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia oraz bólu stawów zaklasyfikowanego jako zdarzenie niepożądane 3-4 stopnia, natomiast dla porównania z monoterapią wemurafenibem, monoterapią dabrafenibem oraz terapią skojarzoną dabrafenib + trametyrib istotnie większą szansą na wystąpienie zwiększenia aktywności GGT zaklasyfikowanego jako zdarzenie niepożądane 3-4 stopnia.

## 12 Ograniczenia przeprowadzonej analizy

### Ograniczenia badania *COLUMBUS*:

- Badanie *COLUMBUS* przeprowadzono bez zaślepienia (*open-label*), co zwiększa ryzyko błędu systematycznego w zakresie zaślepienia pacjentów i personelu medycznego oraz oceny subiektywnych punktów końcowych, jednak zaznaczyć trzeba, że główna analiza dotycząca oceny guza wykonana była przez niezależną, zaślepioną komisję (BIRC, z ang. *blinded independent central review committee*); w próbie nie zidentyfikowano żadnych dodatkowych czynników mogących zwiększać ryzyko błędu systematycznego;
- Część wyników badania *COLUMBUS* została opisana na podstawie nieopublikowanych danych, dostarczonych przez Wnioskodawcę, ale były to dane wykorzystane celem potwierdzenia głównych wyników – dodatkowe analizy OS i PFS, wyniki w podgrupach chorych wyróżnionych na podstawie aktywności LDH.

### Ograniczenia porównania pośredniego:

- Nie odnaleziono badań z randomizacją umożliwiających bezpośrednio, najbardziej wiarygodne porównanie enkorafenibu w skojarzeniu z binimetynibem z komparatorami głównymi w postaci skojarzenia wemurafenibu i kobimetynibu lub dabrafenibu i trametynibu, przez co konieczne było wykonanie porównania pośredniego;
- Wyniki porównania pośredniego powinny być interpretowane z ostrożnością z powodu niższej wiarygodności takiego podejścia analitycznego. Włączone badania różniły się długością okresu obserwacji (w zależności od przyjętego punktu odcięcia danych), ale mediany okresu ekspozycji na daną interwencję była porównywalne w poszczególnych próbach. Ponadto w większości prób uwzględnionych w porównaniu pośrednim nie zastosowano zaślepienia (*COLUMBUS*, *COMBI-v*, *BRF113220 part C*, *BREAK -3* i *BRIM-3*), co stanowi ograniczenie w przypadku oceny subiektywnych punktów końcowych, należy podkreślić iż w przypadku oceny przeżycia całkowitego, będącego obiektywnym punktem końcowym, ryzyko błędu systematycznego wynikające z braku zaślepienia było niskie, natomiast ocena progresji choroby, a w próbie *COLUMBUS* również odpowiedzi na leczenie, dokonywana była przez niezależne komisje monitorujące, podobnie jak w próbach z podwójnym zaślepieniem (tylko w próbie *BRIM-3* wszystkie subiektywne punkty końcowe oceniano lokalnie);

- Obecność niewielkiej liczby badań (w porównaniu uwzględniono ich tylko 7) lub badań oceniających stosunkowo niską liczebność populacji (co prawda w większości analizowanych prób włączono około 200-300 pacjentów, ale w badaniu *BRF113220 part C*, a także w grupie kontrolnej próby *BREAK-3* [co było spowodowane zastosowaniem alokacji 3:1 dla DB vs DTIC] uwzględniono jedynie odpowiednio po 54 i 63 chorych) mogą zaburzać wyniki metaanalizy sieciowej (słaba zbieżność modelu), co przekłada się na szerokie przedziały wiarygodności wokół szacowanych wartości, utrudniające interpretację wyników;
- Ponieważ w większości badań przewidziano możliwość *cross-over*, więc w porównaniu pośrednim (co może ograniczać wiarygodność otrzymywanych wyników) konieczne było przeprowadzenie analizy wrażliwości wyników OS z dopasowaniem uwzględniającym zmianę terapii w grupach kontrolnych – wykonano ją za pomocą korekty metodą RPSFTM, którą zastosowano w badaniach *COLUMBUS*, *BRF113220 part C*, *BRIM-3* oraz *BREAK-3*;
- W ocenie OS dla badań *BRIM-3* oraz *BRF113220 part C* oraz w ocenie PFS dla prób *BRIM-3* oraz *BREAK-3* nie zostały spełnione założenia proporcjonalności hazardów dla obliczenia HR, co spowodowało konieczność dodatkowej analizy wrażliwości w postaci ograniczonej sieci porównania, w której nie uwzględniono tych badań;
- Nie dla wszystkich punktów końcowych ocenianych w porównaniu pośrednim dostępne były dane z wszystkich uwzględnionych w tym porównaniu badań.

## 13 Wnioski końcowe

Skojarzenie enkorafenibu – silnego i wysoce selektywnego inhibitora kinazy BRAF, z binimetynibem – inhibitorem kinaz MEK (Braftovi + Mektovi) – EncoBini, hamuje szlak MAPK, powodując silniejsze działanie przeciwnowotworowe oraz korzystniejszy profil bezpieczeństwa. Efektywność kliniczną EncoBini potwierdzono u dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem z mutacją BRAF V600 w ramach badania klinicznego z ranomizacją, gdzie w porównaniu do monoterapii wemurafenibem wykazano istotne wydłużenie przeżycia całkowitego, przeżycia bez progresji choroby, oraz zwiększenia prawdopodobieństwa wystąpienia obiektywnej odpowiedzi na leczenie (w tym także odpowiedzi całkowitej). Dodatkowo leczenie skojarzone enkorafenibem z binimetynibem było związane z poprawą jakości życia pacjentów, w porównaniu do jego pogorszenia w przypadku monoterapii wemurafenibem. Leczeniu skojarzonemu towarzyszył również korzystny profil bezpieczeństwa na tle monoterapii wemurafenibem – analiza bezpieczeństwa wykazała istotnie mniejszą częstość zdarzeń niepożądanych ogółem oraz w 3 i 4 stopniu ciężkości, a ocena poszczególnych AEs zwraca uwagę na istotnie rzadsze występowanie zaburzeń skóry i tkanki podskórnej. Co istotne, czas do wystąpienia pierwszych zdarzeń niepożądanych w stopniu 3 lub 4 był ponad dwukrotnie dłuższy wśród pacjentów otrzymujących terapię skojarzoną enkorafenibem z binimetynibem w porównaniu do monoterapii wemurafenibem.

Porównanie terapii enkorafenibem z binimetynibem z innymi, refundowanymi w polskich warunkach skojarzeniami inhibitorów BRAF i MEK (wemurafenib + kobimetynib oraz dabrafenib + trametynib), ze względu na brak badań prezentujących bezpośrednio zestawienie rozpatrywanych interwencji (head-to-head), przeprowadzone zostało za pomocą porównania pośredniego. W przypadku oceny przeżycia całkowitego wyniki liczbowo wskazywały na korzyść EncoBini, ale nie osiągnęły znamienności statystycznej. Podobną zależność obserwowano w ocenie przeżycia bez progresji choroby oraz obiektywnej odpowiedzi na leczenie, przy czym w niektórych analizach dodatkowych odnotowano znamienne wyższość nad dabrafenibem skojarzonym z trametynibem.

Ocena bezpieczeństwa prowadzona w ramach porównania pośredniego ograniczona była do nielicznych punktów końcowych z uwagi na brak danych umożliwiających przeprowadzenie analizy. Dla większości analizowanych zdarzeń niepożądanych nie wykazano znamiennych różnic dla rozpatrywanych porównań, co sugeruje porównywalny profil bezpieczeństwa, choć zazwyczaj odnotowywano ich mniej w grupie EncoBini. Jedynie szansa wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia była istotnie niższa w przypadku terapii enkorafenibem z binimetynibem w porównaniu do



---

wemurafenibu z kobimetynibem, natomiast znamienne wyższa w ocenie przypadków z podwyższoną aktywnością GGT w 3-4 stopniu w odniesieniu do dabrafenibu + trametynibu.

## 14 Załączniki

### 14.1 Enkorafenib z binimetynibem versus wemurafenib – badania z randomizacją – ocena bezpieczeństwa (data odcięcia 19.05.2016 r.)

#### 14.1.1 Poszczególne zdarzenia niepożądane (AEs)

W tabeli poniżej przedstawiono zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia ciężkości występujące w grupie pacjentów otrzymujących terapię skojarzoną enkorafenibem i binimetynibem (grupa EncoBini) lub wemurafenib w monoterapii (grupa VM). Dane zostały posegregowane od najczęściej występujących, istotne statystycznie wyniki pogrubiono.

Tabela 150. Zdarzenia niepożądane bez względu na nasilenie; EncoBini vs VM; badanie COLUMBUS (Dummer 2018, ██████████).

Kategoria	Zdarzenie niepożądane <sup>^</sup>	EncoBini		VM		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%*)	N	n (%*)		
Zaburzenia żołądka i jelita	Nudności	192	79 (41,1)	186	63 (33,9)	1,21 (0,93; 1,58) p=0,1464	0,07 (-0,02; 0,17) p=0,1429
	Biegunka	192	70 (36,5)	186	63 (33,9)	1,08 (0,82; 1,42) p=0,5988	0,03 (-0,07; 0,12) p=0,5982
	Wymioty	192	57 (29,7)	186	28 (15,1)	<b>1,97 (1,32; 2,96)</b> p=0,0010	<b>0,15 (0,06; 0,23)</b> NNH=7 (5; 16) p=0,0005
	Zaparcia	192	42 (21,9)	186	12 (6,5)	<b>3,39 (1,84; 6,23)</b> p<0,0001	<b>0,15 (0,09; 0,22)</b> NNH=7 (5; 12) p<0,0001
	Ból brzucha	192	32 (16,7)	186	12 (6,5)	<b>2,58 (1,37; 4,86)</b> p=0,0033	<b>0,10 (0,04; 0,17)</b> NNH=10 (7; 26) p=0,0016
	Ból w górnej części brzucha	192	23 (12,0)	186	17 (9,1)	1,31 (0,72; 2,37) p=0,3717	0,03 (-0,03; 0,09) p=0,3682
	Wzrost aktywności ALT	192	21 (10,9)	186	14 (7,5)	1,45 (0,76; 2,77) p=0,2565	0,03 (-0,02; 0,09) p=0,2507
	Krwawienie z odbytu	192	8 (4,2)	186	1 (0,5)	7,75 (0,98; 61,36) p=0,0524	<b>0,04 (0,01; 0,07)</b> p=0,0183
	Zapalenie żołądka i jelit	192	7 (3,6)	186	4 (2,2)	1,70 (0,50; 5,70) p=0,3932	0,01 (-0,02; 0,05) p=0,3849
Wzdęcia brzucha	192	5 (2,6)	186	2 (1,1)	2,42 (0,48; 12,33) p=0,2867	0,02 (-0,01; 0,04) p=0,2665	

Kategoria	Zdarzenie niepożądane <sup>^</sup>	EncoBini		VM		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%*)	N	n (%*)		
	Ból zęba	192	4 (2,1)	186	5 (2,7)	0,78 (0,21; 2,84) p=0,7006	-0,01 (-0,04; 0,02) p=0,7003
	Zapalenie żołądka	192	4 (2,1)	186	11 (5,9)	0,35 (0,11; 1,09) p=0,0695	-0,04 (-0,08; 0,00) p=0,0571
	Zapalenie uchyłków jelita	192	4 (2,1)	186	0 (0,0)	8,72 (0,47; 160,85) p=0,1453	0,02 (0,00; 0,04) p=0,0701
	Dysfagia	192	2 (1,0)	186	10 (5,4)	<b>0,19 (0,04; 0,87)</b> <b>p=0,0325</b>	<b>-0,04 (-0,08; -0,01)</b> <b>NNT=24 (13; 127)</b> <b>p=0,0166</b>
	Zapalenie okrężnicy	192	2 (1,0)	186	1 (0,5)	1,94 (0,18; 21,19) p=0,5879	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,5788
	Krwotok żołądkowo-jelitowy	192	1 (0,5)	186	1 (0,5)	0,97 (0,06; 15,37) p=0,9820	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,9820
	Zapalenie trzustki	192	1 (0,5)	186	1 (0,5)	0,97 (0,06; 15,37) p=0,9820	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,9820
	Podnierożność jelita	192	1 (0,5)	186	1 (0,5)	0,97 (0,06; 15,37) p=0,9820	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,9820
	Zapalenie żołądka i jelit bakterią <i>Campylobacter</i>	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p=0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,4794
	Wrzód dwunastnicy	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p=0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,4794
	Zapalenie jelita	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p=0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,4794
	Przepuklina pachwinowa	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p=0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,4794
	Ostre zapalenie trzustki	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p=0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,4794
	Obrzęk ust/wargi	192	0 (0,0)	186	2 (1,1)	0,19 (0,01; 4,01) p=0,2884	-0,01 (-0,03; 0,01) p=0,2405
	Nietrzymanie stolca	192	0 (0,0)	186	1 (0,5)	0,32 (0,01; 7,88) p=0,4880	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,4722
	Wodobrzusze	192	0 (0,0)	186	1 (0,5)	0,32 (0,01; 7,88) p=0,4880	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,4722
	Przetoka w jelicie cienkim	192	0 (0,0)	186	1 (0,5)	0,32 (0,01; 7,88) p=0,4880	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,4722
	Niedrożność jelit ( <i>ileus</i> )	192	0 (0,0)	186	1 (0,5)	0,32 (0,01; 7,88) p=0,4880	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,4722
	Niedrożność jelita ( <i>intestinal obstruction</i> )	192	0 (0,0)	186	1 (0,5)	0,32 (0,01; 7,88) p=0,4880	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,4722
	Perforacja jelita grubego	192	0 (0,0)	186	1 (0,5)	0,32 (0,01; 7,88) p=0,4880	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,4722

Kategoria	Zdarzenie niepożądane <sup>^</sup>	EncoBini		VM		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%*)	N	n (%*)		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie	192	55 (28,6)	186	57 (30,6)	0,93 (0,69; 1,28) p=0,6705	-0,02 (-0,11; 0,07) p=0,6704
	Gorączka	192	35 (18,2)	186	52 (28,0)	<b>0,65 (0,45; 0,95)</b> <b>p=0,0266</b>	<b>-0,10 (-0,18; -0,01)</b> <b>NNT=11 (6; 79)</b> <b>p=0,0241</b>
	Astenia	192	35 (18,2)	186	34 (18,3)	1,00 (0,65; 1,53) p=0,9899	0,00 (-0,08; 0,08) p=0,9899
	Ból w klatce piersiowej pochodzenia nie-sercowego	192	5 (2,6)	186	3 (1,6)	1,61 (0,39; 6,66) p=0,5076	0,01 (-0,02; 0,04) p=0,5014
	Ogólne pogorszenie stanu zdrowia	192	4 (2,1)	186	9 (4,8)	0,43 (0,13; 1,37) p=0,1546	-0,03 (-0,06; 0,01) p=0,1430
	Ogólne złe samopoczucie	192	4 (2,1)	186	3 (1,6)	1,29 (0,29; 5,69) p=0,7352	0,00 (-0,02; 0,03) p=0,7339
	Obrzęki obwodowe	192	3 (1,6)	186	7 (3,8)	0,42 (0,11; 1,58) p=0,1977	-0,02 (-0,05; 0,01) p=0,1843
	Ból	192	3 (1,6)	186	3 (1,6)	0,97 (0,20; 4,74) p=0,9687	0,00 (-0,03; 0,02) p=0,9687
	Zgon	192	2 (1,0)	186	0 (0,0)	4,84 (0,23; 100,24) p=0,3074	0,01 (-0,01; 0,03) p=0,2457
	Ból skóry	192	1 (0,5)	186	3 (1,6)	0,32 (0,03; 3,08) p=0,3257	-0,01 (-0,03; 0,01) p=0,3028
	Przedawkowanie (z ang. <i>overdose</i> )	192	1 (0,5)	186	1 (0,5)	0,97 (0,06; 15,37) p=0,9820	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,9820
	Wysoka gorączka	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p=0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,4794
	Zespół niewydolności wielonarządowej	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p=0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,4794
	Pogorszenie stanu sprawności ( <i>performance status decrease</i> )	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p=0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,4794
Obrzęk twarzy	192	0 (0,0)	186	1 (0,5)	0,32 (0,01; 7,88) p=0,4880	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,4722	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból stawów	192	49 (25,5)	186	83 (44,6)	<b>0,57 (0,43; 0,76)</b> <b>p=0,0002</b>	<b>-0,19 (-0,29; -0,10)</b> <b>NNT=6 (4; 11)</b> <b>p&lt;0,0001</b>
	Ból mięśni	192	26 (13,5)	186	34 (18,3)	0,74 (0,46; 1,18) p=0,2100	-0,05 (-0,12; 0,03) p=0,2075
	Ból kończyn	192	21 (10,9)	186	25 (13,4)	0,81 (0,47; 1,40) p=0,4577	-0,03 (-0,09; 0,04) p=0,4570
	Ból pleców	192	18 (9,4)	186	11 (5,9)	1,59 (0,77; 3,26) p=0,2113	0,03 (-0,02; 0,09) p=0,2038
	Ból mięśniowo-szkieletowy	192	11 (5,7)	186	11 (5,9)	0,97 (0,43; 2,18) p=0,9388	0,00 (-0,05; 0,05) p=0,9389

Kategoria	Zdarzenie niepożądane <sup>^</sup>	EncoBini		VM		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%*)	N	n (%*)		
	Zapalenie stawów	192	2 (1,0)	186	2 (1,1)	0,97 (0,14; 6,81) p=0,9745	0,00 (-0,02; 0,02) p=0,9745
	Schorzenia krążka międzykręgowego	192	1 (0,5)	186	1 (0,5)	0,97 (0,06; 15,37) p=0,9820	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,9820
	Rabdomioliza	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p=0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,4794
	Schorzenia ścięgien	192	0 (0,0)	186	1 (0,5)	0,32 (0,01; 7,88) p=0,4880	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,4722
Badania diagnostyczne	Wzrost aktywności kinazy kreatynowej	192	44 (22,9)	186	4 (2,2)	<b>10,66 (3,91; 29,07)</b> <b>p&lt;0,0001</b>	<b>0,21 (0,14; 0,27)</b> <b>NNH=5 (4; 7)</b> <b>p&lt;0,0001</b>
	Wzrost aktywności ALP	192	16 (8,3)	186	9 (4,8)	1,72 (0,78; 3,80) p=0,1782	0,03 (-0,01; 0,08) p=0,1690
	Wzrost aktywności lipazy	192	4 (2,1)	186	3 (1,6)	1,29 (0,29; 5,69) p=0,7352	0,00 (-0,02; 0,03) p=0,7339
	Wzrost aktywności amylazy	192	4 (2,1)	186	2 (1,1)	1,94 (0,36; 10,45) p=0,4418	0,01 (-0,01; 0,04) p=0,4304
	Wzrost stężenia kwasu moczowego we krwi	192	1 (0,5)	186	2 (1,1)	0,48 (0,04; 5,30) p=0,5525	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,5456
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	192	42 (21,9)	186	35 (18,8)	1,16 (0,78; 1,74) p=0,4614	0,03 (-0,05; 0,11) p=0,4598
	Zawroty głowy	192	24 (12,5)	186	5 (2,7)	<b>4,65 (1,81; 11,93)</b> <b>p=0,0014</b>	<b>0,10 (0,05; 0,15)</b> <b>NNH=11 (7; 22)</b> <b>p=0,0002</b>
	Parestezja	192	11 (5,7)	186	11 (5,9)	0,97 (0,43; 2,18) p=0,9388	0,00 (-0,05; 0,05) p=0,9389
	Senność	192	4 (2,1)	186	1 (0,5)	3,88 (0,44; 34,35) p=0,2237	0,02 (-0,01; 0,04) p=0,1834
	Dyzestezja (zaburzenia czucia)	192	3 (1,6)	186	4 (2,2)	0,73 (0,16; 3,20) p=0,6730	-0,01 (-0,03; 0,02) p=0,6723
	Dyzartria (zaburzenia mowy)	192	3 (1,6)	186	2 (1,1)	1,45 (0,25; 8,60) p=0,6803	0,00 (-0,02; 0,03) p=0,6775
	Krwotok mózgowy	192	3 (1,6)	186	1 (0,5)	2,91 (0,31; 27,69) p=0,3536	0,01 (-0,01; 0,03) p=0,3260
	Zaburzenia poznawcze	192	3 (1,6)	186	1 (0,5)	2,91 (0,31; 27,69) p=0,3536	0,01 (-0,01; 0,03) p=0,3260
	Zaburzenia równowagi	192	3 (1,6)	186	0 (0,0)	6,78 (0,35; 130,41) p=0,2044	0,02 (0,00; 0,04) p=0,1300
	Obrzęk mózgu	192	2 (1,0)	186	1 (0,5)	1,94 (0,18; 21,19) p=0,5879	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,5788
	Paraliż twarzy	192	2 (1,0)	186	1 (0,5)	1,94 (0,18; 21,19) p=0,5879	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,5788
	Ból kręgosłupa	192	2 (1,0)	186	1 (0,5)	1,94 (0,18; 21,19)	0,01 (-0,01; 0,02)

Kategoria	Zdarzenie niepożądane <sup>^</sup>	EncoBini		VM		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%*)	N	n (%*)		
						p=0,5879	p=0,5788
	Zespół cieśni nadgarstka	192	1 (0,5)	186	3 (1,6)	0,32 (0,03; 3,08) p=0,3257	-0,01 (-0,03; 0,01) p=0,3028
	Niedowład połowiczny	192	1 (0,5)	186	3 (1,6)	0,32 (0,03; 3,08) p=0,3257	-0,01 (-0,03; 0,01) p=0,3028
	Czuciowa neuropatia obwodowa	192	1 (0,5)	186	3 (1,6)	0,32 (0,03; 3,08) p=0,3257	-0,01 (-0,03; 0,01) p=0,3028
	Padaczka	192	1 (0,5)	186	1 (0,5)	0,97 (0,06; 15,37) p=0,9820	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,9820
	Zaburzenia równowagi	192	1 (0,5)	186	1 (0,5)	0,97 (0,06; 15,37) p=0,9820	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,9820
	Zespół szyjno-barkowy	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p=0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,4794
	Śpiączka	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p=0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,4794
	Zapalenie mózgu	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p=0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,4794
	Wewnątrzczaszkowy krwotok z guza	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p=0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,4794
	Kompresja rdzenia kręgowego	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p=0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,4794
	Omdlenie	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p=0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,4794
	Polineuropatia	192	0 (0,0)	186	3 (1,6)	0,14 (0,01; 2,66) p=0,1899	-0,02 (-0,04; 0,00) p=0,1268
	Neuralgia międzyżebrowa	192	0 (0,0)	186	1 (0,5)	0,32 (0,01; 7,88) p=0,4880	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,4722
	Wzrost ciśnienia wewnątrzczaszkowego	192	0 (0,0)	186	1 (0,5)	0,32 (0,01; 7,88) p=0,4880	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,4722
	Schorzenia układu nerwowego	192	0 (0,0)	186	1 (0,5)	0,32 (0,01; 7,88) p=0,4880	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,4722
	Niedowład kończyn dolnych	192	0 (0,0)	186	1 (0,5)	0,32 (0,01; 7,88) p=0,4880	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,4722
	Drgawki	192	0 (0,0)	186	1 (0,5)	0,32 (0,01; 7,88) p=0,4880	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,4722
	Nieostre widzenie	192	30 (15,6)	186	4 (2,2)	<b>7,27 (2,61; 20,22)</b> <b>p=0,0001</b>	<b>0,13 (0,08; 0,19)</b> <b>NNH=8 (6; 13)</b> <b>p&lt;0,0001</b>
Zaburzenia oka	Odwarstwienie siatkówki	192	15 (7,8)	186	1 (0,5)	<b>14,53 (1,94; 108,90)</b> <b>p=0,0092</b>	<b>0,07 (0,03; 0,11)</b> <b>NNH=14 (9; 30)</b> <b>p=0,0003</b>
	Zaćma	192	12 (6,3)	186	4 (2,2)	2,91 (0,95; 8,85) p=0,0604	<b>0,04 (0,00; 0,08)</b> <b>p=0,0450</b>

Kategoria	Zdarzenie niepożądane <sup>^</sup>	EncoBini		VM		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%*)	N	n (%*)		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Obrzęk płamki	192	11 (5,7)	186	1 (0,5)	<b>10,66 (1,39; 81,72)</b> p=0,0228	<b>0,05 (0,02; 0,09)</b> NNH=20 (12; 58) p=0,0032
	Chorioretinopatia	192	5 (2,6)	186	0 (0,0)	10,66 (0,59; 191,40) p=0,1083	<b>0,03 (0,00; 0,05)</b> p=0,0381
	Zapalenie tęczówki	192	4 (2,1)	186	3 (1,6)	1,29 (0,29; 5,69) p=0,7352	0,00 (-0,02; 0,03) p=0,7339
	Zapalenie naczyń i siatkówki	192	2 (1,0)	186	0 (0,0)	4,84 (0,23; 100,24) p=0,3074	0,01 (-0,01; 0,03) p=0,2457
	Zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy	192	29 (15,1)	186	21 (11,3)	1,34 (0,79; 2,26) p=0,2765	0,04 (-0,03; 0,11) p=0,2722
	Wzrost aktywności AST	192	16 (8,3)	186	15 (8,1)	1,03 (0,53; 2,03) p=0,9241	0,00 (-0,05; 0,06) p=0,9241
	Wzrost aktywności transaminaz	192	2 (1,0)	186	1 (0,5)	1,94 (0,18; 21,19) p=0,5879	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,5788
	Cholestaza	192	2 (1,0)	186	0 (0,0)	4,84 (0,23; 100,24) p=0,3074	0,01 (-0,01; 0,03) p=0,2457
	Wzrost aktywności enzymów wątrobowych	192	1 (0,5)	186	4 (2,2)	0,24 (0,03; 2,15) p=0,2028	-0,02 (-0,04; 0,01) p=0,1686
	Uszkodzenie komórek wątroby	192	1 (0,5)	186	2 (1,1)	0,48 (0,04; 5,30) p=0,5525	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,5456
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Hepatotoksyczność	192	1 (0,5)	186	2 (1,1)	0,48 (0,04; 5,30) p=0,5525	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,5456
	Niewydolność wątroby	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p=0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,4794
	Żółtaczka	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p=0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,4794
	Niedokrwistość	192	29 (15,1)	186	14 (7,5)	<b>2,01 (1,10; 3,68)</b> p=0,0241	<b>0,08 (0,01; 0,14)</b> NNH=14 (8; 80) p=0,0189
	Neutropenia	192	5 (2,6)	186	3 (1,6)	1,61 (0,39; 6,66) p=0,5076	0,01 (-0,02; 0,04) p=0,5014
	Trombocytopenia	192	3 (1,6)	186	1 (0,5)	2,91 (0,31; 27,69) p=0,3536	0,01 (-0,01; 0,03) p=0,3260
	Limfopenia	192	2 (1,0)	186	5 (2,7)	0,39 (0,08; 1,97) p=0,2535	-0,02 (-0,04; 0,01) p=0,2376
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Leukocytoza	192	2 (1,0)	186	3 (1,6)	0,65 (0,11; 3,82) p=0,6298	-0,01 (-0,03; 0,02) p=0,6280
	Zmniejszenie liczby płytek krwi	192	2 (1,0)	186	0 (0,0)	4,84 (0,23; 100,24) p=0,3074	0,01 (-0,01; 0,03) p=0,2457
	Zmniejszenie liczby	192	1 (0,5)	186	5 (2,7)	0,19 (0,02; 1,64)	-0,02 (-0,05; 0,00)

Kategoria	Zdarzenie niepożądane <sup>^</sup>	EncoBini		VM		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%*)	N	n (%*)		
	limfocytów					p=0,1324	p=0,0941
	Limfadenopatia	192	0 (0,0)	186	3 (1,6)	0,14 (0,01; 2,66) p=0,1899	-0,02 (-0,04; 0,00) p=0,1268
	Hiperkeratoza	192	27 (14,1)	186	54 (29,0)	<b>0,48 (0,32; 0,73)</b> p=0,0006	<b>-0,15 (-0,23; -0,07)</b> NNT=7 (5; 15) p=0,0003
	Wysypka	192	27 (14,1)	186	54 (29,0)	<b>0,48 (0,32; 0,73)</b> p=0,0006	<b>-0,15 (-0,23; -0,07)</b> NNT=7 (5; 15) p=0,0003
	Suchość skóry	192	27 (14,1)	186	42 (22,6)	<b>0,62 (0,40; 0,97)</b> p=0,0347	<b>-0,09 (-0,16; -0,01)</b> NNT=12 (7; 133) p=0,0315
	Łysienie	192	26 (13,5)	186	68 (36,6)	<b>0,37 (0,25; 0,56)</b> p<0,0001	<b>-0,23 (-0,31; -0,15)</b> NNT=5 (4; 7) p<0,0001
	Świąd	192	21 (10,9)	186	20 (10,8)	1,02 (0,57; 1,81) p=0,9539	0,00 (-0,06; 0,06) p=0,9539
	s	192	17 (8,9)	186	29 (15,6)	<b>0,57 (0,32; 1,00)</b> p=0,0491	<b>-0,07 (-0,13; 0,00)</b> NNT=15 (8; 646) p=0,0448
	Rumień	192	13 (6,8)	186	31 (16,7)	<b>0,41 (0,22; 0,75)</b> p=0,0041	<b>-0,10 (-0,16; -0,03)</b> NNT=11 (7; 29) p=0,0025
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Erytrodyzesteza dłoniowo-podeszwowa	192	13 (6,8)	186	26 (14,0)	<b>0,48 (0,26; 0,91)</b> p=0,0251	<b>-0,07 (-0,13; -0,01)</b> NNT=14 (8; 93) p=0,0210
	Rogowacenie mieszkowe	192	9 (4,7)	186	43 (23,1)	<b>0,20 (0,10; 0,40)</b> p<0,0001	<b>-0,18 (-0,25; -0,12)</b> NNT=6 (4; 9) p<0,0001
	Reakcja nadwrażliwości na światło	192	8 (4,2)	186	45 (24,2)	<b>0,17 (0,08; 0,36)</b> p<0,0001	<b>-0,20 (-0,27; -0,13)</b> NNT=5 (4; 8) p<0,0001
	Nadmierne pocenie	192	4 (2,1)	186	4 (2,2)	0,97 (0,25; 3,82) p=0,9638	0,00 (-0,03; 0,03) p=0,9638
	Rogowiak kolczystokomórkowy	192	4 (2,1)	186	21 (11,3)	<b>0,18 (0,06; 0,53)</b> p=0,0016	<b>-0,09 (-0,14; -0,04)</b> NNT=11 (8; 24) p=0,0003
	Uogólniony świąd	192	4 (2,1)	186	19 (10,2)	<b>0,20 (0,07; 0,59)</b> p=0,0033	<b>-0,08 (-0,13; -0,03)</b> NNT=13 (8; 30) p=0,0009
	Uogólniona wysypka	192	4 (2,1)	186	17 (9,1)	<b>0,23 (0,08; 0,66)</b> p=0,0068	<b>-0,07 (-0,12; -0,02)</b> NNT=15 (9; 41) p=0,0027
	Wysypka rumieniowata	192	3 (1,6)	186	3 (1,6)	0,97 (0,20; 4,74) p=0,9687	0,00 (-0,03; 0,02) p=0,9687



Kategoria	Zdarzenie niepożądane <sup>^</sup>	EncoBini		VM		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%*)	N	n (%*)		
	Wysypka plamisto-grudkowa	192	3 (1,6)	186	27 (14,5)	<b>0,11 (0,03; 0,35)</b> <b>p=0,0002</b>	<b>-0,13 (-0,18; -0,08)</b> <b>NNT=8 (6; 14)</b> <b>p&lt;0,0001</b>
	Wysypka grudkowa	192	2 (1,0)	186	4 (2,2)	0,48 (0,09; 2,61) p=0,3992	-0,01 (-0,04; 0,01) p=0,3906
	Rumień guzowaty	192	2 (1,0)	186	3 (1,6)	0,65 (0,11; 3,82) p=0,6298	-0,01 (-0,03; 0,02) p=0,6280
	Złuszczające zapalenie skóry	192	1 (0,5)	186	1 (0,5)	0,97 (0,06; 15,37) p=0,9820	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,9820
	Uogólniony rumień	192	1 (0,5)	186	1 (0,5)	0,97 (0,06; 15,37) p=0,9820	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,9820
	Łuszczyca	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p=0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,4794
	Hipertrofia skóry	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p=0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,4794
	Pęcherzowe zapalenie skóry	192	0 (0,0)	186	2 (1,1)	0,19 (0,01; 4,01) p=0,2884	-0,01 (-0,03; 0,01) p=0,2405
	Wysypka polekowa	192	0 (0,0)	186	2 (1,1)	0,19 (0,01; 4,01) p=0,2884	-0,01 (-0,03; 0,01) p=0,2405
	Toksyczne wykwity skórne	192	0 (0,0)	186	2 (1,1)	0,19 (0,01; 4,01) p=0,2884	-0,01 (-0,03; 0,01) p=0,2405
	Poparzenie słoneczne	192	0 (0,0)	186	19 (10,2)	<b>0,02 (0,00; 0,41)</b> <b>p=0,0097</b>	<b>-0,10 (-0,15; -0,06)</b> <b>NNT=10 (7; 18)</b> <b>p&lt;0,0001</b>
	Toczeń rumieniowaty skórny	192	0 (0,0)	186	1 (0,5)	0,32 (0,01; 7,88) p=0,4880	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,4722
	Rumień wielopostaciowy	192	0 (0,0)	186	1 (0,5)	0,32 (0,01; 7,88) p=0,4880	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,4722
	Martwica popromienna	192	0 (0,0)	186	1 (0,5)	0,32 (0,01; 7,88) p=0,4880	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,4722
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie tętnicze	192	21 (10,9)	186	21 (11,3)	0,97 (0,55; 1,71) p=0,9131	0,00 (-0,07; 0,06) p=0,9131
	Zakrzepica żył głębokich	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p=0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,4794
	Zator	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p=0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,4794
	Zapalenie naczyń krwionośnych skóry	192	0 (0,0)	186	1 (0,5)	0,32 (0,01; 7,88) p=0,4880	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,4722
Zaburzenia psychiczne	Bezsensowność	192	18 (9,4)	186	15 (8,1)	1,16 (0,60; 2,24) p=0,6522	0,01 (-0,04; 0,07) p=0,6514
	Samobójstwo	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p=0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,4794
	Depresja ze skłonno-	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90)	0,01 (-0,01; 0,02)

Kategoria	Zdarzenie niepożądane <sup>^</sup>	EncoBini		VM		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%*)	N	n (%*)		
	ściami samobójczymi					p=0,5127	p=0,4794
	Zmiana stanu psychicznego	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p=0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,4794
	Zmniejszony apetyt	192	16 (8,3)	186	36 (19,4)	<b>0,43 (0,25; 0,75)</b> p=0,0028	<b>-0,11 (-0,18; -0,04)</b> NNT=10 (6; 25) p=0,0017
	Hiperglikemia	192	9 (4,7)	186	0 (0,0)	<b>18,41 (1,08; 314,05)</b> p=0,0442	<b>0,05 (0,02; 0,08)</b> NNH=22 (13; 65) p=0,0034
	Zwiększenie masy ciała	192	7 (3,6)	186	0 (0,0)	14,53 (0,84; 252,68) p=0,0662	<b>0,04 (0,01; 0,06)</b> p=0,0114
	Zmniejszenie masy ciała	192	6 (3,1)	186	20 (10,8)	<b>0,29 (0,12; 0,71)</b> p=0,0065	<b>-0,08 (-0,13; -0,03)</b> NNT=14 (8; 40) p=0,0033
	Hiperurykemia	192	4 (2,1)	186	5 (2,7)	0,78 (0,21; 2,84) p=0,7006	-0,01 (-0,04; 0,02) p=0,7003
	Hiperkaliemia	192	4 (2,1)	186	0 (0,0)	8,72 (0,47; 160,85) p=0,1453	0,02 (0,00; 0,04) p=0,0701
	Hipofosfatemia	192	3 (1,6)	186	3 (1,6)	0,97 (0,20; 4,74) p=0,9687	0,00 (-0,03; 0,02) p=0,9687
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Odwodnienie	192	3 (1,6)	186	2 (1,1)	1,45 (0,25; 8,60) p=0,6803	0,00 (-0,02; 0,03) p=0,6775
	Wzrost stężenia glukozy	192	3 (1,6)	186	1 (0,5)	2,91 (0,31; 27,69) p=0,3536	0,01 (-0,01; 0,03) p=0,3260
	Cukrzyca	192	2 (1,0)	186	1 (0,5)	1,94 (0,18; 21,19) p=0,5879	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,5788
	Hiponatremia	192	2 (1,0)	186	0 (0,0)	4,84 (0,23; 100,24) p=0,3074	0,01 (-0,01; 0,03) p=0,2457
	Hipokaliemia	192	1 (0,5)	186	8 (4,3)	<b>0,12 (0,02; 0,96)</b> p=0,0455	<b>-0,04 (-0,07; -0,01)</b> NNT=27 (15; 145) p=0,0164
	Hiperkalcemia	192	0 (0,0)	186	2 (1,1)	0,19 (0,01; 4,01) p=0,2884	-0,01 (-0,03; 0,01) p=0,2405
	Hipokalcemia	192	0 (0,0)	186	2 (1,1)	0,19 (0,01; 4,01) p=0,2884	-0,01 (-0,03; 0,01) p=0,2405
	Hipoglikemia	192	0 (0,0)	186	2 (1,1)	0,19 (0,01; 4,01) p=0,2884	-0,01 (-0,03; 0,01) p=0,2405
	Zmniejszone stężenie sodu	192	0 (0,0)	186	1 (0,5)	0,32 (0,01; 7,88) p=0,4880	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,4722
	Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel	192	16 (8,3)	186	13 (7,0)	1,19 (0,59; 2,41) p=0,6241
Duszność		192	14 (7,3)	186	16 (8,6)	0,85 (0,43; 1,69) p=0,6379	-0,01 (-0,07; 0,04) p=0,6378

Kategoria	Zdarzenie niepożądane <sup>^</sup>	EncoBini		VM		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%*)	N	n (%*)		
	Zator tętnicy płucnej	192	6 (3,1)	186	1 (0,5)	5,81 (0,71; 47,82) p=0,1017	0,03 (0,00; 0,05) p=0,0581
	Wysięk opłucnowy	192	4 (2,1)	186	2 (1,1)	1,94 (0,36; 10,45) p=0,4418	0,01 (-0,01; 0,04) p=0,4304
	Przeziębienie ( <i>feeling cold</i> )	192	3 (1,6)	186	3 (1,6)	0,97 (0,20; 4,74) p=0,9687	0,00 (-0,03; 0,02) p=0,9687
	Zapalenie płuc ( <i>pneumonia</i> )	192	3 (1,6)	186	2 (1,1)	1,45 (0,25; 8,60) p=0,6803	0,00 (-0,02; 0,03) p=0,6775
	Krwawienie z nosa	192	2 (1,0)	186	4 (2,2)	0,48 (0,09; 2,61) p=0,3992	-0,01 (-0,04; 0,01) p=0,3906
	Dysfonia	192	1 (0,5)	186	2 (1,1)	0,48 (0,04; 5,30) p=0,5525	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,5456
	Zapalenie opłucnej	192	0 (0,0)	186	1 (0,5)	0,32 (0,01; 7,88) p=0,4880	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,4722
	Nadciśnienie płucne	192	0 (0,0)	186	1 (0,5)	0,32 (0,01; 7,88) p=0,4880	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,4722
	Brodawczak	192	12 (6,3)	186	31 (16,7)	<b>0,38 (0,20; 0,71)</b> <b>p=0,0025</b>	<b>-0,10 (-0,17; -0,04)</b> <b>NNT=10 (6; 25)</b> <b>p=0,0013</b>
	Rak podstawnokomórkowy	192	3 (1,6)	186	3 (1,6)	0,97 (0,20; 4,74) p=0,9687	0,00 (-0,03; 0,02) p=0,9687
	Przerzuty do OUN	192	3 (1,6)	186	2 (1,1)	1,45 (0,25; 8,60) p=0,6803	0,00 (-0,02; 0,03) p=0,6775
	Rak płaskonabłonkowy	192	1 (0,5)	186	12 (6,5)	<b>0,08 (0,01; 0,61)</b> <b>p=0,0151</b>	<b>-0,06 (-0,10; -0,02)</b> <b>NNT=17 (11; 45)</b> <b>p=0,0016</b>
	Przerzuty do opon mózgowych	192	1 (0,5)	186	1 (0,5)	0,97 (0,06; 15,37) p=0,9820	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,9820
	Przerzuty do kości	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p=0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,4794
	Gruczolakorak odbytnicy	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p=0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,4794
	Czerniak (nowa zmiana)	192	0 (0,0)	186	4 (2,2)	0,11 (0,01; 1,99) p=0,1340	-0,02 (-0,04; 0,00) p=0,0681
	Ból nowotworowy	192	0 (0,0)	186	3 (1,6)	0,14 (0,01; 2,66) p=0,1899	-0,02 (-0,04; 0,00) p=0,1268
	Przerzutowy czerniak	192	0 (0,0)	186	3 (1,6)	0,14 (0,01; 2,66) p=0,1899	-0,02 (-0,04; 0,00) p=0,1268
	Choroba Bowena (przedinwazyjny rak skóry)	192	0 (0,0)	186	1 (0,5)	0,32 (0,01; 7,88) p=0,4880	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,4722
	Guzowaty włókniakomięsak skóry	192	0 (0,0)	186	1 (0,5)	0,32 (0,01; 7,88) p=0,4880	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,4722
	Rak płaskonabłonkowy	192	0 (0,0)	186	1 (0,5)	0,32 (0,01; 7,88)	-0,01 (-0,02; 0,01)

Kategoria	Zdarzenie niepożądane <sup>^</sup>	EncoBini		VM		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%*)	N	n (%*)		
	wargi					p=0,4880	p=0,4722
	Nacieki do płuc	192	0 (0,0)	186	1 (0,5)	0,32 (0,01; 7,88) p=0,4880	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,4722
	Czerniak <i>in situ</i>	192	0 (0,0)	186	1 (0,5)	0,32 (0,01; 7,88) p=0,4880	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,4722
	Przerzuty do nadnerczy	192	0 (0,0)	186	1 (0,5)	0,32 (0,01; 7,88) p=0,4880	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,4722
	Przerzuty	192	0 (0,0)	186	1 (0,5)	0,32 (0,01; 7,88) p=0,4880	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,4722
	Nowotwór	192	0 (0,0)	186	1 (0,5)	0,32 (0,01; 7,88) p=0,4880	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,4722
	Rak przejściowokomórkowy	192	0 (0,0)	186	1 (0,5)	0,32 (0,01; 7,88) p=0,4880	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,4722
	Wzrost stężenia kreatyniny	192	12 (6,3)	186	11 (5,9)	1,06 (0,48; 2,34) p=0,8913	0,00 (-0,04; 0,05) p=0,8913
	Niewydolność nerek	192	3 (1,6)	186	6 (3,2)	0,48 (0,12; 1,91) p=0,3001	-0,02 (-0,05; 0,01) p=0,2908
	Ostre uszkodzenie nerek	192	3 (1,6)	186	2 (1,1)	1,45 (0,25; 8,60) p=0,6803	0,00 (-0,02; 0,03) p=0,6775
	Kamica moczowodowa	192	2 (1,0)	186	0 (0,0)	4,84 (0,23; 100,24) p=0,3074	0,01 (-0,01; 0,03) p=0,2457
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Uszkodzenie nerek	192	1 (0,5)	186	1 (0,5)	0,97 (0,06; 15,37) p=0,9820	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,9820
	Nietrzymanie moczu	192	1 (0,5)	186	1 (0,5)	0,97 (0,06; 15,37) p=0,9820	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,9820
	Odmiedniczkowe zapalenie nerek	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p=0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,4794
	Białkomocz	192	0 (0,0)	186	2 (1,1)	0,19 (0,01; 4,01) p=0,2884	-0,01 (-0,03; 0,01) p=0,2405
	Niedrożność moczowodu	192	0 (0,0)	186	2 (1,1)	0,19 (0,01; 4,01) p=0,2884	-0,01 (-0,03; 0,01) p=0,2405
	Wodniak	192	0 (0,0)	186	1 (0,5)	0,32 (0,01; 7,88) p=0,4880	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,4722
	Zmniejszona frakcja wyrzutowa	192	11 (5,7)	186	1 (0,5)	<b>10,66 (1,39; 81,72)</b> <b>p=0,0228</b>	<b>0,05 (0,02; 0,09)</b> <b>NNH=20 (12; 58)</b> <b>p=0,0032</b>
Zaburzenia serca	Niewydolność serca	192	2 (1,0)	186	0 (0,0)	4,84 (0,23; 100,24) p=0,3074	0,01 (-0,01; 0,03) p=0,2457
	Zawał serca	192	2 (1,0)	186	0 (0,0)	4,84 (0,23; 100,24) p=0,3074	0,01 (-0,01; 0,03) p=0,2457
	Tachykardia	192	1 (0,5)	186	6 (3,2)	0,16 (0,02; 1,33) p=0,0899	-0,03 (-0,05; 0,00) p=0,0526
	Migotanie	192	1 (0,5)	186	2 (1,1)	0,48 (0,04; 5,30)	-0,01 (-0,02; 0,01)

Kategoria	Zdarzenie niepożądane <sup>^</sup>	EncoBini		VM		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%*)	N	n (%*)		
	przedsionków					p=0,5525	p=0,5456
	Przesunięcie śródpiersia ( <i>mediastinal shift</i> )	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p=0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,4794
	Wydłużony odstęp QT	192	0 (0,0)	186	6 (3,2)	0,07 (0,00; 1,31) p=0,0761	<b>-0,03 (-0,06; -0,01)</b> <b>p=0,0202</b>
	Wysięk osierdziowy	192	0 (0,0)	186	2 (1,1)	0,19 (0,01; 4,01) p=0,2884	-0,01 (-0,03; 0,01) p=0,2405
	Ostry zespół wieńcowy	192	0 (0,0)	186	1 (0,5)	0,32 (0,01; 7,88) p=0,4880	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,4722
	Ostry zawał serca	192	0 (0,0)	186	1 (0,5)	0,32 (0,01; 7,88) p=0,4880	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,4722
	Bradykardia	192	0 (0,0)	186	1 (0,5)	0,32 (0,01; 7,88) p=0,4880	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,4722
	Grypa	192	10 (5,2)	186	8 (4,3)	1,21 (0,49; 3,00) p=0,6794	0,01 (-0,03; 0,05) p=0,6783
	Zakażenie dróg moczowych	192	10 (5,2)	186	4 (2,2)	2,42 (0,77; 7,59) p=0,1289	0,03 (-0,01; 0,07) p=0,1120
	Zapalenie tkanki łącznej	192	4 (2,1)	186	3 (1,6)	1,29 (0,29; 5,69) p=0,7352	0,00 (-0,02; 0,03) p=0,7339
	Róża	192	3 (1,6)	186	0 (0,0)	6,78 (0,35; 130,41) p=0,2044	0,02 (0,00; 0,04) p=0,1300
	Zakażenie ( <i>infection</i> )	192	2 (1,0)	186	3 (1,6)	0,65 (0,11; 3,82) p=0,6298	-0,01 (-0,03; 0,02) p=0,6280
	Zapalenie ( <i>inflammation</i> )	192	1 (0,5)	186	1 (0,5)	0,97 (0,06; 15,37) p=0,9820	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,9820
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Urosepsa	192	1 (0,5)	186	1 (0,5)	0,97 (0,06; 15,37) p=0,9820	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,9820
	Paciorkowcowe zapalenie tkanki łącznej	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p=0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,4794
	Zakażenie płuc ( <i>lung infection</i> )	192	0 (0,0)	186	2 (1,1)	0,19 (0,01; 4,01) p=0,2884	-0,01 (-0,03; 0,01) p=0,2405
	Zakażenia gronkowcowe	192	0 (0,0)	186	2 (1,1)	0,19 (0,01; 4,01) p=0,2884	-0,01 (-0,03; 0,01) p=0,2405
	Zakażona seroma ( <i>infected seroma</i> )	192	0 (0,0)	186	1 (0,5)	0,32 (0,01; 7,88) p=0,4880	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,4722
	Posocznica jelitowa	192	0 (0,0)	186	1 (0,5)	0,32 (0,01; 7,88) p=0,4880	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,4722
	Zakażenie ust/wargi	192	0 (0,0)	186	1 (0,5)	0,32 (0,01; 7,88) p=0,4880	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,4722
Zaburzenia ucha i błędnika	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego	192	5 (2,6)	186	3 (1,6)	1,61 (0,39; 6,66) p=0,5076	0,01 (-0,02; 0,04) p=0,5014
Zaburzenia układu	Nadwrażliwość	192	1 (0,5)	186	3 (1,6)	0,32 (0,03; 3,08)	-0,01 (-0,03; 0,01)

Kategoria	Zdarzenie niepożądane <sup>^</sup>	EncoBini		VM		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%*)	N	n (%*)		
immunologicznego						p=0,3257	p=0,3028
	Alergia na środki kontrastowe	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p=0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,4794
	Alergiczne zapalenie skóry	192	0 (0,0)	186	1 (0,5)	0,32 (0,01; 7,88) p=0,4880	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,4722
	Złamanie kości udowej	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p=0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,4794
	Bóle związane ze złamaniem kości	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p=0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,4794
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Ból wywołany procedurami medycznymi	192	0 (0,0)	186	3 (1,6)	0,14 (0,01; 2,66) p=0,1899	-0,02 (-0,04; 0,00) p=0,1268
	Awaria urządzenia medycznego ( <i>device failure</i> )	192	0 (0,0)	186	1 (0,5)	0,32 (0,01; 7,88) p=0,4880	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,4722
	Złamanie z przemieszczeniem	192	0 (0,0)	186	1 (0,5)	0,32 (0,01; 7,88) p=0,4880	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,4722
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Ból piersi	192	0 (0,0)	186	3 (1,6)	0,14 (0,01; 2,66) p=0,1899	-0,02 (-0,04; 0,00) p=0,1268

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> dane pochodzą z suplementu do publikacji *Dummer 2018*;

ALT aminotransferaza alaninowa (z ang. *alanine aminotransferase*);

ALP fosfataza zasadowa (z ang. *alkaline phosphatase*);

OUN Ośrodkowy Układ Nerwowy;

W badaniu *COLUMBUS* najczęściej obserwowanymi AEs były zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego (EncoBini vs VM) w postaci nudności (41,1% vs 33,9), biegunki (36,5% vs 33,9) oraz wymiotów (29,7% vs 15,1). Powyższe zdarzenia pojawiały się częściej w grupie EncoBini, ale istotną różnicę wykazano tylko dla różnicy ryzyka wystąpienia wymiotów ( $p = 0,001$ ).

Zdarzeniami niepożądanymi raportowanymi istotnie częściej w grupie EncoBini w porównaniu do grupy VM były:

- Wymioty: 29,7% vs 15,1%RR = 1,97 (95% CI: 1,32; 2,96),  $p = 0,0010$ , NNH = 7 (95% CI: 5; 16),
- Zaparcia: 21,9% vs 6,5%RR = 3,39 (95% CI: 1,84; 6,23),  $p < 0,0001$ , NNH = 7 (95% CI: 5; 12),
- Ból brzucha: 16,7% vs 6,5%RR = 2,58 (95% CI: 1,37; 4,86),  $p = 0,0033$ , NNH = 10 (95% CI: 7; 26),
- Wzrost aktywności kinazy kreatynowej: 22,9% vs 2,2%RR = 10,66 (95% CI: 3,91; 29,07),  $p < 0,0001$ , NNH = 5 (95% CI: 4; 7),

- Zawroty głowy: 12,5% vs 2,7%RR = 4,65 (95% CI: 1,81; 11,93), p = 0,0014, NNH = 11 (95% CI: 7; 22),
- Nieostre widzenie: 15,6% vs 2,2%RR = 7,27 (95% CI: 2,61; 20,22), p = 0,0001, NNH = 8 (95% CI: 6; 13),
- Odwarstwienie siatkówki: 7,8% vs 0,5%RR = 14,53 (95% CI: 1,94; 108,90), p = 0,0092, NNH = 14 (95% CI: 9; 30),
- Obrzęk płamki: 5,7% vs 0,5%RR = 10,66 (95% CI: 1,39; 81,72), p = 0,0228, NNH = 20 (95% CI: 12; 58),
- Niedokrwistość: 15,1% vs 7,5%RR = 2,01 (95% CI: 1,10; 3,68), p = 0,0241, NNH = 14 (95% CI: 8; 80),
- Hiperglikemia: 4,7% vs 0,0%RR = 18,41 (95% CI: 1,08; 314,05), p = 0,0442, NNH = 22 (95% CI: 13; 65),
- Zmniejszona frakcja wyrzutowa: 5,7% vs 0,5%RR = 10,66 (95% CI: 1,39; 81,72), p = 0,0228, NNH = 20 (95% CI: 12; 58).

Natomiast istotnie rzadziej w grupie EncoBini w porównaniu do grupy VM występowały:

- Dysfagia: 1,0% vs 5,4%, RR = 0,19 (95% CI: 0,04; 0,87), p = 0,0325, NNT = 24 (95% CI: 13; 127),
- Gorączka: 18,2% vs 28,0%, RR = 0,65 (95% CI: 0,45; 0,95), p = 0,0266, NNT = 11 (95% CI: 6; 79),
- Ból stawów: 25,5% vs 44,6%, RR = 0,57 (95% CI: 0,43; 0,76), p = 0,0002, NNT = 6 (95% CI: 4; 11),
- Hiperkeratoza: 14,1% vs 29,0%, RR = 0,48 (95% CI: 0,32; 0,73), p = 0,0006, NNT = 7 (95% CI: 5; 15),
- Wysypka: 14,1% vs 29,0%, RR = 0,48 (95% CI: 0,32; 0,73), p = 0,0006, NNT = 7 (95% CI: 5; 15),
- Suchość skóry: 14,1% vs 22,6%, RR = 0,62 (95% CI: 0,40; 0,97), p = 0,0347, NNT = 12 (95% CI: 7; 133),
- Łysienie: 13,5% vs 36,6%, RR = 0,37 (95% CI: 0,25; 0,56), p < 0,0001, NNT = 5 (95% CI: 4; 7),
- Rogowiec skóry dłoni i podeszw: 8,9% vs 15,6%, RR = 0,57 (95% CI: 0,32; 1,00), p = 0,0491, NNT = 15 (95% CI: 8; 646),
- Rumień: 6,8% vs 16,7%, RR = 0,41 (95% CI: 0,22; 0,75), p = 0,0041, NNT = 11 (95% CI: 7; 29),
- Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa: 6,8% vs 14,0%, RR = 0,48 (95% CI: 0,26; 0,91), p = 0,0251, NNT = 14 (95% CI: 8; 93),

- Rogowacenie mieszkowe: 4,7% vs 23,1%, RR = 0,20 (95% CI: 0,10; 0,40),  $p < 0,0001$ , NNT = 6 (95% CI: 4; 9),
- Reakcja nadwrażliwości na światło: 4,2% vs 24,2%, RR = 0,17 (95% CI: 0,08; 0,36),  $p < 0,0001$ , NNT = 5 (95% CI: 4; 8),
- Rogowiak kolczystokomórkowy: 2,1% vs 11,3%, RR = 0,18 (95% CI: 0,06; 0,53),  $p = 0,0016$ , NNT = 11 (95% CI: 8; 24),
- Uogólniony świąd: 2,1% vs 10,2%, RR = 0,20 (95% CI: 0,07; 0,59),  $p = 0,0033$ , NNT = 13 (95% CI: 8; 30),
- Uogólniona wysypka: 2,1% vs 9,1%, RR = 0,23 (95% CI: 0,08; 0,66),  $p = 0,0068$ , NNT = 15 (95% CI: 9; 41),
- Wysypka plamisto-grudkowa: 1,6% vs 14,5%, RR = 0,11 (95% CI: 0,03; 0,35),  $p = 0,0002$ , NNT = 8 (95% CI: 6; 14),
- Poparzenie słoneczne: 0,0% vs 10,2%, RR = 0,02 (95% CI: 0,00; 0,41),  $p = 0,0097$ , NNT = 10 (95% CI: 7; 18),
- Zmniejszony apetyt: 8,3% vs 19,4%, RR = 0,43 (95% CI: 0,25; 0,75),  $p = 0,0028$ , NNT = 10 (95% CI: 6; 25),
- Zmniejszenie masy ciała: 3,1% vs 10,8%, RR = 0,29 (95% CI: 0,12; 0,71),  $p = 0,0065$ , NNT = 14 (95% CI: 8; 40),
- Hipokaliemia: 0,5% vs 4,3%, RR = 0,12 (95% CI: 0,02; 0,96),  $p = 0,0455$ , NNT = 27 (95% CI: 15; 145),
- Brodawczak: 6,3% vs 16,7%, RR = 0,38 (95% CI: 0,20; 0,71),  $p = 0,0025$ , NNT = 10 (95% CI: 6; 25),
- Rak płaskonabłonkowy: 0,5% vs 6,5%, RR = 0,08 (95% CI: 0,01; 0,61),  $p = 0,0151$ , NNT = 17 (95% CI: 11; 45)

### 14.1.2 Zdarzenia niepożądane w stopniu 3 i 4

W poniższej tabeli przedstawiono informacje o zdarzeniach niepożądanych o nasileniu 3 i 4 stopnia odnotowanych w trakcie badania *COLUMBUS*. Wyniki istotne statystycznie zaznaczono pogrubioną czcionką.



Tabela 151. Zdarzenia niepożądane o nasileniu 3 i 4 stopnia; EncoBini vs VM; badanie COLUMBUS (Dummer 2018, ██████████).

Kategoria	Zdarzenie niepożądane <sup>^</sup>	EncoBini		VM		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%*)	N	n (%*)		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość	192	8 (4,2)	186	4 (2,2)	1,94 (0,59; 6,33) p=0,2732	0,02 (-0,01; 0,06) p=0,2605
	Neutropenia	192	2 (1,0)	186	1 (0,5)	1,94 (0,18; 21,19) p=0,5879	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,5788
	Zmniejszenie liczby limfocytów	192	1 (0,5)	186	1 (0,5)	0,97 (0,06; 15,37) p=0,9820	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,9820
	Trombocytopenia	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p=0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,4794
	Zmniejszenie liczby płytek krwi	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p=0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,4794
	Limfopenia	192	0 (0,0)	186	3 (1,6)	0,14 (0,01; 2,66) p=0,1899	-0,02 (-0,04; 0,00) p=0,1268
	Leukocytoza	192	0 (0,0)	186	1 (0,5)	0,32 (0,01; 7,88) p=0,4880	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,4722
	Limfadenopatia	192	0 (0,0)	186	1 (0,5)	0,32 (0,01; 7,88) p=0,4880	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,4722
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka	192	7 (3,6)	186	0 (0,0)	14,53 (0,84; 252,68) p=0,0662	<b>0,04 (0,01; 0,06)</b> <b>p=0,0114</b>
	Zmęczenie	192	4 (2,1)	186	4 (2,2)	0,97 (0,25; 3,82) p=0,9638	0,00 (-0,03; 0,03) p=0,9638
	Astenia	192	3 (1,6)	186	8 (4,3)	0,36 (0,10; 1,35) p=0,1302	-0,03 (-0,06; 0,01) p=0,1147
	Ogólne pogorszenie stanu zdrowia	192	3 (1,6)	186	8 (4,3)	0,36 (0,10; 1,35) p=0,1302	-0,03 (-0,06; 0,01) p=0,1147
	Ból kończyn	192	2 (1,0)	186	2 (1,1)	0,97 (0,14; 6,81) p=0,9745	0,00 (-0,02; 0,02) p=0,9745
	Ból w klatce piersiowej pochodzenia nie-sercowego	192	2 (1,0)	186	1 (0,5)	1,94 (0,18; 21,19) p=0,5879	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,5788
	Zwiększenie masy ciała	192	2 (1,0)	186	0 (0,0)	4,84 (0,23; 100,24) p=0,3074	0,01 (-0,01; 0,03) p=0,2457
	Zgon	192	2 (1,0)	186	0 (0,0)	4,84 (0,23; 100,24) p=0,3074	0,01 (-0,01; 0,03) p=0,2457
	Przedawkowanie (z ang. <i>overdose</i> )	192	1 (0,5)	186	1 (0,5)	0,97 (0,06; 15,37) p=0,9820	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,9820
	Ból	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p=0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,4794
Wysoka gorączka	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p=0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,4794	

Kategoria	Zdarzenie niepożądane <sup>^</sup>	EncoBini		VM		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%*)	N	n (%*)		
Zaburzenia żołądka i jelit	Zespół niewydolności wielonarządowej	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p=0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,4794
	Zmniejszony apetyt	192	0 (0,0)	186	2 (1,1)	0,19 (0,01; 4,01) p=0,2884	-0,01 (-0,03; 0,01) p=0,2405
	Ogólne złe samopoczucie	192	0 (0,0)	186	1 (0,5)	0,32 (0,01; 7,88) p=0,4880	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,4722
	Obrzęki obwodowe	192	0 (0,0)	186	1 (0,5)	0,32 (0,01; 7,88) p=0,4880	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,4722
	Obrzęk twarzy	192	0 (0,0)	186	1 (0,5)	0,32 (0,01; 7,88) p=0,4880	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,4722
	Biegunka	192	5 (2,6)	186	4 (2,2)	1,21 (0,33; 4,44) p=0,7728	0,00 (-0,03; 0,04) p=0,7721
	Ból brzucha	192	5 (2,6)	186	1 (0,5)	4,84 (0,57; 41,07) p=0,1480	0,02 (0,00; 0,05) p=0,1032
	Nudności	192	3 (1,6)	186	3 (1,6)	0,97 (0,20; 4,74) p=0,9687	0,00 (-0,03; 0,02) p=0,9687
	Wymioty	192	3 (1,6)	186	2 (1,1)	1,45 (0,25; 8,60) p=0,6803	0,00 (-0,02; 0,03) p=0,6775
	Ból w górnej części brzucha	192	2 (1,0)	186	1 (0,5)	1,94 (0,18; 21,19) p=0,5879	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,5788
	Zapalenie żołądka i jelit	192	2 (1,0)	186	1 (0,5)	1,94 (0,18; 21,19) p=0,5879	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,5788
	Zapalenie uchyłków jelita	192	2 (1,0)	186	0 (0,0)	4,84 (0,23; 100,24) p=0,3074	0,01 (-0,01; 0,03) p=0,2457
	Zapalenie okrężnicy	192	2 (1,0)	186	0 (0,0)	4,84 (0,23; 100,24) p=0,3074	0,01 (-0,01; 0,03) p=0,2457
	Krwotok żołądkowo-jelitowy	192	1 (0,5)	186	1 (0,5)	0,97 (0,06; 15,37) p=0,9820	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,9820
	Podnierożność jelita	192	1 (0,5)	186	1 (0,5)	0,97 (0,06; 15,37) p=0,9820	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,9820
	Krwawienie z odbytu	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p=0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,4794
	Ból zęba	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p=0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,4794
	Zapalenie żołądka i jelit bakterią <i>Campylobacter</i>	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p=0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,4794
	Wrzód dwunastnicy	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p=0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,4794
	Zapalenie jelita	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p=0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,4794
Przepuklina pachwinowa	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p=0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,4794	

Kategoria	Zdarzenie niepożądane <sup>^</sup>	EncoBini		VM		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%*)	N	n (%*)		
	Zapalenie trzustki	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p=0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,4794
	Ostre zapalenie trzustki	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p=0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,4794
	Zaparcia	192	0 (0,0)	186	1 (0,5)	0,32 (0,01; 7,88) p=0,4880	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,4722
	Zapalenie żołądka	192	0 (0,0)	186	1 (0,5)	0,32 (0,01; 7,88) p=0,4880	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,4722
	Nietrzymanie stolca	192	0 (0,0)	186	1 (0,5)	0,32 (0,01; 7,88) p=0,4880	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,4722
	Wodobrzusze	192	0 (0,0)	186	1 (0,5)	0,32 (0,01; 7,88) p=0,4880	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,4722
	Przetoka w jelicie cienkim	192	0 (0,0)	186	1 (0,5)	0,32 (0,01; 7,88) p=0,4880	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,4722
	Niedrożność jelit ( <i>ileus</i> )	192	0 (0,0)	186	1 (0,5)	0,32 (0,01; 7,88) p=0,4880	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,4722
	Niedrożność jelita ( <i>intestinal obstruction</i> )	192	0 (0,0)	186	1 (0,5)	0,32 (0,01; 7,88) p=0,4880	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,4722
	Perforacja jelita grubego	192	0 (0,0)	186	1 (0,5)	0,32 (0,01; 7,88) p=0,4880	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,4722
	Obrzęk wargi	192	0 (0,0)	186	1 (0,5)	0,32 (0,01; 7,88) p=0,4880	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,4722
	Wzrost aktywności AST	192	4 (2,1)	186	3 (1,6)	1,29 (0,29; 5,69) p=0,7352	0,00 (-0,02; 0,03) p=0,7339
	Cholestaza	192	2 (1,0)	186	0 (0,0)	4,84 (0,23; 100,24) p=0,3074	0,01 (-0,01; 0,03) p=0,2457
	Zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy	192	18 (9,4)	186	6 (3,2)	<b>2,91 (1,18; 7,16)</b> <b>p=0,0204</b>	<b>0,06 (0,01; 0,11)</b> <b>NNH=17 (10; 77)</b> <b>p=0,0128</b>
	Wzrost aktywności ALT	192	10 (5,2)	186	3 (1,6)	3,23 (0,90; 11,55) p=0,0714	0,04 (0,00; 0,07) p=0,0520
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Wzrost aktywności enzymów wątrobowych	192	1 (0,5)	186	1 (0,5)	0,97 (0,06; 15,37) p=0,9820	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,9820
	Wzrost aktywności transaminaz	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p=0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,4794
	Niewydolność wątroby	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p=0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,4794
	Żółtaczka	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p=0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,4794
	Hepatotoksyczność	192	0 (0,0)	186	2 (1,1)	0,19 (0,01; 4,01) p=0,2884	-0,01 (-0,03; 0,01) p=0,2405
Zaburzenia układu oddechowego,	Wysięk opłucnowy	192	4 (2,1)	186	1 (0,5)	3,88 (0,44; 34,35) p=0,2237	0,02 (-0,01; 0,04) p=0,1834

Kategoria	Zdarzenie niepożądane <sup>^</sup>	EncoBini		VM		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	
		N	n (%*)	N	n (%*)			
klatki piersiowej i śródpiersia	Hiperglikemia	192	4 (2,1)	186	0 (0,0)	8,72 (0,47; 160,85) p=0,1453	0,02 (0,00; 0,04) p=0,0701	
	Hipofosfatemia	192	2 (1,0)	186	2 (1,1)	0,97 (0,14; 6,81) p=0,9745	0,00 (-0,02; 0,02) p=0,9745	
	Hiperkaliemia	192	2 (1,0)	186	0 (0,0)	4,84 (0,23; 100,24) p=0,3074	0,01 (-0,01; 0,03) p=0,2457	
	Hiperurykemia	192	1 (0,5)	186	1 (0,5)	0,97 (0,06; 15,37) p=0,9820	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,9820	
	Wzrost stężenia glukozy	192	1 (0,5)	186	1 (0,5)	0,97 (0,06; 15,37) p=0,9820	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,9820	
	Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Odwodnienie	192	1 (0,5)	186	1 (0,5)	0,97 (0,06; 15,37) p=0,9820	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,9820
		Hiponatremia	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p=0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,4794
		Hipoglikemia	192	0 (0,0)	186	2 (1,1)	0,19 (0,01; 4,01) p=0,2884	-0,01 (-0,03; 0,01) p=0,2405
		Hipokaliemia	192	0 (0,0)	186	1 (0,5)	0,32 (0,01; 7,88) p=0,4880	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,4722
		Zmniejszenie stężenia sodu	192	0 (0,0)	186	1 (0,5)	0,32 (0,01; 7,88) p=0,4880	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,4722
Hiperkalcemia		192	0 (0,0)	186	1 (0,5)	0,32 (0,01; 7,88) p=0,4880	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,4722	
Badania diagnostyczne		Wzrost aktywności amylazy	192	3 (1,6)	186	2 (1,1)	1,45 (0,25; 8,60) p=0,6803	0,00 (-0,02; 0,03) p=0,6775
	Wzrost aktywności lipazy	192	3 (1,6)	186	2 (1,1)	1,45 (0,25; 8,60) p=0,6803	0,00 (-0,02; 0,03) p=0,6775	
	Wzrost aktywności kinazy kreatynowej	192	13 (6,8)	186	0 (0,0)	<b>26,16 (1,57; 436,92)</b> <b>p=0,0231</b>	<b>0,07 (0,03; 0,10)</b> <b>NNH=15 (10; 33)</b> <b>p=0,0003</b>	
	Wzrost aktywności ALP	192	1 (0,5)	186	2 (1,1)	0,48 (0,04; 5,30) p=0,5525	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,5456	
	Wzrost stężenia kwasu moczowego we krwi	192	1 (0,5)	186	2 (1,1)	0,48 (0,04; 5,30) p=0,5525	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,5456	
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	192	3 (1,6)	186	1 (0,5)	2,91 (0,31; 27,69) p=0,3536	0,01 (-0,01; 0,03) p=0,3260	
	P mózgowy	192	3 (1,6)	186	1 (0,5)	2,91 (0,31; 27,69) p=0,3536	0,01 (-0,01; 0,03) p=0,3260	
	Zawroty głowy	192	3 (1,6)	186	0 (0,0)	6,78 (0,35; 130,41) p=0,2044	0,02 (0,00; 0,04) p=0,1300	
	Zaburzenia	192	2 (1,0)	186	0 (0,0)	4,84 (0,23; 100,24)	0,01 (-0,01; 0,03)	

Kategoria	Zdarzenie niepożądane <sup>^</sup>	EncoBini		VM		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%*)	N	n (%*)		
	równowagi					p=0,3074	p=0,2457
	Niedowład połowiczny	192	1 (0,5)	186	2 (1,1)	0,48 (0,04; 5,30) p=0,5525	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,5456
	Parestezja	192	1 (0,5)	186	1 (0,5)	0,97 (0,06; 15,37) p=0,9820	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,9820
	Obrzęk mózgu	192	1 (0,5)	186	1 (0,5)	0,97 (0,06; 15,37) p=0,9820	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,9820
	Padaczka	192	1 (0,5)	186	1 (0,5)	0,97 (0,06; 15,37) p=0,9820	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,9820
	Czuciowa neuropatia obwodowa	192	1 (0,5)	186	1 (0,5)	0,97 (0,06; 15,37) p=0,9820	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,9820
	Senność	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p=0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,4794
	Dyzartria (zaburzenia mowy)	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p=0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,4794
	Paraliż twarzy	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p=0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,4794
	Zespół cieśni nadgarstka	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p=0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,4794
	Zespół szyjno-barkowy	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p=0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,4794
	Śpiączka	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p=0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,4794
	Zapalenie mózgu	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p=0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,4794
	Wewnątrzczaszkowy krwotok z guza	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p=0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,4794
	Kompresja rdzenia kręgowego	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p=0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,4794
	Omdlenie	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p=0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,4794
	Neuralgia międzyżebrowa	192	0 (0,0)	186	1 (0,5)	0,32 (0,01; 7,88) p=0,4880	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,4722
	Wzrost ciśnienia wewnątrzczaszkowego	192	0 (0,0)	186	1 (0,5)	0,32 (0,01; 7,88) p=0,4880	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,4722
	Schorzenia układu nerwowego	192	0 (0,0)	186	1 (0,5)	0,32 (0,01; 7,88) p=0,4880	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,4722
	Niedowład kończyn dolnych	192	0 (0,0)	186	1 (0,5)	0,32 (0,01; 7,88) p=0,4880	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,4722
	Polineuropatia	192	0 (0,0)	186	1 (0,5)	0,32 (0,01; 7,88) p=0,4880	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,4722

Kategoria	Zdarzenie niepożądane <sup>^</sup>	EncoBini		VM		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%*)	N	n (%*)		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Drgawki	192	0 (0,0)	186	1 (0,5)	0,32 (0,01; 7,88) p=0,4880	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,4722
	Zapalenie płuc	192	3 (1,6)	186	0 (0,0)	6,78 (0,35; 130,41) p=0,2044	0,02 (0,00; 0,04) p=0,1300
	Zator tętnicy płucnej	192	2 (1,0)	186	1 (0,5)	1,94 (0,18; 21,19) p=0,5879	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,5788
	Duszność	192	1 (0,5)	186	3 (1,6)	0,32 (0,03; 3,08) p=0,3257	-0,01 (-0,03; 0,01) p=0,3028
	Kaszel	192	1 (0,5)	186	1 (0,5)	0,97 (0,06; 15,37) p=0,9820	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,9820
	Przeziębienie ( <i>feeling cold</i> )	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p=0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,4794
	Przesunięcie śródpiersia ( <i>mediastnal shift</i> )	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p=0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,4794
	Krwawienie z nosa	192	0 (0,0)	186	1 (0,5)	0,32 (0,01; 7,88) p=0,4880	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,4722
	Nacieki płuc	192	0 (0,0)	186	1 (0,5)	0,32 (0,01; 7,88) p=0,4880	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,4722
	Zapalenie opłucnej	192	0 (0,0)	186	1 (0,5)	0,32 (0,01; 7,88) p=0,4880	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,4722
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Nadciśnienie płucne	192	0 (0,0)	186	1 (0,5)	0,32 (0,01; 7,88) p=0,4880	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,4722
	Wysypka	192	2 (1,0)	186	6 (3,2)	0,32 (0,07; 1,58) p=0,1629	-0,02 (-0,05; 0,01) p=0,1422
	Reakcja nadwrażliwości na światło	192	1 (0,5)	186	2 (1,1)	0,48 (0,04; 5,30) p=0,5525	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,5456
	Hiperkeratoza	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p=0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,4794
	Świąd	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p=0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,4794
	Nadmierne pocenie	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p=0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,4794
	Uogólniona wysypka	192	0 (0,0)	186	8 (4,3)	<b>0,06 (0,00; 0,98)</b> <b>p=0,0484</b>	<b>-0,04 (-0,07; -0,01)</b> <b>NNT=24 (14; 82)</b> <b>p=0,0060</b>
	Wysypka plamista-grudkowa	192	0 (0,0)	186	8 (4,3)	<b>0,06 (0,00; 0,98)</b> <b>p=0,0484</b>	<b>-0,04 (-0,07; -0,01)</b> <b>NNT=24 (14; 82)</b> <b>p=0,0060</b>
	Rogowiak kolczystokomórkowy	192	0 (0,0)	186	6 (3,2)	0,07 (0,00; 1,31) p=0,0761	<b>-0,03 (-0,06; -0,01)</b> <b>p=0,0202</b>
	Rogowiec skóry dłoni i podeszw	192	0 (0,0)	186	2 (1,1)	0,19 (0,01; 4,01) p=0,2884	-0,01 (-0,03; 0,01) p=0,2405
Erytrodyzestezja	192	0 (0,0)	186	2 (1,1)	0,19 (0,01; 4,01)	-0,01 (-0,03; 0,01)	

Kategoria	Zdarzenie niepożądane <sup>^</sup>	EncoBini		VM		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%*)	N	n (%*)		
	dłoniowo-podeszwowa					p=0,2884	p=0,2405
	Wysypka rumieniowata	192	0 (0,0)	186	2 (1,1)	0,19 (0,01; 4,01) p=0,2884	-0,01 (-0,03; 0,01) p=0,2405
	Wysypka grudkowa	192	0 (0,0)	186	2 (1,1)	0,19 (0,01; 4,01) p=0,2884	-0,01 (-0,03; 0,01) p=0,2405
	Uogólniony świąd	192	0 (0,0)	186	2 (1,1)	0,19 (0,01; 4,01) p=0,2884	-0,01 (-0,03; 0,01) p=0,2405
	Pęcherzowe zapalenie skóry	192	0 (0,0)	186	2 (1,1)	0,19 (0,01; 4,01) p=0,2884	-0,01 (-0,03; 0,01) p=0,2405
	Rumień guzowaty	192	0 (0,0)	186	1 (0,5)	0,32 (0,01; 7,88) p=0,4880	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,4722
	Toczeń rumieniowaty skórny	192	0 (0,0)	186	1 (0,5)	0,32 (0,01; 7,88) p=0,4880	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,4722
	Wysypka polekowa	192	0 (0,0)	186	1 (0,5)	0,32 (0,01; 7,88) p=0,4880	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,4722
	Rumień	192	0 (0,0)	186	1 (0,5)	0,32 (0,01; 7,88) p=0,4880	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,4722
	Rumień wielopostaciowy	192	0 (0,0)	186	1 (0,5)	0,32 (0,01; 7,88) p=0,4880	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,4722
	Poparzenie słoneczne	192	0 (0,0)	186	1 (0,5)	0,32 (0,01; 7,88) p=0,4880	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,4722
	Toksyczne wykwity skórne	192	0 (0,0)	186	1 (0,5)	0,32 (0,01; 7,88) p=0,4880	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,4722
	Wzrost stężenia kreatyniny	192	2 (1,0)	186	1 (0,5)	1,94 (0,18; 21,19) p=0,5879	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,5788
	Ostre uszkodzenie nerek	192	2 (1,0)	186	1 (0,5)	1,94 (0,18; 21,19) p=0,5879	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,5788
	Niewydolność nerek	192	2 (1,0)	186	1 (0,5)	1,94 (0,18; 21,19) p=0,5879	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,5788
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Uszkodzenie nerek	192	1 (0,5)	186	1 (0,5)	0,97 (0,06; 15,37) p=0,9820	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,9820
	Odmiedniczkowe zapalenie nerek	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p=0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,4794
	Nietrzymanie moczu	192	0 (0,0)	186	1 (0,5)	0,32 (0,01; 7,88) p=0,4880	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,4722
	Białkomocz	192	0 (0,0)	186	1 (0,5)	0,32 (0,01; 7,88) p=0,4880	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,4722
	Niedrożność moczowodu	192	0 (0,0)	186	1 (0,5)	0,32 (0,01; 7,88) p=0,4880	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,4722
Zaburzenia serca	Zmniejszona frakcja wyrzutowa	192	2 (1,0)	186	0 (0,0)	4,84 (0,23; 100,24) p=0,3074	0,01 (-0,01; 0,03) p=0,2457

Kategoria	Zdarzenie niepożądane <sup>^</sup>	EncoBini		VM		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%*)	N	n (%*)		
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Niewydolność serca	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p=0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,4794
	Zawał serca	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p=0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,4794
	Migotanie przedsionków	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p=0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,4794
	Tachykardia	192	0 (0,0)	186	1 (0,5)	0,32 (0,01; 7,88) p=0,4880	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,4722
	Ostry zespół wieńcowy	192	0 (0,0)	186	1 (0,5)	0,32 (0,01; 7,88) p=0,4880	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,4722
	Ostry zawał serca	192	0 (0,0)	186	1 (0,5)	0,32 (0,01; 7,88) p=0,4880	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,4722
	Bradykardia	192	0 (0,0)	186	1 (0,5)	0,32 (0,01; 7,88) p=0,4880	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,4722
	Wysięk osierdziowy	192	0 (0,0)	186	1 (0,5)	0,32 (0,01; 7,88) p=0,4880	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,4722
	Zakażenie dróg moczowych	192	2 (1,0)	186	0 (0,0)	4,84 (0,23; 100,24) p=0,3074	0,01 (-0,01; 0,03) p=0,2457
	Róża	192	2 (1,0)	186	0 (0,0)	4,84 (0,23; 100,24) p=0,3074	0,01 (-0,01; 0,03) p=0,2457
	Zakażenie ( <i>infection</i> )	192	1 (0,5)	186	1 (0,5)	0,97 (0,06; 15,37) p=0,9820	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,9820
	Urosepsa	192	1 (0,5)	186	1 (0,5)	0,97 (0,06; 15,37) p=0,9820	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,9820
	Grypa	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p=0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,4794
	Paciorkowcowe zapalenie tkanki łącznej	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p=0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,4794
	Zapalenie ( <i>inflammation</i> )	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p=0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,4794
	Zakażenie płuc ( <i>lung infection</i> )	192	0 (0,0)	186	2 (1,1)	0,19 (0,01; 4,01) p=0,2884	-0,01 (-0,03; 0,01) p=0,2405
	Zakażona seroma ( <i>infected seroma</i> )	192	0 (0,0)	186	1 (0,5)	0,32 (0,01; 7,88) p=0,4880	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,4722
	Posocznica jelitowa	192	0 (0,0)	186	1 (0,5)	0,32 (0,01; 7,88) p=0,4880	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,4722
	Zakażenie ust/wargi	192	0 (0,0)	186	1 (0,5)	0,32 (0,01; 7,88) p=0,4880	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,4722
Zakażenia gronkowcowe	192	0 (0,0)	186	1 (0,5)	0,32 (0,01; 7,88) p=0,4880	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,4722	
Zaburzenia oka	Nieostre widzenie	192	2 (1,0)	186	0 (0,0)	4,84 (0,23; 100,24) p=0,3074	0,01 (-0,01; 0,03) p=0,2457



Kategoria	Zdarzenie niepożądane <sup>^</sup>	EncoBini		VM		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%*)	N	n (%*)		
	Odwarstwienie siatkówki	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p=0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,4794
	Obrzęk płamki	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p=0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,4794
	Zapalenie tęczówki	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p=0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,4794
	Zapalenie naczyń i siatkówki	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p=0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,4794
	Zaćma	192	0 (0,0)	186	1 (0,5)	0,32 (0,01; 7,88) p=0,4880	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,4722
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie tętnicze	192	11 (5,7)	186	6 (3,2)	1,78 (0,67; 4,70) p=0,2478	0,03 (-0,02; 0,07) p=0,2375
	Zator	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p=0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,4794
	Zapalenie naczyń krwionośnych skóry	192	0 (0,0)	186	1 (0,5)	0,32 (0,01; 7,88) p=0,4880	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,4722
	Zapalenie tkanki łącznej	192	2 (1,0)	186	0 (0,0)	4,84 (0,23; 100,24) p=0,3074	0,01 (-0,01; 0,03) p=0,2457
	Ból pleców	192	1 (0,5)	186	3 (1,6)	0,32 (0,03; 3,08) p=0,3257	-0,01 (-0,03; 0,01) p=0,3028
	Ból stawów	192	1 (0,5)	186	11 (5,9)	<b>0,09 (0,01; 0,68)</b> <b>p=0,0194</b>	<b>-0,05 (-0,09; -0,02)</b> <b>NNT=19 (12; 54)</b> <b>p=0,0028</b>
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból kręgosłupa	192	1 (0,5)	186	1 (0,5)	0,97 (0,06; 15,37) p=0,9820	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,9820
	Schorzenia krążka międzykręgowego	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p=0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,4794
	Rabdomioliza	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p=0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,4794
	Ból mięśniowo-szkieletowy	192	0 (0,0)	186	2 (1,1)	0,19 (0,01; 4,01) p=0,2884	-0,01 (-0,03; 0,01) p=0,2405
	Ból mięśni	192	0 (0,0)	186	1 (0,5)	0,32 (0,01; 7,88) p=0,4880	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,4722
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Przerzuty do OUN	192	1 (0,5)	186	2 (1,1)	0,48 (0,04; 5,30) p=0,5525	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,5456
	Przerzuty do kości	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p=0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,4794
	Przerzuty do opon mózgowych	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p=0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,4794
	Gruzołakorak odbytnicy	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p=0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,4794
	Rak płaskonabłonkowy	192	0 (0,0)	186	8 (4,3)	0,06 (0,00; 0,98) p=0,0484	-0,04 (-0,07; -0,01) NNH=24 (14; 82)

Kategoria	Zdarzenie niepożądane <sup>^</sup>	EncoBini		VM		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%*)	N	n (%*)		
							p=0,0060
	Przerzutowy czerniak	192	0 (0,0)	186	3 (1,6)	0,14 (0,01; 2,66) p=0,1899	-0,02 (-0,04; 0,00) p=0,1268
	Czerniak (nowa zmiana)	192	0 (0,0)	186	2 (1,1)	0,19 (0,01; 4,01) p=0,2884	-0,01 (-0,03; 0,01) p=0,2405
	Rak podstawnokomórkowy	192	0 (0,0)	186	1 (0,5)	0,32 (0,01; 7,88) p=0,4880	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,4722
	Choroba Bowena	192	0 (0,0)	186	1 (0,5)	0,32 (0,01; 7,88) p=0,4880	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,4722
	Guzowaty włókniakomięsak skóry	192	0 (0,0)	186	1 (0,5)	0,32 (0,01; 7,88) p=0,4880	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,4722
	Rak płaskonabłonkowy wargi	192	0 (0,0)	186	1 (0,5)	0,32 (0,01; 7,88) p=0,4880	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,4722
	Czerniak <i>in situ</i>	192	0 (0,0)	186	1 (0,5)	0,32 (0,01; 7,88) p=0,4880	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,4722
	Przerzuty do nadnerczy	192	0 (0,0)	186	1 (0,5)	0,32 (0,01; 7,88) p=0,4880	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,4722
	Przerzuty	192	0 (0,0)	186	1 (0,5)	0,32 (0,01; 7,88) p=0,4880	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,4722
	Nowotwór	192	0 (0,0)	186	1 (0,5)	0,32 (0,01; 7,88) p=0,4880	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,4722
	Rak przejściowokomórkowy	192	0 (0,0)	186	1 (0,5)	0,32 (0,01; 7,88) p=0,4880	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,4722
Zaburzenia ucha i błędnika	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p=0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,4794
	Samobójstwo	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p=0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,4794
Zaburzenia psychiczne	Depresja ze skłonnościami samobójczymi	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p=0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,4794
	Zaburzenia poznawcze	192	0 (0,0)	186	1 (0,5)	0,32 (0,01; 7,88) p=0,4880	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,4722
	Zmiana stanu psychicznego	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p=0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,4794
Złamania, urazy i powikłania zabiegów	Złamanie kości udowej	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p=0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,4794
	Bóle związane ze złamaniem kości	192	1 (0,5)	186	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,90) p=0,5127	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,4794
	Złamanie z przemieszczeniem	192	0 (0,0)	186	1 (0,5)	0,32 (0,01; 7,88) p=0,4880	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,4722
	Martwica popromienna	192	0 (0,0)	186	1 (0,5)	0,32 (0,01; 7,88) p=0,4880	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,4722

Kategoria	Zdarzenie niepożądane <sup>^</sup>	EncoBini		VM		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%*)	N	n (%*)		
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość	192	0 (0,0)	186	1 (0,5)	0,32 (0,01; 7,88) p=0,4880	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,4722
	Alergiczne zapalenie skóry	192	0 (0,0)	186	1 (0,5)	0,32 (0,01; 7,88) p=0,4880	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,4722
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Ból piersi	192	0 (0,0)	186	1 (0,5)	0,32 (0,01; 7,88) p=0,4880	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,4722

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;  
<sup>^</sup> dane pochodzą z suplementu do publikacji *Dummer 2018*;  
 ALT aminotransferaza alaninowa (z ang. *alanine aminotransferase*);  
 ALP fosfataza zasadowa (z ang. *alkaline phosphatase*);  
 OUN Ośrodkowy Układ Nerwowy;

Analizując zdarzenia niepożądane o nasileniu 3 lub 4 stopnia w większości przypadków nie obserwowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami. Istotne różnice wskazujące na mniejsze ryzyko wystąpienia podczas stosowania EncoBini w porównaniu z wemurafenibem odnotowano dla bólu stawów, 0,5% vs 5,9%, RR = 0,09 (95% CI: 0,01; 0,68), p = 0,0194, NNT = 19 (95% CI: 12; 54), uogólnionej wysypki, 0% vs 4,3%, RR = 0,06 (95% CI: 0,00; 0,98), p = 0,0484, NNT = 24 (95% CI: 14; 82), oraz wysypki plamisto-grudkowej: 0% vs 4,3%, RR = 0,06 (95% CI: 0,00; 0,98), p = 0,0484, NNT = 24 (95% CI: 14; 82). Natomiast istotnie częściej w grupie ocenianej interwencji w porównaniu do grupy otrzymującej wemurafenib odnotowano zwiększoną aktywność gamma-glutamylotransferazy, 9,4% vs 3,2%, RR = 2,91 (95% CI: 1,18; 7,16), p = 0,0204, NNH = 17 (95% CI: 10; 77), oraz wzrost aktywności kinazy kreatynowej: 6,8% vs 0%, RR = 26,16 (95% CI: 1,57; 436,92), p = 0,0231, NNH = 15 (95% CI: 10; 33).

### 14.1.3 Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAEs)

W badaniu *COLUMBUS* oceniano również związek występujących AEs ze stosowanym leczeniem. W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące zdarzeń niepożądanych związanych z terapią inhibitorami BRAF i MEK – TRAEs (z ang. *treatment related adverse events*). Data odcięcia danych: 19.05.2016 r.

Tabela 152. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem; EncoBini vs VM; badanie *COLUMBUS* (*Dummer 2018*, [redacted]).

Kategoria	EncoBini, N=192	VM, N=186	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
AEs bez względu na nasilenie, n (%)*				
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Kategoria	EncoBini, N=192	VM, N=186	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Wysypka <sup>1</sup>	43 (22,4)	99 (53,2)	0,42 (0,31; 0,57) p<0,0001	-0,31 (-0,40; -0,22) NNT=4 (3; 5) p<0,0001
Gorączka <sup>2</sup>	35 (18,2)	55 (29,6)	0,62 (0,42; 0,89) p=0,0110	-0,11 (-0,20; -0,03) NNT=9 (6; 36) p=0,0092
Retinopatia surowicza <sup>3</sup>	38 (19,8)	3 (1,6)	12,27 (3,85; 39,06) p<0,0001	0,18 (0,12; 0,24) NNH=6 (5; 9) p<0,0001
Wzrost aktywności transaminaz wątrobowych <sup>4</sup>	26 (13,5)	19 (10,2)	1,33 (0,76; 2,31) p=0,3204	0,03 (-0,03; 0,10) p=0,3165
Niewydolność lewej komory <sup>5</sup>	15 (7,8)	1 (0,5)	14,53 (1,94; 108,90) p=0,0092	0,07 (0,03; 0,11) NNH=14 (9; 30) p=0,0003
Brodawczak skóry <sup>6</sup>	14 (7,3)	36 (19,4)	0,38 (0,21; 0,68) p=0,0010	-0,12 (-0,19; -0,05) NNT=9 (6; 19) p=0,0005
Nadwrażliwość na światło <sup>7</sup>	9 (4,7)	56 (30,1)	0,16 (0,08; 0,31) p<0,0001	-0,25 (-0,33; -0,18) NNT=4 (4; 6) p<0,0001
Trądzikowe reakcje na leki (dermatitis acneiform) <sup>8</sup>	6 (3,1)	12 (6,5)	0,48 (0,19; 1,26) p=0,1385	-0,03 (-0,08; 0,01) p=0,1298
Rak płaskonabłonkowy skóry <sup>9</sup>	5 (2,6)	32 (17,2)	0,15 (0,06; 0,38) p<0,0001	-0,15 (-0,20; -0,09) NNT=7 (5; 12) p<0,0001
Rak podstawnokomórkowy skóry	3 (1,6)	3 (1,6)	0,97 (0,20; 4,74) p=0,9687	0,00 (-0,03; 0,02) p=0,9687
Wzrost stężenia bilirubiny	2 (1,0)	14 (7,5)	0,14 (0,03; 0,60) p=0,0083	-0,06 (-0,11; -0,02) NNT=16 (10; 42) p=0,0017
AEs w stopniu 3 lub 4, n (%)*				
Wysypka <sup>1</sup>	2 (1,0)	25 (13,4)	0,08 (0,02; 0,32) p=0,0004	-0,12 (-0,18; -0,07) NNT=9 (6; 14) p<0,0001
Gorączka <sup>2</sup>	8 (4,2)	0 (0,0)	16,47 (0,96; 283,35) p=0,0536	0,04 (0,01; 0,07) p=0,0063
Retinopatia surowicza <sup>3</sup>	5 (2,6)	0 (0,0)	10,66 (0,59; 191,40) p=0,1083	0,03 (0,00; 0,05) p=0,0381
Wzrost aktywności	13 (6,8)	3 (1,6)	4,20 (1,22; 14,49)	0,05 (0,01; 0,09)

Kategoria	EncoBini, N=192	VM, N=186	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
transaminaz wątrobowych <sup>4</sup>			<b>p=0,0233</b>	<b>NNH=20 (11; 86) p=0,0113</b>
Niewydolność lewej komory <sup>5</sup>	3 (1,6)	0 (0,0)	6,78 (0,35; 130,41) p=0,2044	0,02 (0,00; 0,04) p=0,1300
Brodawczak skóry <sup>6</sup>	0 (0,0)	0 (0,0)	0,97 (0,02; 48,58) p=0,9874	0,00 (-0,01; 0,01) p=1,0000
Nadwrażliwość na światło <sup>7</sup>	1 (0,5)	2 (1,1)	0,48 (0,04; 5,30) p=0,5525	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,5456
Trądzikowe reakcje na leki ( <i>dermatitis acneiform</i> ) <sup>8</sup>	0 (0,0)	0 (0,0)	0,97 (0,02; 48,58) p=0,9874	0,00 (-0,01; 0,01) p=1,0000
Rak płaskonabłonkowy skóry <sup>9</sup>	0 (0,0)	13 (7,0)	<b>0,04 (0,00; 0,60) p=0,0205</b>	<b>-0,07 (-0,11; -0,03) NNT=15 (10; 32) p=0,0003</b>
Rak podstawnokomórkowy skóry	0 (0,0)	1 (0,5)	0,32 (0,01; 7,88) p=0,4880	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,4722
Wzrost stężenia bilirubiny	0 (0,0)	0 (0,0)	0,97 (0,02; 48,58) p=0,9874	0,00 (-0,01; 0,01) p=1,0000

<sup>^</sup> w tabeli przedstawiono tylko zdarzenia niepożądane, które wystąpiły przynajmniej u jednego chorego;

<sup>1</sup> uwzględnia: wysypkę, wysypkę uogólnioną, rumieniowatą, grudkowo-plamistą, pęcherzykową, grudkową, plamistą, swędzącą, pęcherzową, złuszczącą;

<sup>2</sup> uwzględnia: gorączkę, podwyższoną temperaturę ciała, bardzo wysoką gorączkę (z ang. *hyperpyrexia*) oraz hipertermię;

<sup>3</sup> uwzględnia: odwarstwienie siatkówki, zapalenie naczyńki i siatkówki oka, chorioretinopatię, uwzględnia: torbielowaty obrzęk siatkówki, odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki, odwarstwienie siatkówki żółtej, obrzęk siatkówki żółtej, zniekształcenie obrazu (z ang. *metamorphopsia*), zaburzenia siatkówki, wysięk w siatkówce, obrzęk siatkówki, zwyrodnienie barwnikowe siatkówki, retinopatia, płyn podsiatkówkowy;

<sup>4</sup> uwzględnia: wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej, aminotransferazy asparaginianowej, transaminaz, enzymów wątrobowych; uwzględnia: zmniejszenie frakcji wyrzutowej, niewydolność serca, niewydolność lewej komory;

<sup>5</sup> uwzględnia: brodawczak skóry, blepharal papilloma oraz brodawczak;

<sup>7</sup> uwzględnia: reakcję nadwrażliwości na światło oraz słoneczne zapalenie skóry;

<sup>8</sup> uwzględnia: trądzikową reakcję na leki, trądzik i trądzik krostkowy;

<sup>9</sup> uwzględnia: rogowiak kolczystokomórkowy, rak płaskonabłonkowy wargi, rak płaskonabłonkowy, rak płaskonabłonkowy skóry.

Większość zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TRAEs) występowała rzadziej w grupie otrzymującej terapię skojarzoną enkorafenibem z binimetynibem w porównaniu do monoterapii wemurafenibem. Ogółem przynajmniej jedno TRAE odnotowano u 88,0% chorych z grupy EncoBini i 96,8% chorych z grupy VM. Oszacowane ryzyko względne wystąpienia takich zdarzeń w grupie EncoBini w porównaniu do VM wyniosło 0,91 (95% CI: 0,86; 0,96) i było istotne statystycznie,  $p = 0,0015$ . Lecząc 12 chorych terapią z grupy EncoBini zamiast VM można uniknąć jednego przypadku TRAEs, NNT = 12 (95% CI: 8; 29). Również ciężkie TRAEs raportowano z mniejszą częstością w grupie EncoBini (10,9% vs 13,4%), ale różnica wobec wemurafenibu nie była istotna statystycznie. Najczęściej raportowano wysypkę, 22,4% vs 53,2% (EncoBini vs VM), RR = 0,42 (95% CI: 0,31; 0,57),  $p < 0,0001$ . Współczynnik NNT dla tego porównania wyniósł 4 (95% CI: 3; 5), co oznacza że lecząc 4 chorych terapią z grupy EncoBini zamiast VM można uniknąć jednego więcej przypadku wysypki. Ryzyko wystąpienia

gorączki było zmiennie mniejsze w grupie ocenianej interwencji w porównaniu z kontrolną: 18,2% vs 29,6%, RR = 0,62 (95% CI: 0,42; 0,89), p = 0,0110, NNT = 9 (95% CI: 6; 36).

Przeciwnie, istotnie częściej u chorych z grupy EncoBini w porównaniu do VM występowała retinopatia surowicza i niewydolność lewej komory. Retinopatię surowiczną stwierdzono u 19,8% chorych otrzymujących EncoBini w porównaniu do 1,6% pacjentów otrzymujących VM, RR = 12,27 (95% CI: 3,85; 39,06), p < 0,0001, NNH = 6 (95% CI: 5; 9). Niewydolność lewej komory odnotowano u 7,8% pacjentów w grupie EncoBini i 0,5% w grupie VM, RR = 14,53 (95% CI: 1,94; 108,90), p = 0,0092, NNH = 14 (95% CI: 9; 30).

Pozostałe TRAEs występowały rzadziej w grupie EncoBini w porównaniu z VM, a istotne statystycznie różnice częstości odnotowano dla brodawczaka skóry (7,3% vs 19,4%), nadwrażliwości na światło (4,70% vs 30,1%), raka płaskonabłonkowego skóry (2,6% vs 17,2) i wzrostu stężenia bilirubiny (1,0% vs 7,5%).

Wśród zdarzeń niepożądanych 3 i 4 stopnia ciężkości najczęściej stwierdzano wysypkę, była istotnie rzadsza w grupie EncoBini w porównaniu z VM: 1% vs 13,4%, RR = 0,08 (95% CI: 0,02; 0,32), p = 0,0004, NNT = 9 (95% CI: 6; 14). Ponadto, nie odnotowano żadnego przypadku raka płaskonabłonkowego skóry w grupie EncoBini w porównaniu z 7% osób z grupy VM – różnica istotna statystycznie pomiędzy analizowanymi grupami, RR = 0,04 (95% CI: 0,00; 0,60), p = 0,0004, NNT = 15 (95% CI: 10; 32). Natomiast wzrost aktywności transaminaz wątrobowych stwierdzono zmiennie częściej u chorych z grupy EncoBini (6,8) niż w grupie VM (16), RR = 4,20 (95% CI: 1,22; 14,49), p = 0,0233, NNH = 20 (95% CI: 11; 86).

## 14.2 Opis skal wykorzystanych w raporcie

### 14.2.1 Narzędzie „risk of bias”

Narzędzie „*risk of bias*” Cochrane Collaboration służy do oceny błędu systematycznego (*bias*) związanego z uchybieniami protokołu badania klinicznego z randomizacją i jest wykonywana według 7 pytań odnoszących się do ryzyka wystąpienia błędu systematycznego związanego z: doborem próby (*selection bias*) (2 pytania), znajomością stosowanej interwencji (*performance bias*) (1 pytanie), oceną punktów końcowych (*detection bias*) (1 pytanie), utratą pacjentów (*attrition bias*) (1 pytanie), selektywnym raportowaniem wyników (*reporting bias*) (1 pytanie) i innymi czynnikami (*other bias*) (1 pytanie). Każdemu z pytań przyporządkowana zostaje kategoria niskiego (*low risk*) lub wysokiego ryzyka (*high risk*),

lub braku możliwości oceny ryzyka błędu systematycznego (*unclear risk*), wraz z uzasadnieniem oceny (Higgins 2017).

Tabela 153. Ocena badań eksperymentalnych według narzędzia *Risk of Bias Cochrane Collaboration*.

Pytanie	TAK (Low risk)	NIE (High risk)	NIEJASNE (Unclear risk)	Uzasadnienie
<b>Błąd systematyczny doboru próby (selection bias)</b>				
Czy zastosowano odpowiednią metodę randomizacji?				
Czy metoda randomizacji została odpowiednio ukryta?				
<b>Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (performance bias)</b>				
Czy zastosowano odpowiednią metodę zaślepienia pacjentów i personelu medycznego? <sup>^</sup>				
<b>Błąd systematyczny oceny punktów końcowych (detection bias)</b>				
Czy zastosowano odpowiednią metodę zaślepienia osób zbierających i oceniających dane? <sup>^</sup>				
<b>Błąd systematyczny z utraty (attrition bias)</b>				
Czy stwierdzono brak wpływu utraty chorych na szacowany efekt interwencji? <sup>^</sup>				
<b>Błąd systematyczny selektywnego raportowania (reporting bias)</b>				
Czy opis wyników był zgodny z założeniami protokołu badania?				
<b>Błąd systematyczny związany z innymi czynnikami (other bias)</b>				
Czy stwierdzono brak innych źródeł błędów systematycznych?				

<sup>^</sup> ocenę należy wykonać dla każdego głównego punktu końcowego lub grupy punktów końcowych.

### 14.2.2 Skala Jadad

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

Tabela 154. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.

## Pytania 1-3 (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)

1. Czy badanie opisano jako randomizowane?
2. Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?
3. Czy zamieszczono opis wykluczeń z badania?^

## Dodatkowe punkty można przyznać, gdy:

- Dodatkowe punkty można przyznać, gdy:
- W publikacji opisano sposób zaślepienia i jest on prawidłowy.

## Punkty można odjąć gdy:

- Opisano sposób randomizacji, lecz jest on nieprawidłowy.
- Opisano sposób zaślepienia, lecz jest on nieprawidłowy.

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

### 14.2.3 Skala NICE

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

Tabela 155. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE.

## Pytania (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów).

1. Czy badanie było wielośrodkowe?
2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?
5. Czy badanie było prospektywne?
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?
8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?

### 14.2.4 FACT-M Melanoma Subscale

Kwestionariusz *Functional Assessment of Cancer Therapy-Melanoma* (FACT-M) zawiera pozycje oryginalnego kwestionariusza FACT-G (z ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy-General*). Na skalę FACT-G składają się elementy: oceniające aspekty fizyczne (PWB, z ang. *physical well-being*), emocjonalne (EWB, z ang. *emotional well-being*) oraz funkcjonalne (FWB, z ang. *functional well-being*). Dodatkowo, w ramach podskali FACT-M ocenia się 16 pozycji specyficznych dla czerniaka (MS, z ang. *mela-*



*noma subscale*) oraz 8 pozycji typowych dla zabiegów chirurgicznych w czerniaku (MSS, z ang. *melanoma surgery subscale*). W zakresie podskali FACT-M ocenia się 3 domeny jakości życia: 20 pozycji związanych z samopoczuciem fizycznym, 3 pozycje odnoszące się do samopoczucia emocjonalnego i 1 pozycję odnoszącą się do dobrobytu społecznego (Cormier 2008, Askew 2009). Podskale te bywają określane jako skojarzona skala czerniaka (MCS, z ang. *melanoma combined subscale*). Każda z pozycji oceniana jest w skali od 0 do 4, gdzie wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia (Cormier 2008). W sumie cały kwestionariusz składa się z 51 pozycji. Minimalna istotna klinicznie różnica w wynikach wynosi 2-4 punkty dla MS i 1-2 punkty dla MSS oraz 4-6 punktów dla MCS (Askew 2009).

### 14.2.1 EORTC QLQ C30

Kwestionariusz EORTC-QLQ-C30 (*European Organization for Research and Treatment of Cancer-Quality of Life Questionnaire*), wersja 3.0, jest narzędziem do oceny jakości życia wynikającej ze zdrowia. Kwestionariusz zawiera 15 domen, a jego punktacja przedstawiona jest w skali od 0 do 100. Wśród nich wyróżnia się pięć elementów oceniających funkcjonowanie fizyczne, pełnienie ról społecznych, funkcjonowanie emocjonalne, poznawcze i socjalne. Oceniane są objawy, takie jak: zmęczenie, nudności i wymioty oraz ból. W zakresie kwestionariusza EORTC QLQ-C30 zawartych jest także sześć osobnych pozycji, oceniających: duszność, bezsenność, utratę apetytu, zaparcia, biegunkę i problemy finansowe. W skali brana jest również pod uwagę ocena zdrowia ogólnego (Khan 2016). Każdy z elementów ankiety punktowany jest od 1 do 4, jedynie informacja na temat zdrowia ogólnego punktowana jest w zakresie od 1 do 7 (1-bardzo złe, 7-doskonałe) (Silva Michels 2013). Dla oceny zdrowia ogólnego i funkcjonowania wyższe wyniki wskazują lepszą jakość życia. Dla oceny objawów niskie wyniki oznaczają lepszą jakość życia (Khan 2016).

### 14.2.1 EQ-5D

Skala EQ-5D (*EuroQoL-5-Dimension*) stanowi kwestionariusz wypełniany przez pacjentów składający się z dwóch stron: części opisowej (EQ-5D-5L) oraz wizualnej (EQ-VAS). Część opisowa kwestionariusza dotyczy oceny podstawowych domen stanu zdrowia: ruchomości, samoobsługi, zwykłych aktywności, bólu/dyskomfortu oraz niepokoju/depresji. W każdej domenie znajduje się jedno pytanie, dla którego pacjent zaznacza jedną z pięciu (1-5) możliwych odpowiedzi, które odpowiadają wzrastającemu poziomowi upośledzenia (1-brak problemów, 2-niewielkie problemy, 3-łagodne problemy, 4-ciężkie problemy, 5-całkowity brak możliwości wykonania). Wizualna część (EQ-VAS) składa się z numerycznej

skali 0-100, na której pacjent zaznacza linią pole wskazujące na jego aktualny stan zdrowia, gdzie 0 oznacza najgorszy, a 100 najlepszy stan zdrowia (*EQ-5D 2015*).

## 14.3 Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa

### Ocena encorafenib + binimetynib vs wemurafenib (RCT)

- Dummer 2018 (COLUMBUS)** Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, Arance A, Mandala M, Liskay G, Garbe C, Schadendorf D, Krajsova I, Gutzmer R, Chiarion-Sileni V, Dutriaux C, de Groot JWB, Yamazaki N, Loquai C, Moutouh-de Parseval LA, Pickard MD, Sandor V, Robert C, Flaherty KT. Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF-mutant melanoma (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018; 19(5):603-615.
- Dummer 2018a (COLUMBUS)** Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, et al. Overall survival in patients with BRAF-mutant melanoma receiving encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018; published online Sept 12. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30500-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30500-X).
- Gogas 2017 (COLUMBUS)** Gogas HJ, Dummer R, Ascierto PA, Arance A, Mandala M, Liskay G, Garbe C, Schadendorf D, Krajsová I, Gutzmer R, Sileni VC, Dutriaux C, de Groot JWB, Yamazaki N, 14 Carmen Loquai C, 15 Laure A. de Parseval, 16 Michael Pickard, 17 Victor Sandor, Robert, Flaherty KT. Quality of Life in COLUMBUS Part 1: A Phase 3 Trial of Encorafenib Plus Binimetinib vs Vemurafenib or Encorafenib Monotherapy in BRAF-Mutant Melanoma. Annual Congress of the European Society for Medical Oncology (ESMO), Madrid, Spain September 8–12, 2017. Poster 1245P.
- Arance 2017 (COLUMBUS)** Arance A, Dummer R, Ascierto PA, Gogas H, Mandala M, Liskay G, Garbe C, Schadendorf D, Krajsova I, Gutzmer R, Sileni VC, Dutriaux C, de Groot JWB, Yamazaki N, Loquai C, de Parseval LA, Pickard M, Sandor V, Robert C, Flaherty KT. 1244P: Hospitalization Rates in COLUMBUS Part 1: A Phase 3 Trial of Encorafenib (ENCO) Plus Binimetinib (BINI) Versus Vemurafenib (VEM) or ENCO in BRAF-Mutant Melanoma. *Annals of Oncology* 2017; 28 (Suppl 5): 441.
- Gogas 2018 (COLUMBUS)** Gogas H, Dummer R, Ascierto PA, Arance AM, Mandalà M, Liskay G, Garbe C, Schadendorf D, Krajsova I, Gutzmer R, Chiarion-Sileni V, Dutriaux C, de Groot JW, Yamazaki N, Loquai C, De Parseval LA, Pickard MD, Gollerkeri A, Robert C, Flaherty K. Adverse events of special interest in the phase 3 COLUMBUS study. *J Clin Oncol* 2018; 36 (suppl; abstr 9567).
- Dummer 2018b (COLUMBUS)** Dummer R, Ascierto PA, Gogas H, Arance AM, Mandalà M, Liskay G, Garbe C, Schadendorf D, Krajsova I, Gutzmer R, Chiarion-Sileni V, Dutriaux C, de Groot JW, Yamazaki N, Loquai C, De Parseval LA, Pickard MD, Sandor V, Robert C, Flaherty K. Overall survival in COLUMBUS: A phase 3 trial of encorafenib (ENCO) plus binimetinib (BINI) vs vemurafenib (VEM) or enco in BRAF-mutant melanoma. *J Clin Oncol* 2018; 36 (suppl; abstr 9504).
- Dummer 2016 (COLUMBUS)** Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, Arance A, Mandala M, Liskay G, Garbe C, Schadendorf D, Krajsova I, Gutzmer R, Sileni VC, Dutriaux C, de Groot JWB, Yamazaki N, Loquai C, Moutouh-de Parseval LA, Pickard MD, Sandor V, Robert C, Flaherty KT. Results of COLUMBUS Part 1: A Phase 3 Trial of Encorafenib (ENCO) Plus Binimetinib (BINI) Versus Vemurafenib (VEM) or ENCO in BRAF-Mutant Melanoma. Society for Melanoma Research 2016 Congress, November 6–9, 2016, Boston, Massachusetts.

### Ocena wemurafenib + kobimetynib vs wemurafenib

- Ascierto 2016 (CoBRIM)** Ascierto PA, McArthur GA, Dréno B, Atkinson V, Liskay G, Di Giacomo AM, Mandala M, Demidov L, Stroyakovskiy D, Thomas L, et al. Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAF(V600)-mutant melanoma (CoBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2016; 17(9):1248-1260
- Dreno 2017 (CoBRIM)** Dreno B, Ribas A, Larkin J, Ascierto PA, Hauschild A, Thomas L, Grob J-J, Koralek DO, Rooney I, Hsu JJ, et al. Incidence, course, and management of toxicities associated with cobimetinib

in combination with vemurafenib in the CoBRIM study. *Annals of oncology : official journal of the european society for medical oncology* 2017; 28(5):1137-1144

- Dreno 2018 (CoBRIM)** Dreno B, Ascierto PA, Atkinson V, Liskay G, Maio M, Mandala M, Demidov L, Stroyakovskiy D, Thomas L, De La Cruz-Merino L, et al. Health-related quality of life impact of cobimetinib in combination with vemurafenib in patients with advanced or metastatic BRAFV600 mutation-positive melanoma. *British journal of cancer* 2018; 118(6):777-784
- Larkin 2014 (CoBRIM)** Larkin J, Ascierto PA, Dréno B, Atkinson V, Liskay G, Maio M, Mandala M, Demidov L, Stroyakovskiy D, Thomas L, et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *New England journal of medicine* 2014; 371(20):1867-1876

#### Ocena dabrafenib + trametynib vs wemurafenib

- Grob 2015 (COMBI-v)** Grob JJ, Amonkar MM, Karaszewska B, Schachter J, Dummer R, Mackiewicz A, Stroyakovskiy D, Drucis K, Grange F, Chiarion-Sileni V, et al. Comparison of dabrafenib and trametinib combination therapy with vemurafenib monotherapy on health-related quality of life in patients with unresectable or metastatic cutaneous BRAF Val600-mutation-positive melanoma (COMBI-v): results of a phase 3, open-label, randomised trial. *The lancet Oncology* 2015; 16(13):1389-1398
- Robert 2015 (COMBI-v)** Robert C, Karaszewska B, Schachter J, Rutkowski P, Mackiewicz A, Stroiakovski D, Lichinitser M, Dummer R, Grange F, Mortier L, et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *New England journal of medicine* 2015; 372(1):30-39
- Robert 2016 (COMBI-v)** Robert C, Karaszewska B, Schachter J, Rutkowski P, Mackiewicz A, Stroyakovskiy D, Dummer R, Grange F, Mortier L, Chiarion-Sileni V, Drucis K, Krajsová I, Hauschild A, Mookerjee B, Legos JJ, Zhang Y, Lane S, Schadendorf LD. Three-year estimate of overall survival in COMBI-v, a randomized phase 3 study evaluating first-line dabrafenib (D) + trametinib (T) in patients (pts) with unresectable or metastatic BRAF V600E/K-mutant cutaneous melanoma. *Annals of Oncology* 2016; 27 (Suppl. 6): vi552-vi587, LBA40.. doi:10.1093/annonc/mdw435.37
- Grob 2016 (COMBI-v)** Jean-Jacques Grob,1 Caroline Robert,2 Georgina V. Long,3 Daniil Stroyakovskiy,4 Evgeny Levchenko,5 Vanna Chiarion-Sileni,6 Keith T. Flaherty,7 Paul Nathan,8 12. Osoba D, et al. *J Clin Oncol.* 1998;16:139-144. Ribas A, Davies MA, Zhang J, Chen L, Mookerjee B, Redhu S, Schadendorf D. Health-Related Quality-of-Life Impact of Dabrafenib and Trametinib vs BRAF Inhibitor Monotherapy by Lactate Dehydrogenase in Patients With BRAF V600-Mutant Melanoma. Poster Presentation at the ESMO Congress; October 7-11, 2016; Copenhagen, Denmark.
- Robert 2016a (COMBI-v)** Robert C, Schadendorf D, Long GV, Stroyakovskiy D, Levchenko E, Chiarion-Sileni V, Flaherty K, Nathan P, Ribas A, Davies M, Zhang J, Chen L, Mookerjee B, Redhu S, Grob JJ. Analysis of patient-reported outcomes by disease progression status in patients (pts) with BRAF V600-mutant metastatic melanoma in the COMBI-d and COMBI-v trials. *Annals of Oncology* 2016; 27 (Suppl 6): vi379-vi400. doi:10.1093/annonc/mdw379.35
- Robert 2016b (COMBI-v)** Robert C, Karaszewska B, Schachter J, Rutkowski P, Mackiewicz A, Stroyakovskiy D, Dummer R, Grange F, Mortier L, Chiarion-Sileni V, Krajsova I, Hauschild A, Mookerjee B, Legos J, Zhang Y, Lane S, Schademdorf D. Three-year estimate of overall survival in COMBI-v, a randomized phase 3 study evaluating first-line dabrafenib + trametinib in patients with unresectable or metastatic BRAF V600E/K-mutant cutaneous melanoma. *ESMO congress, Copenhagen* 2016.

#### Ocena dabrafenib + trametynib vs dabrafenib

- Flaherty 2012 (BRF113220 part C)** Flaherty KT, Infante JR, Daud A, Gonzalez R, Kefford RF, Sosman J, Hamid O, Schuchter L, Cebon J, Ibrahim N, et al. Combined BRAF and MEK inhibition in melanoma with BRAF V600 mutations. *New England journal of medicine* 2012; 367(18):1694-1703
- Long 2016 (BRF113220)** Long GV, Weber JS, Infante JR, Kim KB, Daud A, Gonzalez R, Sosman JA, Hamid O, Schuchter L, Cebon J, et al. Overall Survival and Durable Responses in Patients With BRAF V600-Mutant Metastatic Melanoma Receiving Dabrafenib Combined With Trametinib. *Journal of clinical*

<b>part C)</b>	oncology 2016; 34(8):871-878
<b>Long 2018 (BRF113220 part C)</b>	Long GV, Eroglu Z, Infante J, Patel S, Daud A, Johnson DB, Gonzalez R, Kefford R, Hamid O, Schuchter L, et al. Long-term outcomes in patients with BRAF V600-mutant metastatic melanoma who received dabrafenib combined with trametinib. Journal of clinical oncology 2018; 36(7):667-673
<b>Latimer 2015b (BRF113220 part C)</b>	Latimer NR, Amonkar MM, Stapelkamp C, Sun P. Adjusting for confounding effects of treatment switching in a randomized phase II study of dabrafenib plus trametinib in BRAF V600+ metastatic melanoma. Melanoma research 2015; 25(6):528-536
<b>Long 2014 (COMBI-d)</b>	Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, Larkin J, Garbe C, Jouary T, Hauschild A, Grob JJ, et al. Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. New England journal of medicine 2014; 371(20):1877-1888
<b>Long 2015 (COMBI-d)</b>	Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, Larkin J, Garbe C, Jouary T, Hauschild A, Grob JJ, et al. Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. Lancet (london, england) 2015; 386(9992):444-451
<b>Long 2017 (COMBI-d)</b>	Long GV, Flaherty KT, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, Larkin J, Garbe C, Jouary T, Hauschild A, et al. Dabrafenib plus trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with metastatic BRAF V600E/K-mutant melanoma: long-term survival and safety analysis of a phase 3 study. Annals of oncology : official journal of the european society for medical oncology 2017; 28(7):1631-1639
<b>Schadendorf 2015 (COMBI-d)</b>	Schadendorf D, Amonkar MM, Stroyakovskiy D, Levchenko E, Gogas H, de Braud F, Grob JJ, Bondarenko I, Garbe C, Lebbe C, et al. Health-related quality of life impact in a randomised phase III study of the combination of dabrafenib and trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with BRAF V600 metastatic melanoma. European journal of cancer (oxford, england : 1990) 2015; 51(7):833-840

#### Ocena wemurafenib vs dakarbazyna

<b>Chapman 2011 (BRIM-3)</b>	Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, Dummer R, Garbe C, Testori A, Maio M, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. New England journal of medicine 2011; 364(26):2507-2516
<b>Chapman 2017 (BRIM-3)</b>	Chapman PB, Robert C, Larkin J, Haanen JB, Ribas A, Hogg D, Hamid O, Ascierto PA, Testori A, Lorigan PC, et al. Vemurafenib in patients with BRAFV600 mutation-positive metastatic melanoma: final overall survival results of the randomized BRIM-3 study. Annals of oncology : official journal of the european society for medical oncology 2017; 28(10):2581-2587
<b>McArthur 2014 (BRIM-3)</b>	McArthur GA, Chapman PB, Robert C, Larkin J, Haanen JB, Dummer R, Ribas A, Hogg D, Hamid O, Ascierto PA, et al. Safety and efficacy of vemurafenib in BRAF(V600E) and BRAF(V600K) mutation-positive melanoma (BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomised, open-label study. The lancet Oncology 2014; 15(3):323-332

#### Ocena dabrafenib vs dakarbazyna

<b>Hauschild 2012 (BREAK-3)</b>	Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, Jouary T, Gutzmer R, Millward M, Rutkowski P, Blank CU, Miller WH, Kaempgen E, et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. Lancet (london, england) 2012; 380(9839):358-365
<b>Latimer 2015a (BREAK-3)</b>	Latimer NR, Abrams KR, Amonkar MM, Stapelkamp C, Swann RS. Adjusting for the Confounding Effects of Treatment Switching-The BREAK-3 Trial: dabrafenib Versus Dacarbazine. Oncologist 2015; 20(7):798-805
<b>Hauschild 2013 (BREAK-3)</b>	Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, Jouary T, Gutzmer R, Millward M, Rutkowski P, Blank CU, Miller WH, Kaempgen E, Martin-Algarra S, Karaszewska B, Mauch C, Chiarion-Sileni V, Mirakhur B, Guckert ME, Swann RS, Haney P, Goodman VL, Chapman PB. An update on BREAK-3, a phase III, randomized trial: Dabrafenib (DAB) versus dacarbazine (DTIC) in pa-

tients with BRAF V600E-positive mutation metastatic melanoma (MM). *Journal of Clinical Oncology* 2013; 31 (Suppl 15): 9013-9013. DOI: 10.1200/jco.2013.31.15\_suppl.9013

**Hauschild 2014  
(BREAK-3)**

Hauschild A, Grobb J, Demidov L, Jouary T, Gutzmer R, Millward M, Rutkowski P, Blank C, Miller W Jr., Martin-Algarra S, Karaszewska B, Mauch C, Chiarion-Sileni V, Aktan G, Haney P, Jin F, Legos J, S. Swann S, Chapman P. 1092PD

An update on overall survival (OS) and follow-on therapies in BREAK-3, A phase III, randomized trial: dabrafenib (D) vs. dacarbazine (DTIC) in patients (PTS) with BRAF V600 Mutation-positive metastatic melanoma (MM). *Annals of Oncology* 2014; 25 (Suppl 4): iv378. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu344.8>

Dodatkowe materiały do badań

**EPAR 2015**

European Medicine Agency, 2 September 2015, EMA/589140/2015, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), Assessment report, Mekinist [Trametinib], Tafinlar [Dabrafenib], Procedure No. EMEA/H/C/WS/0736.

**NICE 2012**

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CLINICAL EXCELLENCE, Final appraisal determination, Vemurafenib for treating locally advanced or metastatic BRAF V600 mutation-positive malignant melanoma. Issue date: November 2012.

## 14.4 Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń

- Blank CU , Larkin J , Arance AM , Hauschild A , Queirolo P , Del Vecchio M , Ascierto PA , Krajsova I , Schachter J , Neyns B , et al . Open-label, multicentre safety study of vemurafenib in 3219 patients with BRAFV600 mutation-positive metastatic melanoma: 2-year follow-up data and long-term responders' analysis . *European journal of cancer* 2017;79:176-184
- de la Cruz-Merino L, Di Guardo L, Grob JJ, Venosa A, Larkin J, McArthur GA, Ribas A, Ascierto PA, Evans JTR, Gomez-Escobar A, et al. Clinical features of serous retinopathy observed with cobimetinib in patients with BRAF-mutated melanoma treated in the randomized CoBRIM study. *Journal of translational medicine* 2017; 15(1):146
- Flaherty KT , Robert C , Hersey P , Nathan P , Garbe C , Milhem M , Demidov LV , Hassel JC , Rutkowski P , Mohr P , et al . Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma . *New England journal of medicine* 2012 ; 367 ( 2 ):107-114
- Graf N P, Koelblinger P, Galliker N, Conrad S, Barysch M, Mangana J, Dummer R, Cheng P F, Goldinger S M. The spectrum of cutaneous adverse events during Encorafenib and Binimetinib treatment in BRAF mutant advanced melanoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018
- Grob JJ, Amonkar MM, Martin-Algarra S, Demidov LV, Goodman V, Grotzinger K, Haney P, Kämpgen E, Karaszewska B, Mauch C, et al. Patient perception of the benefit of a BRAF inhibitor in metastatic melanoma: quality-of-life analyses of the BREAK-3 study comparing dabrafenib with dacarbazine. *Annals of oncology : official journal of the european society for medical oncology* 2014; 25(7):1428-1436
- Hanna T P, Nguyen P, Baetz T, Booth C M, Eisenhauer E. A Population-based Study of Survival Impact of New Targeted and Immune-based Therapies for Metastatic or Unresectable Melanoma. *Clinical Oncology* 2018; 30(10):609-617
- Hauschild A, Larkin J, Ribas A, Dréno B, Flaherty K T, Ascierto P A, Lewis K D, McKenna E, Zhu Q, Mun Y, McArthur G A. Modeled Prognostic Subgroups for Survival and Treatment Outcomes in BRAF V600-Mutated Metastatic Melanoma: Pooled Analysis of 4 Randomized Clinical Trials. *JAMA Oncology* 2018; 4(10):1382-1388
- Nieodpowiedni rodzaj badania - publikacja przedstawia wyniki oceny kohorty chorych otrzymujących vemurafenib, w badaniu nie uwzględniono grupy kontrolnej więc nie można go było wykorzystać w prowadzonym porównaniu pośrednim (publikacja przedstawia 2-letnie wyniki badania obserwacyjnego)
- Brak poszukiwanych punktów końcowych – dodatkowa analiza do badania CoBRIM – ocena retinopatii; publikacja wykluczona z uwagi na brak możliwości przeprowadzenia takiego porównania z badaniem COLUMBUS
- Nieodpowiedni komparator - badanie METRIC, uwzględniało porównanie trametynibu ze standardową chemioterapią opartą na dakarbazynie lub paklitakselu - badanie nie stanowiło więc elementu pośredniego ocenianej sieci porównań, a stanowiło końcowy element, który pozwoliłby na ewentualne porównanie pozostałych terapii z monoterapią trametynibem - ponieważ porównanie to nie było przedmiotem niniejszej analizy, badanie nie zostało uwzględnione w porównaniu pośrednim
- Brak poszukiwanych punktów końcowych – publikacja opisuje ocenę występowania AEs skórnych podczas terapii encorafenibem i binimetynibem w jednym ośrodku w Szwajcarii; opisano chorych uczestniczących w badaniach klinicznych; grupę otrzymującą terapię skojarzoną obu tych leków (n = 49) stanowili pacjenci z badania COLUMBUS oraz próby w toku NCT01543698 – biorąc pod uwagę że próba ta uwzględniała w większości guzy lite, można założyć że większość chorych opisanych w badaniu pochodziła z badania COLUMBUS, a więc została już uwzględniona w niniejszej analizie.
- Brak poszukiwanych punktów końcowych – dodatkowa analiza do badania BREAK-3 – ocena jakości życia; publikacja wykluczona z uwagi na brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego z badaniem COLUMBUS
- Nieodpowiednia interwencja - publikacja przedstawia badanie oceniające trendy leczenia nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka w populacji kanadyjskiej, jednak nie przedstawiono osobnych wyników dla terapii skojarzonej encorafenib + binimetynib
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - publikacja miała na celu identyfikację podgrup wpływających na wynik oceny przeżycia (OS, PFS), wyróżnionych względem charakterystyk klinicznych oraz genetycznych, w populacji chorych pochodzących z 4 badań klinicznych: BRIM-2, BRIM-3, BRIM-7 oraz CoBRIM. W publikacji nie zaprezentowano dodatkowych danych dla badań uwzględnianych w niniejszej analizie, które mogłyby zostać wykorzystane w porównaniu pośrednim.

Hauschild A, Larkin J, Ribas A, Dreno B, Flaherty KT, Ascierto PA, Lewis KD, McKenna E, Zhu Q, Mun Y, McArthur GA. Modeled Prognostic Subgroups for Survival and Treatment Outcomes in BRAF V600-Mutated Metastatic Melanoma: Pooled Analysis of 4 Randomized Clinical Trials. *JAMA Oncol* 2018

Latimer NR, Bell H, Abrams KR, Amonkar MM, Casey M. Adjusting for treatment switching in the METRIC study shows further improved overall survival with trametinib compared with chemotherapy. *Cancer medicine* 2016;5(5):806-815

Long GV, Grob J-J, Nathan P, Ribas A, Robert C, Schadendorf D, Lane SR, Mak C, Legenne P, Flaherty KT, et al. Factors predictive of response, disease progression, and overall survival after dabrafenib and trametinib combination treatment: a pooled analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet oncology* 2016;17(12):1743-1754

Menzies AM, Ashworth MT, Swann S, Kefford RF, Flaherty K, Weber J, Infante JR, Kim KB, Gonzalez R, Hamid O, et al. Characteristics of pyrexia in BRAFV600E/K metastatic melanoma patients treated with combined dabrafenib and trametinib in a phase I/II clinical trial. *Annals of oncology : official journal of the european society for medical oncology* 2015;26(2):415-421

Menzies AM, Wilmott JS, Drummond M, Lo S, Lyle M, Chan MMK, Thompson JF, Guminski A, Carlino MS, Scolyer RA, et al. Clinicopathologic features associated with efficacy and long-term survival in metastatic melanoma patients treated with BRAF or combined BRAF and MEK inhibitors. *Cancer* 2015;121(21):3826-3835

Rogiers A, Thomas D, Vander Borgh S, van den Oord J J, Bechter O, Dewaele M, Rambow F, Marine J C, Wolter P. Dabrafenib plus trametinib in BRAF K601E-mutant melanoma. *Br J Dermatol* 2018

Russo I, Zorzetto L, Frigo AC, Chiarion Sileni V, Alaibac M. A comparative study of the cutaneous side effects between BRAF monotherapy and BRAF/MEK inhibitor combination therapy in patients with advanced melanoma: a single-centre experience. *Eur J Dermatol* 2017; 27(5):482-486

Schadendorf D, Amonkar MM, Milhem M, Grotzinger K, Demidov LV, Rutkowski P, Garbe C, Dummer R, Hassel JC, Wolter P, et al. Functional and symptom impact of trametinib versus chemotherapy in BRAF V600E advanced or metastatic melanoma: quality-of-life analyses of the METRIC study. *Annals of oncology : official journal of the european society for medical oncology* 2014;25(3):700-706

Nieodpowiedni rodzaj badania - analiza eksploracyjna mająca na celu identyfikację podgrup będących czynnikami predykcyjnymi przeżycia u chorych z czerniakiem i mutacją BRAF, otrzymujących dakarbazynę, wemurafenib oraz wemurafenib w skojarzeniu z kobimetynibem na podstawie danych pacjentów z badań *BRIM-2*, *BRIM-3*, *BRIM-7* oraz *CoBRIM*

Nieodpowiedni komparator - badanie METRIC, uwzględniło porównanie trametynibu ze standardową chemioterapią opartą na dakarbazynie lub paklitakselu - badanie nie stanowiło więc elementu pośredniego ocenianej sieci porównań, a stanowiło końcowy element, który pozwoliłby na ewentualne porównanie pozostałych terapii z monoterapią trametynibem - ponieważ porównanie to nie było przedmiotem niniejszej analizy, badanie nie zostało uwzględnione w porównaniu pośrednim - publikacja przedstawia wyniki dodatkowej oceny OS/PFS z użyciem różnych metod korekcji względem chorych przechodzących z chemioterapii na trametynib

Nieodpowiedni rodzaj badania - analiza eksploracyjna mająca na celu identyfikację podgrup będących czynnikami predykcyjnymi przeżycia, progresji oraz odpowiedzi na leczenie u chorych z czerniakiem i mutacją BRAF, otrzymujących terapię skojarzoną dabrafenibu oraz trametynibu, na podstawie danych pacjentów z badań *COMBI-d*, *COMBI-v* oraz *BRF113220*

Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza post-hoc do badania *BRF113220*, w której oceniano częstość występowania oraz charakterystykę gorączki, a także przedstawiono analizę skuteczności w podgrupach wyróżnionych pod względem obecności lub braku obecności gorączki - nie przedstawiono jednak porównania pomiędzy grupami leczenia

Nieodpowiedni rodzaj badania - publikacja prezentuje wyniki oceny porównania terapii skojarzonej dabrafenibem oraz trametynibem z terapiami inhibitorami BRAF (bez wyróżnienia poszczególnych interwencji) w populacji chorych, którzy uczestniczyli w innych badaniach dotyczących skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenib/trametynib, w ramach prospektywnego badania klinicznego bez randomizacji

Nieodpowiedni rodzaj badania - publikacja przedstawiająca ocenę skojarzenia dabrafenibu i trametynibu - przedstawiono wyniki oceny w modelu komórkowym, oraz opis przypadku pacjenta leczonego skojarzeniem dabrafenibu z trametynibem

Nieodpowiedni rodzaj badania - prospektywne obserwacyjne badanie bez randomizacji, w którym oceniono zdarzenia niepożądane w postaci zmian skórnych podczas terapii monoterapią lub skojarzeniem inhibitorów BRAF/MEK, tylko 1 osoba otrzymywała skojarzenie enkorafenib/binimetynib

Nieodpowiedni komparator - badanie METRIC, uwzględniło porównanie trametynibu ze standardową chemioterapią opartą na dakarbazynie lub paklitakselu - badanie nie stanowiło więc elementu pośredniego ocenianej sieci porównań, a stanowiło końcowy element, który pozwoliłby na ewentualne porównanie pozostałych terapii z monoterapią trametynibem - ponieważ porównanie to nie było przedmiotem niniejszej analizy, badanie nie zostało uwzględnione w porównaniu pośrednim - publikacja



Schadendorf D , Long GV , Stroiakovski D , Karaszewska B , Hauschild A , Levchenko E , Chiarion-Sileni V , Schachter J , Garbe C , Dutriaux C , et al . Three-year pooled analysis of factors associated with clinical outcomes across dabrafenib and trametinib combination therapy phase 3 randomised trials . *European journal of cancer (oxford, england: 1990)* 2017;82:45-55

Urner-Bloch U, Urner M, Stieger P, Galliker N, Winterton N, Zubel A, Moutouh-de Parseval L, Dummer R, Goldinger SM. Transient MEK inhibitor-associated retinopathy in metastatic melanoma. *Ann Oncol* 2014; 25(7):1437-1441

Valpione S, Carlino MS, Mangana J, Mooradian MJ, McArthur G, Schadendorf D, Hauschild A, Menzies AM, Arance A, Ascierto PA, Di Giacomo A, de Rosa F, Larkin J, Park JJ, Goldinger SM, Sullivan RJ, Xu W, Livingstone E, Weichenthal M, Rai R, Gaba L, Long GV, Lorigan P. Rechallenge with BRAF-directed treatment in metastatic melanoma: A multi-institutional retrospective study. *Eur J Cancer* 2018; 91:116-124

przedstawia wyniki oceny jakości życia

Brak poszukiwanych punktów końcowych - spulowana analiza OS i PFS przedstawiająca obserwację długookresową i z uwzględnieniem czynników prognostycznych tylko u pacjentów otrzymujących skojarzenie dabrafenibu i trametynybu

Brak poszukiwanych punktów końcowych – publikacja przedstawia analizę ryzyka wystąpienia przejściowej retinopatii podczas terapii MEK, część pacjentów (n = 5) otrzymywała terapię skojarzoną binimetynib+enkorafenib jednak nie przedstawiono oddzielnych wyników dla takiej interwencji

Brak poszukiwanych punktów końcowych – publikacja ocenia ponowne leczenie tym samym schematem chorych z przerzutowym czerniakiem po niepowodzeniu pierwszej linii leczenia; część pacjentów (n=14, 12%) otrzymywała enkorafenib w skojarzeniu z binimetynibem, jednak nie przedstawiono dla nich osobno wyników (wyniki ogółem dla grupy MEK+BRAF*i*)

## 14.5 Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń

- Amdahl J, Chen L, Delea TE. Network Meta-analysis of Progression-Free Survival and Overall Survival in First-Line Treatment of BRAF Mutation-Positive Metastatic Melanoma. *Oncol Ther* 2016; 4(2):239-256
- Chen P, Chen F, Zhou B. Therapeutic efficacy and safety of combined BRAF and MEK inhibition in patients with malignant melanoma: A meta-analysis. *OncoTargets Ther* 2017; 10:5391-5403
- da Silveira Nogueira Lima JP, Georgieva M, Haaland B, de Lima Lopes G. A systematic review and network meta-analysis of immunotherapy and targeted therapy for advanced melanoma. *Cancer Med* 2017; 6(6):1143-1153
- Daud A, Gill J, Kamra S, Chen L, Ahuja A. Indirect treatment comparison of dabrafenib plus trametinib versus vemurafenib plus cobimetinib in previously untreated metastatic melanoma patients. *Journal of hematology & oncology* 2017;10(1):1-9
- Flaherty K. In the pipeline: Encorafenib and binimetinib in BRAF-mutated melanoma. *Clin Adv Hematol Oncol* 2017; 15(10):745-747
- Grimaldi AM, Simeone E, Festino L, Vanella V, Strudel M, Ascierto PA. MEK Inhibitors in the Treatment of Metastatic Melanoma and Solid Tumors. *Am J Clin Dermatol* 2017; 18(6):745-754
- Kakadia S, Yarlagadda N, Awad R, Kundranda M, Niu J, Naraev B, Mina L, Dragovich T, Gimbel M, Mahmoud F. Mechanisms of resistance to BRAF and MEK inhibitors and clinical update of US Food and Drug Administration-approved targeted therapy in advanced melanoma. *Onco Targets Ther* 2018; 11:7095-7107
- Kim S, Kim HT, Suh HS. Combination therapy of BRAF inhibitors for advanced melanoma with BRAF V600 mutation: a systematic review and meta-analysis. *J Dermatol Treat* 2018; 29(3):314-321
- Koelblinger P, Dornbierer J, Dummer R. A review of binimetinib for the treatment of mutant cutaneous melanoma. *Future Oncol* 2017; 13(20)
- Koelblinger P, Thuerigen O, Dummer R. Development of encorafenib for BRAF-mutated advanced melanoma. *Curr Opin Oncol* 2018; 30(2):125-133
- Brak poszukiwanych punktów końcowych – opracowanie przedstawia wyniki metaanalizy badań oceniających OS oraz PFS u chorych leczonych w pierwszej linii przerzutowego czerniaka z mutacją BRAF, nie oceniono jednak skojarzenia encorafenibu z binimety nibem
- Brak poszukiwanych punktów końcowych – opracowanie przedstawia wyniki metaanalizy badań oceniających skuteczność oraz bezpieczeństwo terapii BRAF+MEK lub monoterapii u chorych na złośliwego czerniaka, nie oceniono jednak skojarzenia encorafenibu z binimety nibem
- Brak poszukiwanych punktów końcowych – opracowanie przedstawia wyniki metaanalizy badań oceniających skuteczność oraz bezpieczeństwo immunoterapii lub terapii celowanych u chorych na zaawansowanego czerniaka, nie oceniono jednak skojarzenia encorafenibu z binimety nibem
- Brak poszukiwanych punktów końcowych – opracowanie przedstawia wyniki pośredniego porównania dabrafenibu skojarzonego z tramety nibem z wemurafenibem skojarzonym z kobimety nibem u wcześniej nieleczonych chorych z przerzutowym czerniakiem, nie uwzględniono badań oceniających encorafenib w skojarzeniu z binimety nibem
- Brak znamion przeglądu systematycznego – publikacja prezentuje sesję Q & A z jednym z autorów badania COLUMBUS (Keith Flaherty), dotyczącą stosowania encorafenibu roaz binimety nibu u chorych z czerniakiem z mutacją BRAF
- Brak znamion przeglądu systematycznego – publikacja opisuje zastosowanie inhibitorów MEK w leczeniu przerzutowego czerniaka oraz guzów litych, w tym encorafenibu stosowanego w skojarzeniu z binimety nibem, nie przedstawiono jednak informacji o procesie wyszukiwania
- Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne prezentujące mechanizmy wytwarzania oporności na leczenie inhibitorami MEK oraz BRAF, w ocenie uwzględniono badanie COLUMBUS ale autorzy nie przedstawili żadnych informacji pozwalających zakwalifikować przegląd jako systematyczny.
- Brak poszukiwanych punktów końcowych – opracowanie przedstawia wyniki metaanalizy badań u chorych na zaawansowanego czerniaka z mutacją BRAF, nie oceniono jednak skojarzenia encorafenibu z binimety nibem
- Brak znamion przeglądu systematycznego – publikacja przedstawia ocenę binimety nibu w leczeniu chorych z czerniakiem, poświęcono akapit opisowi badania COLUMBUS, ale publikacja nie przedstawia żadnych informacji pozwalających zakwalifikować ją jako przegląd systematyczny
- Brak znamion przeglądu systematycznego – publikacja przedstawia ocenę encorafenibu w leczeniu chorych z czerniakiem, opisano badanie COLUMBUS, ale publikacja nie przedstawia żadnych informacji pozwalających zakwalifikować ją jako przegląd systematyczny

Mackiewicz J, Mackiewicz A. BRAF and MEK inhibitors in the era of immunotherapy in melanoma patients. <i>Contemp Oncol (Pozn)</i> 2018; 22(1A):68-72	Brak znamion przeglądu systematycznego – publikacja przedstawia ocenę inhibitorów BRAF oraz MEK w leczeniu chorych z czerniakiem, przytoczono wyniki badania <i>COLUMBUS</i> , ale w publikacji nie zawarto informacji pozwalających zakwalifikować ją jako przegląd systematyczny
Mai R, Zhou S, Zhong W, Rong S, Cong Z, Li Y, Xie Q, Chen H, Li X, Liu S, Cheng Y, Huang Y, Zhou Y, Zhang G. Therapeutic efficacy of combined BRAF and MEK inhibition in metastatic melanoma: A comprehensive network meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Oncotarget</i> 2015; 6(29):28502-28512	Brak poszukiwanych punktów końcowych – opracowanie przedstawia wyniki metaanalizy badań u chorych na przerzutowego czerniaka, nie oceniono jednak skojarzenia enkorafenibu z binimetynibem, nie uwzględniono takich badań, a wyniki podano jedynie dla całej klasy leków (inhibitory BRAF + MEK)
Pasquali S, Hadjinicolaou AV, Chiarion Sileni V, Rossi CR, Mocellin S. Systemic treatments for metastatic cutaneous melanoma. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2018 (2)	Brak poszukiwanych punktów końcowych – opracowanie przedstawia wyniki przeglądu systematycznego Cochrane dotyczącego terapii stosowanych w przerzutowym czerniaku, nie oceniono jednak skojarzenia enkorafenibu z binimetynibem
Pasquali S, Chiarion-Sileni V, Rossi CR, Mocellin S. Immune checkpoint inhibitors and targeted therapies for metastatic melanoma: A network meta-analysis. <i>Cancer Treat Rev</i> 2017; 54:34-42	Brak poszukiwanych punktów końcowych – opracowanie przedstawia wyniki metaanalizy badań u chorych na przerzutowego czerniaka, nie oceniono jednak skojarzenia enkorafenibu z binimetynibem
Queirolo P, Spagnolo F. BRAF plus MEK-targeted drugs: a new standard of treatment for BRAF-mutant advanced melanoma. <i>Cancer and metastasis reviews</i> 2017 :1-8	Brak znamion przeglądu systematycznego – publikacja opisuje terapie skojarzone inhibitorów BRAF oraz MEK, ale nie opisano skojarzenia enkorafenibu z binimetynibem, ponadto nie przedstawiono żadnych informacji pozwalających zakwalifikować publikację jako przegląd systematyczny badań klinicznych
Queirolo P, Picasso V, Spagnolo F. Combined BRAF and MEK inhibition for the treatment of BRAF-mutated metastatic melanoma. <i>Cancer Treat Rev</i> 2015; 41(6):519-526	Brak znamion przeglądu systematycznego – publikacja opisuje terapie skojarzone inhibitorów BRAF oraz MEK, ale nie opisano skojarzenia enkorafenibu z binimetynibem, ponadto nie przedstawiono wystarczających informacji pozwalających zakwalifikować publikację jako przegląd systematyczny badań klinicznych
Roskoski R Jr. Targeting oncogenic Raf protein-serine/threonine kinases in human cancers. <i>Pharmacol Res</i> 2018	Brak znamion przeglądu systematycznego – publikacja przedstawia informacje odnośnie terapii skierowanych na kinazy RAF, przytoczono wyniki badania <i>COLUMBUS</i> , ale nie przedstawiono informacji pozwalających zakwalifikować przegląd jako systematyczny
Shirley M. Encorafenib and Binimetinib: First Global Approvals. <i>Drugs</i> 2018	Brak znamion przeglądu systematycznego – publikacja opisuje pierwsze dopuszczenie do obrotu enkorafenibu oraz binimetynibu jako terapii skojarzonej i przedstawia wyniki badania <i>COLUMBUS</i> , jednak nie podano informacji pozwalającej na zakwalifikowanie publikacji jako przeglądu systematycznego
Simeone E, Grimaldi AM, Festino L, Vanella V, Palla M, Ascierto PA. Combination Treatment of Patients with BRAF-Mutant Melanoma: A New Standard of Care. <i>Bio-Drugs</i> 2017; 31(1):51-61	Brak znamion przeglądu systematycznego – publikacja przedstawia informacje odnośnie terapii skojarzonych u chorych z czerniakiem i mutacją BRAF, przytoczono wyniki badania <i>COLUMBUS</i> , ale nie przedstawiono informacji pozwalających zakwalifikować przegląd jako systematyczny
Smalley KSM, Eroglu Z, Sondak VK. Combination Therapies for Melanoma: A New Standard of Care?. <i>Am J Clin Dermatol</i> 2016; 17(2):99-105	Brak znamion przeglądu systematycznego – publikacja przedstawia informacje odnośnie terapii skojarzonych u chorych z czerniakiem, przytoczono wyniki badania <i>COLUMBUS</i> , ale nie przedstawiono informacji pozwalających zakwalifikować przegląd jako systematyczny
Turner MC, Rossfeld K, Salama AK, Tyler D, Beasley G. Can binimetinib, encorafenib and masitinib be more efficacious	Brak znamion przeglądu systematycznego – publikacja przedstawia informacje odnośnie terapii skojarzonych u chorych z

than currently available mutation-based targeted therapies for melanoma treatment?. *Expert Opin Pharmacother* 2017; 18(5):487-495

Xie T, Huang C-Y, Kang X, Luo J-S, Qin X-M, Han F. A Network Meta-Analysis of Short and Long-Term Efficacy of Targeted Therapy With Single or Double-Drug Regimens in the Treatment of Stage III/IV Malignant Melanoma Based on 16 Randomized Controlled Trials. *Journal of cellular biochemistry* 2018; 119 (1):640-649

Young K, Minchom A, Larkin J. BRIM-1, -2 and -3 trials: improved survival with vemurafenib in metastatic melanoma patients with a BRAFV600E mutation. *Future oncology (london, england)* 2012; 8 (5):499-507

Zhou AY, Johnson DB. Combinatorial Therapies in Melanoma: MAPK Inhibitors and Beyond. *Am J Clin Dermatol* 2018; 19(2):181-193

czerniakiem, przytoczono wyniki badania COLUMBUS, ale nie przedstawiono informacji pozwalających zakwalifikować przegląd jako systematyczny

Brak poszukiwanych punktów końcowych – opracowanie przedstawia wyniki metaanalizy badań oceniających skuteczność oraz bezpieczeństwo immunoterapii lub terapii celowanych u chorych na zaawansowanego czerniaka, nie oceniono jednak skojarzenia enkorafenibu z binimetynibem

Brak poszukiwanych punktów końcowych – publikacja przedstawia przegląd badań BRIM, nie przedstawiono danych dotyczących skojarzenia enkorafenibu z binimetynibem, ponadto w publikacji nie zamieszczono informacji pozwalających zakwalifikować ją jako przegląd systematyczny

Brak znamion przeglądu systematycznego – publikacja przedstawia informacje odnośnie terapii skojarzonych u chorych z czerniakiem, przytoczono wyniki badania COLUMBUS, ale nie przedstawiono informacji pozwalających zakwalifikować przegląd jako systematyczny

## 14.6 Liczba trafień dla poszczególnych kwerend

Wyszukiwanie przeprowadzono do dnia 26 listopada 2018 r.

Tabela 156. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	binimetinib[all]	122
2	encorafenib[all]	54
3	melanoma[all]	123038
4	#1 OR #2	146
5	#3 AND #4	77
6	vemurafenib[all]	1961
7	cobimetinib[all]	179
8	dabrafenib[all]	842
9	trametinib[all]	829
10	#6 OR #7 OR #8 OR #9	2727
11	#3 AND #10	1890
12	randomized controlled trial[pt]	472260
13	random allocation[mh]	96593
14	random*[tiab]	1013121
15	controlled[tiab]	689492
16	#12 OR #13 OR #14 OR #15	1575590
17	#11 AND #16	143
18	(#5 OR #17)	214

Tabela 157. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	'binimetinib'/exp AND [embase]/lim	622
2	'encorafenib'/exp AND [embase]/lim	303
3	'melanoma'/exp AND [embase]/lim	127380
4	#1 OR #2	740
5	#3 AND #4	404
6	'vemurafenib'/exp AND [embase]/lim	6376
7	'cobimetinib'/exp AND [embase]/lim	838
8	'dabrafenib'/exp AND [embase]/lim	3097
9	'trametinib'/exp AND [embase]/lim	3494
10	#6 OR #7 OR #8 OR #9	9064

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
11	#3 AND #10	5401
12	[randomized controlled trial]/lim AND [embase]/lim	416425
13	randomization:de AND [embase]/lim	51366
14	random*:ab,ti AND [embase]/lim	1138248
15	controlled:ab,ti AND [embase]/lim	736933
16	#12 OR #13 OR #14 OR #15	1607120
17	#11 AND #16	383
18	#5 OR #17	766

Tabela 158. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	binimetinib	35
2	encorafenib	19
3	melanoma	4227
4	#1 or #2	39
5	#3 and #4	26
6	vemurafenib	178
7	cobimetinib	79
8	dabrafenib	149
9	trametinib	177
10	#6 or #7 or #8 or #9	346
11	#3 and #10	250
12	#5 or #11	263

## 14.7 Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raportu

Tabela 159. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania COLUMBUS.

COLUMBUS (publikacje: <i>Dummer 2018, Dummer 2018a, Dummer 2018b, Arance 2017, Gogas 2018, Dummer 2016, Gogas 2017, ██████████</i> ), NCT01909453; EudraCT: 2013-001176-38	
Metodyka	
Rodzaj badania	prospektywne badanie III fazy z randomizacją, w układzie równoległym
Zaślepienie	brak ( <i>open-label</i> )
Skala Jadad	4 (R2, B1, W1) <span style="float: right;">Klasyfikacja AOTMIT IIA</span>
Liczba ośrodków	162 ośrodki w 28 krajach (w tym 1 ośrodek w Polsce) <span style="float: right;">Sponsor Array BioPharma</span>
Okres obserwacji	mediana okresu obserwacji dla populacji ogólnej: 16,6 mies. (95% CI: 14,8; 16,9) od 30.12.2013 do 10.04.2015 <ul style="list-style-type: none"> <li>w grupie EncoBini: 16,7 mies. (95% CI: 16,3; 18,4)</li> <li>w grupie wemurafenib: 14,4 mies. (95% CI: 10,1; 16,6)</li> </ul>
Oszacowanie wielkości próby	Wielkość próby została oszacowana na podstawie wyników badania fazy 1b/2 (NCT01543698) dla EncoBini, badania fazy 1 dla enkorafenibu oraz zaktualizowanych wyników badań dla wemurafenibu: BRIM-3, BRIM-2, COMBI-v i CoBRIM. W celu wykazania z 90% mocą statystyczną HR na poziomie 0,58 w teście jednostronnym $\alpha = 2,5\%$ założono konieczność wystąpienia 145 zdarzeń PFS w analizie porównawczej EncoBini vs Wemurafenib. Zakładając odsetek utraty z obserwacji rzędu 15%, oszacowano, że do badania należy włączyć 576 pacjentów (po 192 w każdej z grup).
Analiza statystyczna	<u>Analiza skuteczności</u> – przeprowadzona w populacji ITT (z ang. <i>intention-to-treat</i> ), czyli wszystkich pacjentów poddanych randomizacji. Wyniki pacjentów były analizowane zgodnie z przydzielonymi grupami oraz stratyfikacją uwzględnioną podczas randomizacji. <u>Analiza bezpieczeństwa</u> – przeprowadzona wśród wszystkich pacjentów, którzy otrzymali $\geq 1$ dawkę leku i zostali poddani $\geq 1$ ocenie bezpieczeństwa po rozpoczęciu leczenia
Punkty końcowe	<p><b>Pierwszorzędowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>przeżycie bez progresji (PFS, z ang. <i>progression-free survival</i>) – zdefiniowane jako czas od randomizacji do pierwszej udokumentowanej progresji choroby lub zgonu (niezależnie od przyczyny), cokolwiek wystąpi pierwsze</li> </ul> <p><b>Drugorzędowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>przeżycie całkowite (OS, z ang. <i>overall survival</i>) – zdefiniowane jako czas od daty randomizacji do daty zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (<i>Dummer 2018b</i>)</li> <li>najlepsza odpowiedź na leczenie: całkowita, częściowa, choroba stabilna (CR, z ang. <i>complete response</i>; PR, z ang. <i>partial response</i>; StD, z ang. <i>stable disease</i> lub nieznaną odpowiedź na leczenie) – zdefiniowana na podstawie kryteriów RECIST v. 1.1</li> <li>obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR, z ang. <i>overall response rate</i>) – odsetek chorych, których najlepszą odpowiedzią jaką uzyskali było CR lub PR</li> <li>kontrola choroby (DCR, z ang. <i>disease control rate</i>) – odsetek chorych z CR, PR lub StD wśród wszystkich pacjentów</li> <li>czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR, z ang. <i>duration of response</i>) – czas od udokumentowanej odpowiedzi na leczenie (CR lub PR) do pierwszej udokumentowanej progresji choroby lub zgonu z powodu czerniaka</li> <li>czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (TTR, z ang. <i>time to response</i>) – przedział czasowy od randomizacji do pierwszej udokumentowanej odpowiedzi na leczenie (CR lub PR)</li> <li>zużycie zasobów – częstość hospitalizacji (liczba pacjentów z pierwszą hospitalizacją podczas leczenia),</li> </ul>

**COLUMBUS** (publikacje: *Dummer 2018, Dummer 2018a, Dummer 2018b, Arance 2017, Gogas 2018, Dummer 2016, Gogas 2017, ██████████*), NCT01909453; EudraCT: 2013-001176-38

- liczba dni hospitalizacji na 100 osobomiesięcy oraz mediana czasu do pierwszej hospitalizacji (*Arance 2017*)
- jakość życia – oceniana przy pomocy kwestionariuszy FACT-M oraz EORTC QLQ C30 (*Gogas 2017*)
- zużycie leku – intensywność dawki przedstawiona w postaci odsetka zaplanowanej dawki dla poszczególnych ramion badania (*Dummer 2016*)
- bezpieczeństwo

#### Interwencja i komparatory

**EncoBini – Enkorafenib** – 450 mg doustnie raz dziennie plus **Binimetinib** 45 mg doustnie 2 razy na dobę

**Wemurafenib** – 960 mg doustnie 2 razy na dobę

Leczenie kontynuowane do momentu wystąpienia progresji choroby, śmierci, nieakceptowalnej toksyczności lub wycofania zgody.

Modyfikacja dawki (w tym przerwanie terapii i zmniejszenie dawki) były możliwe dla każdego leku na podstawie oceny tolerancji i zdarzeń niepożądanych. Dla enkorafenibu (w grupie EncoBini) umożliwiano redukcję dawki do 300 mg, a następnie do 200 mg, 100 mg i 50 mg podawanych raz dziennie. Pacjenci, którzy nie tolerowali dawki 50 mg przerywali terapię. Dla binimetynibu w razie konieczności zmniejszono dawkę do 30 mg, a następnie do 15 mg podawanych dwa razy dziennie. Przerwywano stosowanie leku, gdy pacjent nie tolerował dawki 15 mg podawanej dwa razy dziennie. Dla pacjentów przyjmujących enkorafenib w monoterapii modyfikowano dawkę w razie konieczności do 200 mg, 100 mg oraz 50 mg raz dziennie. Dawkowanie wemurafenibu modyfikowano redukując do 720 mg, a następnie do 480 mg podawanych dwa razy dziennie.

#### Populacja

#### Kryteria włączenia

- kobiety i mężczyźni w wieku  $\geq 18$  lat
- rozpoznanie miejscowo zaawansowanego, nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka skóry lub czerniaka o nieznanym punkcie wyjścia z potwierdzeniem histologicznym w stadium IIIB, IIIC lub IV wg AJCC
- obecna mutacja  $BRAF^{V600E}$  i/lub  $BRAF^{V600K}$  w tkance nowotworowej
- ECOG 0-1
- prawidłowa czynność szpiku kostnego
- prawidłowa czynność narządów (w tym również serca: LVEF  $\geq 50\%$ , trzykrotne stwierdzenie średniego wyjściowego czasu trwania odstępu QTc  $\leq 480$  ms)
- prawidłowe wartości parametrów laboratoryjnych (np. ANC  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ , hemoglobina  $\geq 9$  g/dl bez przetoczeń, liczba płytek krwi  $\geq 100 \times 10^9/l$  bez przetoczeń, AST i ALT  $\leq 2,5 \times$  GGN,  $\leq 5 \times$  GGN u pacjentów z przerzutami do wątroby], całkowita bilirubina  $\leq 2$  GGN, kreatynina  $\leq 1,5$  mg/dl oraz klirens kreatyniny  $\geq 50$  ml/min)
- $\geq 1$  zmiana mierzalna za pomocą radiologicznych lub fotograficznych metod zgodnie z wytycznymi RECIST wersja 1.1
- brak wcześniejszego leczenia, progresja w trakcie lub po pierwszej linii immunoterapii z powodu miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego lub przerzutowego czerniaka
- możliwość stosowania doustnych leków
- możliwość spełnienia warunków protokołu wg oceny lekarzy
- ujemny wynik testu beta-HCG wykonany w ciągu 72 godzin przed podaniem 1 dawki leku (u kobiet w wieku reprodukcyjnym)

#### Kryteria wykluczenia

- nieleczone zmiany w OUN
- czerniak błony naczyniowej lub śluzowej
- serododatni wynik na obecność HIV i/lub aktywne zapalenie wątroby typu B lub C
- przerzuty do opony miękkiej i pajączynówki mózgu i rdzenia kręgowego w historii choroby
- zamknięcie żyły siatkówki (RVO, z ang. *retinal vein occlusion*) lub ryzyko wystąpienia RVO
- zespół Gilberta
- poprzednie leczenie inhibitorami BRAF lub MEK, poprzednie leczenie chemioterapią systemową, intensywna radioterapia miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego czerniaka

**BRAFTOVI® + MEKTOVI®**  
(enkorafenib + binimetynib)

w leczeniu nieresekcyjnego lub uogólnionego czerniaka z obecnością mutacji BRAF V600



COLUMBUS (publikacje: *Dummer 2018, Dummer 2018a, Dummer 2018b, Arance 2017, Gogas 2018, Dummer 2016, Gogas 2017*, [REDACTED]), NCT01909453; EudraCT: 2013-001176-38

- stosowanie preparatów będących w fazie badań innych niż immunoterapia stosowana w leczeniu miejscowo zaawansowanego, nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka (terapia immunologiczna musi zostać zakończona  $\geq 6$  tygodni przed randomizacją)
- zaburzenia sercowo-naczyniowe lub istotna choroba sercowo-naczyniowa
- niekontrolowane nadciśnienie tętnicze
- schorzenia nerwowo-mięśniowe związane z wysokim stężeniem kinazy kreatynowej

Charakterystyka populacji	Wiek, mediana (zakres) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	ECOG n (%)	Mutacja BRAF, n (%)		Stadium zaawansowania wg AJCC, n (%)			Liczba zajętych organów, n (%)	Wcześniejsza immunoterapia, n (%)	
				BRAF <sup>V600E</sup>	BRAF <sup>V600K</sup>	IIIB/IIIC	IVM1a	IVM1b			IVM1c
EncoBini, N = 192	57,0 (20-89)	115 (60)	0: 136 (71) 1: 56 (29)	170 (89)	22 (11)	9 (5)	26 (14)	34 (18)	123 (64)	1: 47 (24) 2: 58 (30) $\geq 3$ : 87 (45)	57 (30)
Wemurafenib, N = 191	56,0 (21-82)	111 (58)	0: 140 (73) 1: 51 (27)	168 (88)	23 (12)	11 (6)	24 (13)	31 (16)	125 (65)	1: 45 (24) 2: 59 (31) $\geq 3$ : 87 (46)	57 (30)

#### Wyjściowe różnice między grupami

Wyjściowe charakterystyki kliniczno-demograficzne włączonych pacjentów były dobrze zbalansowane pomiędzy grupami.

Liczba chorych	Kwalifikacja	Chorzy poddani randomizacji	Analiza skuteczności	Analiza bezpieczeństwa	Przerwanie udziału w badaniu	Kontynuacja badania w dniu odcięcia danych do analizy	
						[19.05.2016]	[07.11.2017]
EncoBini		192	192 (100%)	192 (100%)	124 (65%)	68 (35%)	42 (22%)
Wemurafenib	1345	191	191 (100%)	186 (97,4%)	159 (83%)	27 (14%)	13 (7%)
<b>Łącznie</b>		<b>383</b>	<b>383</b>	<b>378 (98,7%)</b>	<b>283 (73,9%)</b>	<b>95 (24,8%)</b>	<b>55 (14,4%)</b>

#### Wyniki

##### Analiza skuteczności

Data odcięcia danych: 19.05.2016

Punkt końcowy	Ocena	EncoBini, N=192	Wemurafenib, N=191	HR (95% CI)
PFS, mediana (95% CI) [mies.]	ocena centralna	14,9 (11,0; 18,5)	7,3 (5,6; 8,2)	HR = 0,54 (0,41; 0,71), p < 0,0001
	ocena lokalna	14,8 (10,4; 18,4)	7,3 (5,7; 8,5)	HR = 0,49 (0,37; 0,64), p < 0,0001
TTR, mediana (95% CI) [mies.]	ocena centralna	1,8 (1,8; 1,9)	1,9 (1,8; 1,9)	–
DOR, mediana (95% CI) [mies.]	ocena centralna	16,6 (12,2; 20,4)	12,3 (6,9; 16,9)	–
	ocena lokalna	16,2 (12,7; 24,1)	8,4 (5,8; 11,0)	–
Punkt końcowy	Ocena	EncoBini, N=192	Wemurafenib, N=191	RB (95% CI)
Najlepsza odpowiedź na leczenie, ocena centralna, n (%*)	ORR	121 (63)	77 (40,3)	1,56 (1,28; 1,92), p < 0,0001
	CR	15 (8)	11 (6)	1,36 (0,64; 2,88), p = 0,4266
	PR	106 (55)	66 (35)	1,60 (1,27; 2,02), p < 0,0001
	StD	56 (29)	79 (41)	0,71 (0,53; 0,93), p = 0,0137
	PD	15 (8)	35 (18)	0,43 (0,24; 0,75), p = 0,0034

BRAFTOVI® + MEKTOVI®  
(enkorafenib + binimetynib)

w leczeniu nieresekcyjnego lub uogólnionego czerniaka z obecnością mutacji BRAF V600

COLUMBUS (publikacje: *Dummer 2018, Dummer 2018a, Dummer 2018b, Arance 2017, Gogas 2018, Dummer 2016, Gogas 2017*, [REDACTED]), NCT01909453; EudraCT: 2013-001176-38

Kontrola choroby, n (%*, 95% CI)	DCR (ocena centralna)	177 (92%, 87; 96)	156 (82%, 75; 87)	1,13 (1,04; 1,22), p = 0,0026
Najlepsza odpo- wiedź na leczenie, ocena lokalna, n (%)	ORR	144 (75)	94 (49,2)	1,56 (1,27; 1,90), p<0,0001
	CR	31 (16)	14 (7)	2,20 (1,21; 4,01), p = 0,0097
	PR	113 (59)	80 (42)	1,41 (1,15; 1,72), p = 0,0011
	StD	35 (18)	66 (35)	0,53 (0,37; 0,75), p = 0,0005
	PD	13 (7)	31 (16)	0,42 (0,23; 0,77), p = 0,0054
Kontrola choroby, n (%*, 95% CI)	DCR (ocena lokalna)	179 (93%, 89; 96)	160 (84%, 78; 89)	1,11 (1,03; 1,20), p = 0,0041
Data odcięcia danych: 07.11.2017				
Punkt końcowy	Ocena	EncoBini, N=192	Wemurafenib, N=191	HR (95% CI)
PFS, mediana (95% CI) [mies.] ( <i>Dummer 2018a</i> )	ocena centralna	14,9 (11,0; 20,2)	7,3 (5,6; 7,9)	HR = 0,51 (0,39; 0,67), p < 0,0001
OS, mediana (95% CI) [mies.] ( <i>Dummer 2018a</i> )	ocena centralna	33,6 (24,4; 39,2)	16,9 (14,0; 24,5)	HR = 0,61 (0,47; 0,79), p < 0,001
DOR, mediana (95% CI) [mies.] ( <i>Dummer 2018a</i> )	ocena centralna	18,6 (12,7; 24,1)	12,3 (6,9; 14,5)	–
	ocena lokalna	16,2 (11,1; 24,1)	7,7 (5,8; 11,0)	–
Punkt końcowy	Ocena	EncoBini, N=192	Wemurafenib, N=191	RB (95% CI)
Najlepsza odpo- wiedź na leczenie, ocena centralna, n (%*)	ORR	122 (64)	78 (41)	1,56 (1,27; 1,90), p<0,0001
	CR	21 (11)	15 (8)	1,37 (0,74; 2,52), p = 0,3158
	PR	100 (52)	61 (32)	1,60 (1,26; 2,05), p = 0,0002
	StD	56 (29)	76 (40)	0,71 (0,54; 0,94), p = 0,0176
	PD	15 (8)	36 (19)	0,41 (0,23; 0,73), p = 0,0024
Kontrola choroby, n (%*, 95% CI)	DCR (ocena centralna)	177 (92%, 87; 96)	155 (81%, 75; 86)	1,14 (1,05; 1,23), p = 0,0019
Najlepsza odpo- wiedź na leczenie, ocena lokalna, n (%*)	ORR	145 (76)	93 (49)	1,55 (1,30; 1,81), p<0,0001
	CR	37 (19)	15 (8)	2,30 (1,33; 3,99), p = 0,0031
	PR	108 (56)	78 (41)	1,38 (1,11; 1,70), p = 0,0030
	StD	33 (17)	67 (35)	0,50 (0,34; 0,72), p = 0,0002
	PD	13 (7)	31 (16)	0,45 (0,25; 0,82), p = 0,0088
Kontrola choroby, n (%*, 95% CI)	DCR (ocena lokalna)	179 (93%, 88; 96)	160 (84%, 78; 89)	1,11 (1,03; 1,19), p = 0,0063

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

**Czas trwania leczenia** (mediana) w grupie EncoBini dla poszczególnych składowych terapii wynosił 51,2 tygodni (IQR: 27,1; 79,7) dla enkorafenibu oraz 50,6 tygodni (IQR: 26,1; 79,7) dla binimetynibu. Mediana czasu trwania leczenia wynosiła 31,4 tygodni (IQR: 16,6; 69,1) w grupie enkorafenibu i 27,1 tygodni (IQR: 15,1; 48,3) w grupie wemurafenibu.

#### Jakość życia

- Zmiana punktacji w skali **FACT-M**: EncoBini vs VM, średnia zmiana (SD) (*Gogas 2017*):
  - 7 cykl: 1,35 (9,64) vs -2,19 (8,62)
  - 15 cykl: 0,40 (7,92) vs -1,72 (9,69)

**COLUMBUS** (publikacje: *Dummer 2018, Dummer 2018a, Dummer 2018b, Arance 2017, Gogas 2018, Dummer 2016, Gogas 2017, ██████████*), NCT01909453; EudraCT: 2013-001176-38

- Zmiana punktacji w skali **EORTC QLQ C30 (Global Health Status)**: EncoBini vs VM, średnia zmiana (SD) (*Gogas 2017*):
  - 7 cykl: 1,53 (23,26) vs -3,04 (28,21)
  - 15 cykl: 5,02 (19,13) vs -10,30 (29,83)

**Hospitalizacja:** EncoBini vs VM (*Arance 2017*)

- Liczba pacjentów hospitalizowanych po raz pierwszy podczas badania/100 osobomiesięcy, n (95% CI): 2,3 (1,6; 3,0) vs 4,4 (3,2; 5,6)
- Liczba pacjentów hospitalizowanych z powodu AEs po raz pierwszy podczas badania/100 osobomiesięcy, n (95% CI): 2,2 (1,6; 2,9) vs 4,0 (2,9; 5,2)
- Długość hospitalizacji: 30,6 dni/100 osobomiesięcy vs 46,1 dni/100 osobomiesięcy
- Mediana czasu do pierwszej hospitalizacji [mies.] (95% CI): 5,59 (2,99; 6,64) vs 3,12 (2,20; 4,37)

**Analiza bezpieczeństwa, EncoBini [N = 192] vs Wemurafenib [N = 186], n (%\*):** (data odcięcia danych: maj 2016 r.)

- TRAEs, prowadzące do przerwania terapii: 12 (6) vs 26 (15)
- AEs wymagające przerwy i/lub modyfikacji dawkowania: 92 (48) vs 114 (61)
- SAEs: 66 (34) vs 69 (37)
- AEs (gorączka) związane z działaniem inhibitora kinazy BRAF, dabrafenib: 35 (18) vs 55 (30)
- AEs (nadwrażliwość na światło) związane z działaniem inhibitora kinazy BRAF, wemurafenib: 9 (5) vs 56 (30)
- AEs specyficzne dla inhibitorów MEK:
  - retinopatia surowicza: 38 (20) vs 3 (2)
  - niewydolność lewej komory: 15 (8) vs 1 (1)
- zgony:
  - ogółem: 17 (9) vs 19 (10)
  - w trakcie leczenia: 11 (6) vs 17 (9)
  - związane z leczeniem: 1 (1) vs 0 (0) ; zgon uznano za prawdopodobnie związany z leczeniem (pacjent przerwał terapię w 9 dniu i popełnił samobójstwo w dniu 24)

AEs 3 lub 4 stopnia, wyst. u $\geq 1\%$ chorych	EncoBini, N=192, n (%*)		Wemurafenib, N=186, n (%*)	
	3 st.	4 st.	3 st.	4 st.
$\geq 1$ AEs	111 (58)		118 (63)	
nudności	3 (2)	0	3 (2)	0
biegunka	4 (2)	1 (1)	4 (2)	0
wymioty	3 (2)	0	2 (1)	0
zmęczenie	4 (2)	0	4 (2)	0
ból stawów	1 (1)	0	11 (6)	0
wzrost aktywności kinazy fosfokreatynowej	11 (6)	2 (1)	0	0
zaparcia	0	0	0	1 (1)
ból głowy	3 (2)	0	1 (1)	0
astenia	2 (1)	1 (1)	8 (4)	0
gorączka	7 (4)	0	0	0
ból brzucha	5 (3)	0	1 (1)	0
niedokrwistość	7 (4)	1 (1)	3 (2)	1 (1)

**COLUMBUS** (publikacje: *Dummer 2018, Dummer 2018a, Dummer 2018b, Arance 2017, Gogas 2018, Dummer 2016, Gogas 2017*, [REDACTED]), NCT01909453; EudraCT: 2013-001176-38

wzrost aktywności $\gamma$ -glutamylotransferazy	18 (9)	0	5 (3)	1 (1)
hiperkeratoza	1 (1)	0	0	0
wysypka	1 (1)	1 (1)	6 (3)	0
ból mięśni	0	0	1 (1)	0
zawroty głowy	3 (2)	0	0	0
wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej	10 (5)	0	3 (2)	0
nadciśnienie	11 (6)	0	6 (3)	0
ból kończyn	2 (1)	0	2 (1)	0
świąd	0	1 (1)	0	0
ból pleców	1 (1)	0	2 (1)	1 (1)
bezsenna	0	0	0	0
rogowiec dłoni i stóp	0	0	2 (1)	0
spadek apetytu	0	0	2 (1)	0
rumień	0	0	1 (1)	0
zespół erytrodyzestezi dłoniowo-podeszwowej	0	0	2 (1)	0
ból mięśniowo-szkieletowy	0	0	2 (1)	0
nadwrażliwość na światło	1 (1)	0	2 (1)	0
rogowiak kolczystokomórkowy	0	0	6 (3)	0
wysypka grudkowo-plamista	0	0	8 (4)	0

**Analiza bezpieczeństwa, EncoBini [N = 192] vs Wemurafenib [N = 186], n (%\*):** (data odcięcia danych: listopad 2017 r.)

- TRAEs, prowadzące do przerwania terapii: 29 (15) vs 32 (17)
- AEs wymagające przerwy i/lub modyfikacji dawkowania: 102 (53) vs 115 (62)
- zgony:
  - ogółem: 23 (12) vs 20 (11)
  - w trakcie leczenia: 15 (8) vs 19 (10)

AEs 3 lub 4 stopnia, wyst. u $\geq 1\%$ chorych, n (%*)	EncoBini, N=192		Wemurafenib, N=186	
	3 st.	4 st.	3 st.	4 st.
nudności	4 (2)	0	3 (2)	0
biegunka	4 (2)	1 (1)	4 (2)	0
wymioty	3 (2)	0	2 (1)	0
zmęczenie	4 (2)	0	4 (2)	0
ból stawów	2 (1)	0	11 (6)	0
wzrost aktywności kinazy fosfokreatynowej	11 (6)	3 (2)	0	0
ból głowy	3 (2)	0	1 (1)	0
zaparcia	0	0	0	1 (1)

COLUMBUS (publikacje: *Dummer 2018, Dummer 2018a, Dummer 2018b, Arance 2017, Gogas 2018, Dummer 2016, Gogas 2017*, [REDACTED]), NCT01909453; EudraCT: 2013-001176-38

astenia	2 (1)	1 (1)	8 (4)	0
gorączka	7 (4)	0	0	0
ból brzucha	5 (3)	0	2 (1)	0
niedokrwistość	8 (4)	1 (1)	4 (2)	1 (1)
ból mięśni	0	0	1 (1)	0
zawroty głowy ( <i>dizziness</i> )	4 (2)	0	0	0
wzrost aktywności γ-glutamylotransferazy	18 (9)	0	5 (3)	1 (1)
hiperkeratoza	1 (1)	0	0	0
wysypka	2 (1)	1 (1)	6 (3)	0
nadciśnienie	12 (6)	0	6 (3)	0
ból pleców	2 (1)	0	3 (2)	1 (1)
skurcz mięśni	1 (1)	0	1 (1)	0
ból w górnej części brzucha	2 (1)	0	2 (1)	0
kaszel	1 (1)	0	1 (1)	0
świąd	0	1 (1)	0	0
obrzęk obwodowy	3 (2)	0	2 (1)	0
ból kończyn	2 (1)	0	2 (1)	0
wzrost aktywności ALT	10 (5)	0	3 (2)	0
spadek apetytu	0	0	2 (1)	0
rogowiec dłoni i stóp	0	0	2 (1)	0
wzrost aktywności AST	4 (2)	0	3 (2)	0
rumień	0	0	1 (1)	0
ból mięśniowo-szkieletowy	0	0	2 (1)	0
hiperglikemia	5 (3)	0	1 (1)	0
zespół erytrodyzesteji dłoniowo-podeszwowej	0	0	2 (1)	0
nadwrażliwość na światło	1 (1)	0	2 (1)	0
przerzuty do OUN	3 (2)	1 (1)	4 (2)	0
uogólniony świąd	0	0	2 (1)	0
uogólniona wysypka	0	0	8 (4)	0
ogólne pogorszenie stanu zdrowia	3 (2)	1 (1)	6 (3)	2 (1)
rogowiak kolczystokomórkowy	1 (1)	0	6 (3)	0
ból	2 (1)	0	0	0
wysięk w opłucnej	4 (2)	0	1 (1)	0
wysypka plamisto-grudkowa	0	0	8 (4)	0

**COLUMBUS** (publikacje: *Dummer 2018, Dummer 2018a, Dummer 2018b, Arance 2017, Gogas 2018, Dummer 2016, Gogas 2017*, [REDACTED]), NCT01909453; EudraCT: 2013-001176-38

rak płaskonabłonkowy 0 0 8 (4) 0

#### Uwagi

- wyniki kliniczne badania *COLUMBUS* opublikowano w publikacjach: *Dummer 2018* (publikacja główna), *Dummer 2018a, Gogas 2017*, na plakat konferencyjnych: *Arance 2017, Gogas 2018*, na prezentacjach konferencyjnych: *Dummer 2018b, Dummer 2016* oraz w dokumentach udostępnionych przez Zleceniodawcę ([REDACTED])
- przydział do grup w stosunku 1:1:1
- randomizacja: interaktywny system aktywowany głosem, dostarczony przez firmę Parexel International, czynniki stratyfikacji: stadium zaawansowania nowotworu wg AJCC (IIIB, IIIC, IVM1a, IVM1b lub IVM1c), status ECOG (0 lub 1), status mutacji *BRAF* (*BRAF<sup>FV600E</sup>*, *BRAF<sup>V600K</sup>*)
- zaślepienie: badacze i pacjenci nie byli zaślepieni w zakresie przydziału do grup terapeutycznych, pierwszorzędowe punkty końcowe były poddawane ocenie centralnej przez niezależną komisję zaślepioną (BIRC) w stosunku do przydzielonej interwencji
- ramy czasowe badania: 30 grudzień 2013 – 10 kwiecień 2015
- data odcięcia danych (*data cut-off*): 19.05.2016 oraz 07.11.2017
- badanie zaplanowano w dwóch częściach (z tym samym protokołem), a porównanie dotyczyło terapii skojarzonej EncoBini z binimetynibem vs VM i enkorafenibem. Na prośbę FDA zaplanowaną fazę 2 badania, której celem była ocena dodania binimetynibu do terapii skojarzonej, która obejmowała podawanie enkorafenibu w maksymalnej tolerowanej dawce w monoterapii (300 mg) vs enkorafenib w monoterapii. W badaniu przedstawiono porównanie EncoBini (ocena PFS - pierwszorzędowy punkt końcowy) z monoterapią wemurafenibem, a także z monoterapią enkorafenibem (w dawce 300 mg) (ocena PFS - kluczowy drugorzędowy punkt końcowy) służące hierarchizacji analizy skuteczności dla kluczowego drugorzędowego punktu końcowego, gdy pierwszorzędowy punkt końcowy uzyskał istotność statystyczną. Ze względu na to, że enkorafenib w monoterapii nie jest rozważanym postępowaniem oraz nie stanowi właściwego komparatora dla ocenianej interwencji, danych dotyczących tej grupy nie przedstawiono w niniejszym raporcie.

Tabela 160. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *COMBI-d*.

**COMBI-d** (publikacje: *Long 2014, Long 2015, Long 2017, Schadendorf 2015*), NCT01584648; EudraCT: 2011-006088-23

#### Metodyka

<b>Rodzaj badania</b>	prospektywne badanie III fazy z randomizacją, w układzie równoległym		
<b>Zaślepienie</b>	podwójne zaślepienie ( <i>double-blinded</i> )		
<b>Skala Jadad</b>	5 (R2, B2, W1)	<b>Klasyfikacja AOTMIT</b>	IIA
<b>Liczba ośrodków</b>	113 ośrodków w 14 krajach	<b>Sponsor</b>	GlaxoSmithKline
<b>Okres obserwacji</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>mediana 9 mies. (zakres: 0-16) (odcięcie danych: 08.2013, <i>Long 2014</i>)</li> <li>dotatkowe 17 mies. (odcięcie danych: 12.01.2015, <i>Long 2015</i>)</li> <li>grupa DB + TM: mediana 20,0 mies.</li> <li>grupa DB: mediana 16,0 mies.</li> <li>≥36 mies. dla pacjentów pozostających przy życiu (odcięcie danych: 15.02.2016, <i>Long 2017</i>)</li> </ul>		
<b>Oszacowanie wielkości próby</b>	<p>Założono uzyskanie 90% mocy w wykazaniu poprawy całkowitego przeżycia (OS, z ang. <i>overall survival</i>) rzędu 70% (HR = 0,5889) przy medianie PFS w grupie terapii skojarzonej = 9 mies. i medianie PFS w grupie dabrafenibu = 5,3 mies. Aby spełnić powyższe założenia analiza OS powinna być przeprowadzona kiedy całkowita liczba zdarzeń (zgonów) wyniesie 155. W związku z tym całkowitą wielkość grupy oszacowano na 340 pacjentów (170 w każdej grupie poddanej randomizacji 1:1).</p> <p>Końcowa ocena zostanie przeprowadzona kiedy 70% pacjentów poddanych randomizacji umrze lub zostanie utracona z obserwacji.</p>		
<b>Analiza</b>	<p><u>Analiza skuteczności</u> – przeprowadzona w populacji ITT (z ang. <i>intention-to-treat</i>), czyli wszystkich pacjentów poddanych randomizacji. Wyniki pacjentów były analizowane zgodnie z przydzielonymi grupami oraz</p>		

**BRAFTOVI® + MEKTOVI®**  
(enkorafenib + binimetynib)

w leczeniu nieresekcyjnego lub uogólnionego czerniaka z obecnością mutacji *BRAF V600*

COMBI-d (publikacje: Long 2014, Long 2015, Long 2017, Schadendorf 2015), NCT01584648; EudraCT: 2011-006088-23

**statystyczna** stratyfikacją uwzględnioną podczas randomizacji.  
Analiza bezpieczeństwa – przeprowadzona wśród wszystkich pacjentów, którzy otrzymali  $\geq 1$  dawkę leku i zostali poddani  $\geq 1$  ocenie bezpieczeństwa po rozpoczęciu leczenia  
Populacja PK – wszystkie osoby z populacji oceny bezpieczeństwa, od których pobrano próbkę do analizy.  
Populacja cfDNA – wszyscy pacjenci z populacji ITT, od których pobrano próbkę na cfDNA.

**Pierwszorzędowe:**

- przeżycie bez progresji (PFS, z ang. *progression-free survival*) – zdefiniowane jako czas od randomizacji do pierwszej udokumentowanej progresji choroby lub zgonu (niezależnie od przyczyny)

**Drugorzędowe:**

**Punkty końcowe**

- przeżycie całkowite (OS, z ang. *overall survival*) – zdefiniowane jako czas od daty randomizacji do daty zgonu z jakiegokolwiek przyczyny
- całkowity odsetek odpowiedzi (ORR, z ang. *overall response rate*) – zdefiniowane jako procent pacjentów z potwierdzoną lub niepotwierdzoną całkowitą odpowiedzią (CR, z ang. *complete response*) lub częściową odpowiedzią (PR, z ang. *partial response*)
- czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR, z ang. *duration of response*) – czas od udokumentowanej odpowiedzi na leczenie (CR lub PR) do pierwszej udokumentowanej progresji choroby lub zgonu (niezależnie od przyczyny)
- bezpieczeństwo
- ocena punktów końcowych zgodnie z RECIST wersja 1.1

**Interwencja i komparatory**

**Interwencja:** Dabrafenib (DB) 150 mg p.o. 2 razy dziennie + trametynib (TM) 2 mg p.o. 1 raz dziennie

**Komparator:** Dabrafenib (DB) 150 mg p.o. 2 razy dziennie + PBO

**Populacja**

**Kryteria włączenia**

- histologicznie potwierdzony nieresekcyjny (stadium IIIC) lub dający przerzuty (stadium IV) czerniak
- obecność mutacji BRAF<sup>V600E</sup> lub BRAF<sup>V600K</sup>
- u leczonych z powodu zmian przerzutowych w mózgu brak powiększania zmiany w okresie  $\geq 12$  tyg. przed włączeniem.
- co najmniej jedna mierzalna zmiana (mierzalna choroba)
- wszystkie zdarzenia niepożądane związane z poprzednim leczeniem  $\leq 1$  stopień wg CTCAE v. 4.0
- wiek  $\geq 18$  lat
- ocena stanu wydolności w skali ECOG 0 lub 1.
- kobiety w wieku rozrodczym – negatywny test ciążowy  $\leq 14$  przed randomizacją
- konieczność stosowania skutecznej antykoncepcji
- brak dysfunkcji narządowych (w tym serca)
- prawidłowe parametry laboratoryjne

**Kryteria wykluczenia**

- ryzyko, wywiad lub dowody świadczące o niedrożności żyły środkowej siatkówki lub zauważalna patologia siatkówki
- wcześniejsze leczenie inhibitorami BRAF lub MEK
- wcześniejsze leczenie systemowe (chemio-, immunoterapia, terapia biologiczna)
- leczenie ipilimumabem musi zakończyć się min. 8 tyg. przed randomizacją
- stosowanie leczenia eksperymentalnego  $\leq 28$  dni przed randomizacją
- duża operacja, rozległa radioterapia, chemioterapia o opóźnionej toksyczności  $\leq 21$  dni przed randomizacją
- stosowanie zabronionych protokołem leków.
- zaburzenia ze strony układu sercowo naczyniowego
- rozpoznany inny nowotwór
- każda poważna choroba zagrażająca bezpieczeństwu chorego lub mogąca wpływać negatywnie na stosowanie się do protokołu
- zakażenie HIV, aktywne zakażenie HBV lub HCV

BRAFTOVI® + MEKTOVI®  
(enkorafenib + binimetynib)

w leczeniu nieresekcyjnego lub uogólnionego czerniaka z obecnością mutacji BRAF V600

COMBI-d (publikacje: Long 2014, Long 2015, Long 2017, Schadendorf 2015), NCT01584648; EudraCT: 2011-006088-23

▪ niedobór dehydrogenazy glukozy-6-fosforanu

Charakterystyka populacji	Wiek, mediana (zakres) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	ECOG, n (%)	Mutacja BRAF, n (%)		Liczba zajętych narządów, n (%)	Wcześniejsza immunoterapia, n (%)	
				BRAF <sup>V600E</sup>	BRAF <sup>V600K</sup>			
Dabrafenib + trametynib, N = 352	55,0 (81-91)	208 (59)	0: 248/350 (71) 1: 102/350 (29)	312/346 (90) <sup>#</sup>	34/346 (10) <sup>#</sup>	<3: 177/351 (50) ≥3: 174 /351 (50)	61 (17)	
Wemurafenib, N = 352	54,0 (18-88)	180 (51)	0: 248/352 (70) 1: 104/352 (30)	317/351 (90) <sup>#</sup>	34 /351(10) <sup>#</sup>	<3: 201/352 (57) ≥3: 151/352 (43)	93 (26)	
Charakterystyka populacji	Poziom LDH n (%)		Stadium guza n (%)			Przerzuty n (%)		
	>GGN	≤GGN	IVM1c	IIIc, IVM1a, lub IVM1b	M0	M1a	M1b	M1c
Dabrafenib + trametynib, N = 352	118/351 (34)	233/351 (66)	221/351 (63)	130/351 (37)	14/351 (4)	55/351 (16)	61/351 (17)	221/351 (63)
Wemurafenib, N = 352	114/352 (32)	238/352 (68)	208/351 (59)	143/351 (41)	26/351 (7)	50/351 (14)	67/351 (19)	208/351 (59)
<b>Wyjściowe różnice między grupami</b>	Wyjściowe charakterystyki kliniczno-demograficzne włączonych pacjentów były dobrze zbalansowane pomiędzy grupami.							
Liczba chorych	Kwalifikacja	Chorzy poddani randomizacji	Analiza skuteczności, n (%)	Analiza bezpieczeństwa, n (%)	Przerwanie udziału w badaniu, n (%)		Kontynuacja badania w dniu odcięcia danych do analizy n (%)	
					Long 2014	Long 2015	Long 2014	Long 2015
<b>DB + TM</b>	423	211	211 (100%)	209 (99,1%)	119 (56,4)	145 (68,7)	111 (53)	64 (30,3)
<b>VM</b>		212	212 (100%)	211 (99,5%)	119 (56,1)	176 (83,0)	90 (42)	35 (16,5)

**Wyniki**

**Analiza skuteczności**

**Data odcięcia danych:**

Long 2014: bd.

Long 2017: 15 luty 2016

Punkt końcowy	DB + TM, N = 211	VM + PBO, N=212	HR (95% CI)
PFS, mediana (95% CI) [mies.]	11,0	8,8	0,71 (0,57; 0,88)
OS mediana (95% CI) [mies.]	25,1	18,7	0,75 (0,58; 0,96)
PFS podgrupa z LDH > GGN mediana (95% CI) [mies.]	bd.	bd.	0,61 (0,43; 0,88)
OS podgrupa z LDH > GGN mediana (95% CI) [mies.]	bd.	bd.	0,61 (0,41; 0,89)

BRAFTOVI® + MEKTOVI®  
(enkorafenib + binimetynib)

w leczeniu nieresekcyjnego lub uogólnionego czerniaka z obecnością mutacji BRAF V600



COMBI-d (publikacje: Long 2014, Long 2015, Long 2017, Schadendorf 2015), NCT01584648; EudraCT: 2011-006088-23

PFS podgrupa z LDH ≤ GGN mediana (95% CI) [mies.]	bd.	bd.	0,7 (0,53; 0,93)
OS podgrupa z LDH ≤ GGN mediana (95% CI) [mies.]	bd.	bd.	0,74 (0,53; 1,03)
ORR n (%) (95% CI)	144 (68,2)	116 (54,7)	–
Całkowita odpowiedź (CR), n (%) (Long 2014)	22/210 (10)	18/210 (9)	–
Całkowita odpowiedź (CR), n (%) (Long 2017)	38 (18)	31 (15)	–
Częściowa odpowiedź (PR), n (%) (Long 2014)	118/210 (56)	90/210 (43)	–
Częściowa odpowiedź (PR), n (%) (Long 2017)	106 (50)	85 (40)	–
Choroba stabilna (SD), n (%) (Long 2014)	54/210 (26)	69/210 (33)	–
Choroba stabilna (SD), n (%) (Long 2017)	51 (24)	68 (32)	–

#### Czas trwania leczenia:

Long 2014: bd.

Long 2017: mediana czasu trwania leczenia w grupie DB + TM vs. VM + PBO: 11,8 (0,4-43,7) vs 8,3 (0,1-45,3).

#### Jakość życia:

Zmiana punktacji w skali EORTC QLQ C30 (Global Health Status): DB + TM vs VM, różnica w średnich zmianach od wartości wyjściowej (95% CI) (Schadendorf 2015):

- Physical Functioning (32 tyg.): 3,07 (-0,36; 6,49)
- Physical Functioning (PD): 3,24 (-0,70; 7,18)
- Emotional Functioning (32 tyg.): 0,12 (-4,17; 4,42)
- Emotional Functioning (PD): 2,27 (-2,50; 7,04)
- Social Functioning (32 tyg.): 5,38 (0,40; 10,37)
- Social Functioning (PD): 2,33 (-3,01; 7,68)

#### Analiza bezpieczeństwa

AEs	DB + TM, N = 209, [%]	VM, N=211, [%]				
Przerwanie udziału w badaniu związane z AEs	24	14				
Ciężkie AEs	95	80				
AEs stopnia 3-4	100	106				
Ból stawów (w stopniu 3-4)	2,5	0,5				
Podwyższone GGT (w stopniu 3-4)	3	2				
AEs (Long 2015)						
AEs występujące u ≥10 % pacjentów	w dowolnym stopniu	stopień 2	stopień 3	w dowolnym stopniu	stopień 2	stopień 3

## COMBI-d (publikacje: Long 2014, Long 2015, Long 2017, Schadendorf 2015), NCT01584648; EudraCT: 2011-006088-23

Jakiegokolwiek AEs	181 (87)	67 (32%)	66 (32%)	189 (90)	69 (33)	63 (30)
Gorączka	108 (52)	47 (22%)	15 (7%)	52 (25%)	21 (10%)	4 (2%)
Dreszcze	58 (28)	13 (6)	0	29 (14)	5 (2)	1 (<1)
Zmęczenie	56 (27)	20 (10)	4 (2)	59 (28)	21 (10)	
Wysypka	50 (24)	7 (3)	0	42 (20)	5 (2)	1 (<1)
Nudności	41 (20)	8 (4)	0	31 (15)	3 (1)	1 (<1)
Ból głowy	39 (19)	6 (3)	0	35 (17)	11 (5)	0
Biegunka	38 (18)	6 (3)	1 (<1)	19 (9)	3 (1)	
Ból stawów	34 (16)	6 (3)	1 (<1)	49 (23)	17 (8)	
Wymioty	30 (14)	5 (2)	1 (<1)	20 (9)	1 (<1)	
Wzrost aktywności ASPT	22 (11)	4 (2)	6 (3)	6 (3)	1 (<1)	1 (<1)
Obrzęki obwodowe	22 (11)	3 (1)	2 (1)	4 (2)	0	0
Wzrost aktywności ALT	20 (10)	6 (3)	4 (2)	7 (3)	2 (1)	0
Suchość skóry	19 (9)	0	0	29 (14)	3 (1)	0
Świąd	15 (7)	3 (1)	0	23 (11)	3 (1)	0
Hiperkeratoza	13 (6)	0	0	70 (33)	13 (6)	1 (<1)
Zespół dłoniowo-podeszwy	13 (6)	3 (1)	1 (<1)	57 (27)	17 (8)	1 (<1)
Łysienie	10 (5)	0	0	55 (26)	5 (2)	0
Brodawczak	3 (1)	0	0	39 (18)	6 (3)	0
AEs występujące u <10 pacjentów	w dowolnym stopniu	stopień 2	stopień 3	w dowolnym stopniu	stopień 2	stopień 3
Trądzikopodobne zapalenie skóry	17 (8)	4 (2)	0	7 (3)	3 (1)	0
Zdarzenia związane z krwawieniami	13 (6)	0	1 (<1)	9 (4)	2 (1)	1 (<1)
Zmniejszenie frakcji wyrzutowej	9 (4)	6 (3)	0	7 (3)	3 (1)	4 (2)
Rak kolczysto-komórkowy skóry	6 (3)	0	6 (3)	20 (9)	0	20 (9)
Zaburzenia widzenia	4 (2)	1 (<1)	0	4 (2)	0	0
Nowotwory nie	2 (1)	1 (<1)	1 (<1)	4 (2)	0	4 (2)

COMBI-d (publikacje: Long 2014, Long 2015, Long 2017, Schadendorf 2015), NCT01584648; EudraCT: 2011-006088-23

dotyczące skóry

Chorioretinopatia	1 (<1)	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
Nowy pierwotny nowotwór	1 (<1)	0	1 (<1)	4 (2)	2 (1)	1 (<1)

#### Uwagi

- wyniki kliniczne badania COMBI-d opublikowano w publikacjach: Long 2014, Long 2015, Long 2017, Schadendorf 2015.
- randomizacja centralna, komputerowa, za pomocą systemu IVRS, w stosunku 1:1; czynniki stratyfikacji: status mutacji BRAF (V600E vs V600K), aktywność LDH (>GGN vs ≤GGN), alokacja przeprowadzona za pomocą systemu IVRS
- badanie podwójnie zaślepienie w stosunku do pacjentów, badaczy, personelu medycznego w ośrodkach, zaślepienie utrzymywane przy pomocy placebo identycznego w stosunku do leku
- niewielka utrata chorych z obserwacji: 1,9% vs 0% (DB + TM vs DB)
- włączanie do badania prowadzono od maja 2012 do stycznia 2013
- dozwolone było przejście pacjentów z grupy komparatora do grupy interwencji (ang. crossover)
- Dopuszczono redukcję dawki w wypadku wystąpienia toksyczności leczenia.

Tabela 161. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania COMBI-v.

COMBI-v (publikacje: Robert 2015, Grob 2015, Robert 2016a), NCT01597908; EudraCT: 2011-006088-23

#### Metodyka

Rodzaj badania	prospektywne badanie III fazy z randomizacją, w układzie równoległym		
Zaślepienie	brak ( <i>open-label</i> )		
Skala Jadad	3 (R2, B0, W1)	Klasyfikacja AOTMIT	IIA
Liczba ośrodków	193 ośrodków	Sponsor	GlaxoSmithKline
Okres obserwacji	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ grupa DB + TM: mediana 11 mies. (odcięcie danych: 14.07.2014, Robert 2015)</li> <li>▪ grupa VM: mediana 10 mies. (odcięcie danych: 14.07.2014, Robert 2015)</li> <li>▪ mediana okresu obserwacji po progresji choroby była podobna w obu ramionach badania: &lt;3 mies.</li> <li>▪ mediana 23 mies. (odcięcie danych: 07.2016, Robert 2016)</li> </ul>		
Oszacowanie wielkości próby	Założono uzyskanie 90% mocy w wykazaniu poprawy całkowitego przeżycia (OS, z ang. <i>overall survival</i> ) rzędu 48% (HR = 0,675) przy medianie OS w grupie terapii skojarzonej = 20 mies. i medianie OS w grupie wemurafenibu = 13,5. Aby spełnić powyższe założenia analiza OS powinna być przeprowadzona kiedy całkowita liczba zdarzeń (zgonów) wyniesie 288. W związku z tym całkowitą wielkość grupy oszacowano na 694 pacjentów (347 w każdej grupie poddanej randomizacji 1:1).		
Analiza statystyczna	<p><u>Analiza skuteczności</u> – przeprowadzona w populacji ITT (z ang. <i>intention-to-treat</i>), czyli wszystkich pacjentów poddanych randomizacji. Wyniki pacjentów były analizowane zgodnie z przydzielonymi grupami oraz stratyfikacją uwzględnioną podczas randomizacji.</p> <p><u>Analiza bezpieczeństwa</u> – przeprowadzona wśród wszystkich pacjentów, którzy otrzymali ≥1 dawkę leku i zostali poddani ≥1 ocenie bezpieczeństwa po rozpoczęciu leczenia</p> <p><u>Populacja cross-over</u> – wszyscy pacjenci poddani randomizacji, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę VM, u których następnie zmieniono leczenie na DB + TM.</p>		
Punkty końcowe	<p><b>Pierwszorzędowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ przeżycie całkowite (OS, z ang. <i>overall survival</i>) – zdefiniowane jako czas od daty randomizacji do daty zgonu z jakiegokolwiek przyczyny</li> </ul> <p><b>Drugorzędowe:</b></p>		

BRAFTOVI® + MEKTOVI®  
(enkorafenib + binimetynib)

w leczeniu nieresekcyjnego lub uogólnionego czerniaka z obecnością mutacji BRAF V600

COMBI-v (publikacje: *Robert 2015, Grob 2015, Robert 2016a*), NCT01597908; EudraCT: 2011-006088-23

- przeżycie bez progresji (PFS, z ang. *progression-free survival*) – zdefiniowane jako czas od randomizacji do pierwszej udokumentowanej progresji choroby lub zgonu (niezależnie od przyczyny)
- całkowity odsetek odpowiedzi (ORR, z ang. *overall response rate*) – zdefiniowane jako procent pacjentów z potwierdzoną lub niepotwierdzoną całkowitą odpowiedzią (CR, z ang. *complete response*) lub częściową odpowiedzią (PR, z ang. *partial response*)
- czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR, z ang. *duration of response*) – czas od udokumentowanej odpowiedzi na leczenie (CR lub PR) do pierwszej udokumentowanej progresji choroby lub zgonu (niezależnie od przyczyny)
- bezpieczeństwo
- ocena jakości życia
- Ocena punktów końcowych zgodnie z RECIST wersja 1.1

#### Interwencja i komparatory

**Interwencja:** Dabrafenib (DB) 150 mg p.o. 2 razy dziennie + trametynib (TM) 2 mg p.o. 1 raz dziennie

**Komparator:** Wemurafenib (VM) – 960 mg doustnie 2 razy na dobę

Leczenie kontynuowane do momentu wystąpienia progresji choroby, śmierci, nieakceptowalnej toksyczności lub wycofania zgody.

Dopuszczono redukcję dawki w wypadku wystąpienia toksyczności leczenia. W przypadku wystąpienia toksyczności ocenionej jako związana z leczeniem zalecane było obniżenie dawki obu leków jednocześnie (za wyjątkiem gorączki – związana najprawdopodobniej z DB, oraz spadku LVEF – związany za pewne z TM). Pierwsza redukcja dawki DB z 150 mg BID do 100 mg BID, a TM z 2 mg 1 raz dziennie do 1,5 mg 1 raz dziennie. Druga redukcja dawki DB ze 100 mg BID do 75 mg BID, a TM z 1,5 mg 1 raz dziennie do 1 mg 1 raz dziennie. Jeśli w ciągu 4 tygodni stopień nasilenia AE wg CTCAE spadnie do  $\leq 1$  pkt i nie będą zaobserwowane nowe AEs umożliwiono przywrócenie dawki do stosowanej przed redukcją.

#### Populacja

##### Kryteria włączenia

- histologicznie potwierdzony nieresekcyjny (stadium IIIC) lub dający przerzuty (stadium IV) czerniak
- obecność mutacji BRAFV600E lub BRAFV600K
- u leczonych z powodu zmian przerzutowych w mózgu brak powiększania zmiany w okresie  $\geq 12$  tyg. przed włączeniem.
- co najmniej jedna mierzalna zmiana (mierzalna choroba)
- wszystkie zdarzenia nie-pożądane związane z poprzednim leczeniem  $\leq 1$  stopień wg CTCAE v. 4.0
- wiek  $\geq 18$  lat
- ocena stanu wydolności w skali ECOG 0 lub 1.
- kobiety w wieku rozrodczym – negatywny test ciążyowy  $\leq 14$  przed randomizacją
- konieczność stosowania skutecznej antykoncepcji
- brak dysfunkcji narządowych (w tym serca)
- prawidłowe parametry laboratoryjne

##### Kryteria wykluczenia

- ryzyko, wywiad lub dowody świadczące o niedrożności żyły środkowej siatkówki lub zauważalna patologia siatkówki
- wcześniejsze leczenie inhibitorami BRAF lub MEK
- wcześniejsze leczenie systemowe (chemio-, immunoterapia, terapia biologiczna)
- leczenie ipilimumabem musi zakończyć się min. 8 tyg. przed randomizacją.
- stosowanie leczenia eksperymentalnego  $\leq 28$  dni przed randomizacją
- duża operacja, rozległa radioterapia, chemioterapia o opóźnionej toksyczności  $\leq 21$  dni przed randomizacją
- stosowanie zabronionych protokołem leków.
- zaburzenia ze strony układu sercowo naczyniowego\*
- rozpoznany inny nowotwór
- każda poważna choroba zagrażająca bezpieczeństwo chorego lub mogąca wpływać negatywnie na stosowanie się do protokołu
- zakażenie HIV, aktywne zakażenie HBV lub HCV
- niedobór dehydrogenazy glukozy-6-fosforanu

COMBI-v (publikacje: Robert 2015, Grob 2015, Robert 2016a), NCT01597908; EudraCT: 2011-006088-23

Charakterystyka populacji	Wiek, mediana (zakres) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	ECOG, n (%)	Mutacja BRAF, n (%)		Liczba zajętych narządów, n (%)	Wcześniejsza immunoterapia, n (%)	
				BRAF <sup>V600E</sup>	BRAF <sup>V600K</sup>			
DB + TM, N = 352	55,0 (81-91)	208 (59)	0: 248/350 (71) 1: 102/350 (29)	312/346 (90) <sup>#</sup>	34/346 (10) <sup>#</sup>	<3: 177/351 (50) ≥3: 174/351 (50)	61 (17)	
VM, N = 352	54,0 (18-88)	180 (51)	0: 248/352 (70) 1: 104/352 (30)	317/351 (90) <sup>#</sup>	34/351(10) <sup>#</sup>	<3: 201/352 (57) ≥3: 151/352 (43)	93 (26)	
Charakterystyka populacji	Poziom LDH n (%)		Stadium guza n (%)		Przerzuty n (%)			
	>GGN	≤GGN	IVM1c	IIIc, IVM1a, lub IVM1b	M0	M1a	M1b	M1c
DB + TM, N = 352	118/351 (34)	233/351 (66)	221/351 (63)	130/351 (37)	14/351 (4)	55/351 (16)	61/351 (17)	221/351 (63)
VM, N = 352	114/352 (32)	238/352 (68)	208/351 (59)	143/351 (41)	26/351 (7)	50/351 (14)	67/351 (19)	208/351 (59)
<b>Wyjściowe różnice między grupami</b>	Wyjściowe charakterystyki kliniczno-demograficzne włączonych pacjentów były dobrze zbalansowane pomiędzy grupami.							
Liczba chorych	Publikacja	Kwalifikacja	Chorzy poddani randomizacji	Analiza skuteczności, n (%)	Analiza bezpieczeństwa, n (%)	Przerwanie udziału w badaniu, n (%)	Kontynuacja badania w dniu odcięcia danych do analizy, n (%)	
DB + TM	Robert 2015	704	352	352 (100)	350 (99,4)	116 (33)	174 (49)	
VM			352	352 (100)	349 (99,1)	150 (42,6)	89 (25)	
DB + TM	Robert 2016b		352	352 (100)	349 (99,1)	16 (4,5)	66 (19)	
VM			352	352 (100)	349 (99,1)	28 (8,0*)	10 (3)	
<b>Wyniki</b>								
<b>Analiza skuteczności</b>								
Punkt końcowy	DB + TM		VM		HR (95% CI)			
PFS, mediana (95% CI) [mies.]	12,1 (9,7; 14,7)		7,3 (5,7; 7,8)		HR = 0,61 (0,51; 0,73)			
OS mediana (95% CI) [mies.]	26,1 (22,6; 35,1)		17,8 (15,6; 20,7)		HR = 0,68 (0,56; 0,83)			
PFS podgrupa z LDH > GGN mediana (95% CI) [mies.]	5,5 (5,3; 7,3)		4,0 (3,7; 5,4)		HR = 0,70 (0,53; 0,93)			
OS podgrupa z LDH > GGN mediana (95% CI) [mies.]	10,8 (8,9; 14,4)		8,7 (7,3; 10,7)		HR = 0,79 (0,59; 1,07)			
PFS podgrupa z LDH ≤ GGN mediana (95% CI) [mies.]	17,5 (14,9; 21,2)		9,2 (7,6; 10,9)		HR = 0,56 (0,44; 0,70)			
OS podgrupa z LDH ≤ GGN mediana (95% CI) [mies.]	nie osiągnięto		21,6 (18,2; 26,4)		HR = 0,61 (0,47; 0,79)			
ORR n (%) (95% CI)	236/352 (67) (62;72)		187/352 (53)		–			

COMBI-v (publikacje: *Robert 2015*, *Grob 2015*, *Robert 2016a*), NCT01597908; EudraCT: 2011-006088-23

	(48;58)		
Całkowita odpowiedź (CR), n (%) ( <i>Robert 2015</i> )	47/351 (13)	27/350 (8)	–
Całkowita odpowiedź (CR), n (%) ( <i>Robert 2016a</i> )	68/352 (19)	41/352 (12)	–
Częściowa odpowiedź (PR), n (%) ( <i>Robert 2015</i> )	179/351 (51)	153/350 (44)	–
Częściowa odpowiedź (PR), n (%) ( <i>Robert 2016a</i> )	168/352 (48)	146/352 (41)	–
Choroba stabilna (SD), n (%) ( <i>Robert 2015</i> )	92/351 (26)	106/350 (30)	–
Choroba stabilna (SD), n (%) ( <i>Robert 2016a</i> )	83/352 (24)	109/352 (31)	–
Progresja choroby, n (%) ( <i>Robert 2015</i> )	22/351 (6)	38/350 (11)	–
Progresja choroby, n (%) ( <i>Robert 2016a</i> )	22/352 (6)	37/352 (11)	–
Odpowiedź – nie oceniona (ang. <i>not evaluated</i> ) <i>Robert 2016a</i> )	11/352 (11)	18/352 (5)	–
Odpowiedź – nie oceniona (ang. <i>not evaluated</i> ) ( <i>Robert 2015</i> )	11/351 (3)	26/350 (7)	–

#### Jakość życia

Zmiana punktacji w skali **FACT-M**: DB + TM vs VM, różnica w średnich zmianach od wartości wyjściowej (95% CI) (*Grob 2015*):

- 32 tyg.: 3,39 (2,23; 4,55), p<0,001
- Progresja choroby (ang. *disease progression*): 3,68 (2,39; 4,96), p<0,001

Zmiana punktacji w skali **EORTC QLQ C30 (Global Health Status)**: DB + TM vs VM, różnica w średnich zmianach od wartości wyjściowej (95% CI) (*Grob 2015*):

- Global health status (32 tyg.): 7,47 (4,09; 10,86), p<0,001
- Global health status (PD): 7,57 (3,44; 11,70), p<0,001
- Physical Functioning (32 tyg.): 7,08 (4,04; 10,11), p<0,001
- Physical Functioning (PD): 9,15 (5,71; 12, 59), p<0,001
- Emotional Functioning (32 tyg.): 6,19 (2,85; 9,54) p<0,001
- Emotional Functioning (PD.): 6,32 (2,61; 10,03), p<0,001
- Social Functioning (32 tyg.): 11,81 (7,02; 15,22), p<0,001
- Social Functioning (PD): 10,09 (5,58; 14,60), p<0,001

Zmiana punktacji w skali **EQ-5D**: DB + TM vs VM, różnica w średnich zmianach od wartości wyjściowej (95% CI) (*Grob 2015*):

- 32 tyg.: 0,1 (0,06; 0,14)
- PD: 0,11 (0,06; 0,16)

#### Analiza bezpieczeństwa

AEs	DB + TM, N = 350, n (%)	VM, N=349, n (%*)
Przerwanie udziału w badaniu związane z AEs	57 (16,3)	54 (15,5)
Ciężkie AEs	131 (37,4)	122 (35)

COMBI-v (publikacje: *Robert 2015, Grob 2015, Robert 2016a*), NCT01597908; EudraCT: 2011-006088-23

AEs stopnia 3-4	204 (58,3)	229 (65,6)
Ból stawów (w stopniu 3-4)	3 (<1)	15 (4,3)
Podwyższone GGT (w stopniu 3-4)	15 (4,3)	17 (4,9)

#### Uwagi

- data odcięcia danych (*data cut-off*): 17 kwiecień 2014 (po wystąpieniu 222 zdarzeń)
- włączanie chorych zaczęło w czerwcu 2012, a zakończono w listopadzie 2013.
- wyniki kliniczne badania COMBI-v opublikowano w publikacjach: *Robert 2015, Grob 2015 Robert 2016a* (prezentacja ESMO)
- randomizacja centralna, blokowa, w stosunku 1:1; za pomocą interaktywnego systemu centralnego, czynniki stratyfikacji: stadium zaawansowania wg AJCC, ECOG, status mutacji BRAF (w drugiej modyfikacji protokołu mutacja BRAF zastąpiona przez wcześniejszą immunoterapię I linii [tak vs nie])
- alokacja przeprowadzona za pomocą zwalidowanego programu IRT (z ang. Interactive response technology)
- brak zaślepienia (*open-label*), badacze oraz pacjenci nie byli zaślepieni odnośnie przyporządkowanych grup terapeutycznych, ale należy zaznaczyć, że główna analiza dotycząca oceny guza wykonana była przez niezależną, zaślepioną komisję (BIRC)
- niewielka utrata chorych z obserwacji: 0,5% vs 0% (DB+TM vs VM)
- dozwolone było przejście pacjentów z grupy komparatora do grupy interwencji (ang. *crossover*)
- Dopuszczono redukcję dawki w wypadku wystąpienia toksyczności leczenia.

Tabela 162. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *BRF11322 part C*.

BRF11322 part C (publikacje: *Flaherty 2012, Latimer 2015a, Long 2016, Long 2018*), NCT01072175 ; EudraCT

#### Metodyka

Rodzaj badania	Część C: prospektywne badanie II fazy z randomizacją, w układzie równoległym		
Zaślepienie	brak ( <i>open-label</i> )		
Skala Jadad	3 (R2, B0, W1)	Klasyfikacja AOTMIT	IIA
Liczba ośrodków	16 ośrodków na całym świecie	Sponsor	GlaxoSmithKline
Okres obserwacji	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ mediana 14,1 mies. (zakres: 10,8-17,6) (<i>Flaherty 2012</i>)</li> <li>▪ mediana 45,59 mies. (zakres: 42,8-48,8) (odcięcie danych: 15.01.2015, <i>Lang 2016</i>)</li> <li>▪ mediana 66,5, mies. (odcięcie danych: 13.10.2016, <i>Long 2018</i>)</li> </ul>		
Oszacowanie wielkości próby	Wielkość próby została oszacowana na podstawie poprzednich wyników, które wykazały spadek zapadalności na raka podstawnomórkowego skóry (SCC) z 20 % w grupie DB do 3% w grupie terapii skojarzonej DB + TM z mocą 82 % oraz błędem pierwszego rodzaju 5%.		
Analiza statystyczna	<p><u>Analiza skuteczności</u> – przeprowadzona w populacji ITT (z ang. <i>intention-to-treat</i>), czyli wszystkich pacjentów poddanych randomizacji. Wyniki pacjentów były analizowane zgodnie z przydzielonymi grupami oraz stratyfikacją uwzględnioną podczas randomizacji.</p> <p><u>Analiza bezpieczeństwa</u> – przeprowadzona wśród wszystkich pacjentów, którzy otrzymali <math>\geq 1</math> dawkę leku i zostali poddani <math>\geq 1</math> ocenie bezpieczeństwa po rozpoczęciu leczenia</p>		
Punkty końcowe	<p><b>Część A:</b> ocena występowania interakcji pomiędzy TM, a DB.</p> <p><b>Część B:</b> ocena profilu działań niepożądanych (z ang. <i>side-effect profile</i>) i farmakokinetyki wzrastającej dawki DB (75 mg i 150 mg BID) w połączeniu z TM (1 mg, 1,5 mg, 2 mg 1 raz dziennie)</p> <p><b>Część C:</b> badanie 2 fazy</p> <p><b>Pierwszorzędowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ zapadalność na raka kolczystokomórkowego skóry</li> </ul>		

BRF11322 part C (publikacje: *Flaherty 2012, Latimer 2015a, Long 2016, Long 2018*), NCT01072175 ; EudraCT

- przeżycie bez progresji (PFS, z ang. *progression-free survival*) – zdefiniowane jako czas od randomizacji do pierwszej udokumentowanej progresji choroby lub zgonu (niezależnie od przyczyny)
- całkowity odsetek odpowiedzi (ORR, z ang. *overall response rate*) – zdefiniowane jako procent pacjentów z potwierdzoną całkowitą odpowiedzią (CR, z ang. *complete response*) lub częściową odpowiedzią (PR, z ang. *partial response*)
- czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR, z ang. *duration of response*) – czas od udokumentowanej odpowiedzi na leczenie (CR lub PR) do pierwszej udokumentowanej progresji choroby lub zgonu (niezależnie od przyczyny)
- ocena bezpieczeństwa

#### Drugorzędowe:

- przeżycie całkowite (OS, z ang. *overall survival*)
- farmakokinetyka (z ang. *pharmacokinetic activity*)
- Ocena punktów końcowych zgodnie z RECIST wersja 1.

#### Interwencja i komparatory

**Interwencja 1:** DB 150 mg p.o. BID + TM 2 mg p.o. 1 raz dziennie,

**Interwencja 2:** DB 150 mg p.o. BID + TM 1 mg p.o. 1 raz dziennie,

**Interwencja 3:** DB 150 mg p.o. BID,

Dopuszczono przejście pacjentów z grupy dabrafenib do grupy dabrafenib 150 mg p.o. BID + trametynib 1 mg p.o. 1 raz dziennie w przypadku progresji choroby (crossover).

W dalszej części przedstawiono wyniki skuteczności i bezpieczeństwa oraz charakterystykę populacji jedynie dla ramion DB + TM 2 mg p.o. 1 raz dziennie i DB, gdyż tylko te wyniki będą uwzględnione w porównaniu pośrednim.

#### Populacja

<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ histologicznie potwierdzony dający przerzuty czerniak</li> <li>▪ obecność mutacji <i>BRAF</i><sup>V600E</sup> lub <i>BRAF</i><sup>V600K</sup></li> <li>▪ co najmniej jedna mierzalna zmiana (mierzalna choroba)<sup>2</sup></li> <li>▪ u leczonych z powodu zmian przerzutowych w mózgu zmiany stabilne przez ≥3 miesiące</li> <li>▪ wiek ≥18 lat</li> <li>▪ ocena stanu wydolności w skali ECOG 0 lub 1. (part A i B), ≤2 (part C)</li> <li>▪ brak dysfunkcji narządowych</li> <li>▪ kobiety w wieku niereprodukcyjnym, u innych pacjentów konieczność stosowania skutecznej antykoncepcji</li> <li>▪ brak dysfunkcji narządowych</li> <li>▪ w przypadku dodatniego wyniku w kierunku infekcji HPV wymagana świadoma zgoda z uwzględnieniem możliwych skutków zakażenia HPV</li> </ul>
<b>Kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ryzyko (jaskra, hipercholesterolemia, hipetriglicerydemia, nieprawidłowa glikemia na czczo), wywiad lub dowody świadczące o niedrożności żyły środkowej siatkówki lub zauważalna patologia siatkówki (odwarstwienie, zwyrodnienie plamki)</li> <li>▪ wcześniejsze leczenie inhibitorami BRAF lub MEK</li> <li>▪ stosowanie leczenia eksperymentalnego ≤14 dni od przyjęcia pierwszej dawki leku (z obecnego badania)</li> <li>▪ aktualna terapia przeciwnowotworowa (chemio-, radio-, immunoterapia, leczenie biologiczne)</li> <li>▪ stosowanie zabronionego protokołem leczenia (w tym warfaryna)</li> <li>▪ duża operacja, radioterapia, immunoterapia, chemioterapia o opóźnionej toksyczności ≤4 tyg. przed włączeniem</li> <li>▪ jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane związane z poprzednim leczeniem &gt;1 stopień wg CTCAE</li> <li>▪ zakażenie HIV, aktywne zakażenie HBV lub HCV</li> <li>▪ pierwotny nowotwór centralnego systemu nerwowego (CSN) lub nieleczone przerzuty w obrębie CSN, opon mózgowo-rdzeniowych, kompresja rdzenia kręgowego.</li> <li>▪ uzależnienie od alkoholu lub substancji psychoaktywnych ≤6 miesięcy od włączenia</li> <li>▪ ciąża lub laktacja</li> </ul>



BRF11322 part C (publikacje: *Flaherty 2012, Latimer 2015a, Long 2016, Long 2018*), NCT01072175 ; EudraCT

- ciężkie schorzenia narządowe (w tym kardiologiczne)
- niedobór dehydrogenazy glukozy-6-fosforanu
- niemożliwość stosowania się do protokołu

Charakterystyka populacji	Wiek, mediana (zakres) [lata]	N mę- czyzn (%)	ECOG n (%)	Mutacja BRAF, n (%)		Stadium zaawansowania wg AJCC, n (%)				aktywność LDH		Wcześniej- sza immu- noterapia, n (%)
				BRAF <sup>V600E</sup>	BRAF <sup>V600K</sup>	M0	M1a	M1b	M1c	>GGN	≤GGN	
DB + TM, N = 54	58 (27-79)	34 (63)	0: 35 (65) 1: 19 (35)	19 (35)	7 (13)	0	6 (11)	10 (19)	38 (70)	22 (41)	32 (59) <sup>β</sup>	13 (24)
DB, N = 54	50 (18-82)	29 (54)	0: 34 (63) 1: 20 (37)	45 (83)	9 (17)	1 (2)	11 (20)	5 (9)	37 (69)	27 (50)	27 (50) <sup>β</sup>	8 (15)
Wyjściowe różnice między grupami	Wyjściowe charakterystyki kliniczno-demograficzne włączonych pacjentów były dobrze zbalansowane pomiędzy grupami.											

Liczba chorych*	Kwalifikacja N	Chorzy poddani randomi- zacji N	Analiza skuteczności, n (%)	Analiza bezpieczeństwa, n (%)	Przerwanie udziału w badaniu, n (%)	Kontynuacja badania w dniu odcięcia da- nych do analizy, n (%)
DB + TM	162	54	54 (100)	55 (101,9) <sup>^</sup>	41 (75)	13 (24,1*)
DB		54	54 (100)	53 (98,1) <sup>^</sup>	47 (87)	7 (13,0*)

\*nie przedstawiono tu przepływu z jednego ramienia badania: DB + TM 1 mg 1 raz dziennie;

<sup>^</sup>jeden pacjent randomizowany do grupy monoterapii DB otrzymał przez przypadek DB 150 mg BID + TM 2 mg.

### Wyniki

#### Analiza skuteczności

Data odcięcia danych: bd. (Flaherty 2012)

Punkt końcowy	DB + TM, N = 54	DB, N = 54	HR (95% CI)
PFS, mediana (95% CI) [mies.]	9,4	5,8	HR = 0,39 (0,25; 0,62), p < 0,001
	bd.	bd.	HR = 0,55 (0,33; 0,93), p < 0,02*
PFS w podgrupie z LDH ≤ GGN	bd.	bd.	HR = 0,25 (0,12; 0,50)
PFS w podgrupie z LDH > GGN	bd.	bd.	HR = 0,63 (0,34; 1,16)
OS, mediana (95% CI) [mies.]	nie osiągnięto	nie osiągnięto	–
OS, 1 rok [%]	79	70	–
DOR, mediana (95% CI) [mies.]	10,5 (7,4; 14,9)	5,6 (4,5; 7,4)	–
CR lub PR [%]	76	54	–
PFS, 1 rok [%]	41	9	–

\*w ocenie niezależnej komisji

Data odcięcia danych: 13 październik 2016 (Long 2018)

Punkt końcowy	DB + TM, N = 54	DB, N = 54	HR (95% CI)
OS, 4-rok, [%]	30	23	0,76 (0,49; 1,18)

BRAFTOVI® + MEKTOVI®  
(enkorafenib + binimetynib)

w leczeniu nieresekcyjnego lub uogólnionego czerniaka z obecnością mutacji BRAF V600

BRF11322 part C (publikacje: *Flaherty 2012, Latimer 2015a, Long 2016, Long 2018*), NCT01072175 ; EudraCT

OS, 5-rok, [%]	28	21	–
OS, mediana (95% CI) [mies.]	25 (17,5; 36,5)	20,2 (14,5; 27,1)	–
OS, 4-rok w grupie z LDH ≤ GGN [%] (95% CI)	48 (30; 64)	31 (15;50)	–
OS, 5-rok w grupie z LDH ≤ GGN [%] (95% CI)	45 (27; 61)	26 (11; 45)	–
PFS, 4/5-rok [%] (95% CI)*	13 (5; 25)	3 (0; 11)	0,44 (0,28; 0,67)
PFS, 4/5 rok w grupie z LDH ≤ GGN [%]*(95% CI)	23 (9; 41)	6 (2; 14)	–
Najlepsza odpowiedź	CR	9 (17)	–
	PR	32 (59)	–
	Std	13 (24)	–
	PD	0	–
	nie do oceny	0	–
ORR n (%)	41 (76)	29 (54)	–

\*PFS w 4 i 5 roku było takie samo.

**Czas trwania leczenia:** mediana w grupie BM + TM 2 mg 1 raz dziennie wynosiła 11 mies. Mediana czasu trwania leczenia w grupie DB wynosiła 6,1 mies.

#### Analiza bezpieczeństwa

AEs	DB + TM, N = 55, n (%)	DB, N = 53, n (%*)
Przerwanie udziału w badaniu związane z AEs	8 (15)	1 (2)
Ciężkie AEs	39 (71)	15 (28)
AEs stopnia 3-4	37 (67)	25 (47)
Podwyższone GGT (w stopniu 3-4)	3 (6)	0

#### Uwagi

- wyniki kliniczne badania BRF11322 opublikowano w publikacjach: *Flaherty 2012, Latimer 2015a, Long 2016, Long 2018*
- randomizacja komputerowa za pomocą zwalidowanego oprogramowania wewnętrznego, w stosunku 1:1, schemat randomizacji generowany przez Discovery Biometrics
- brak zaślepienia (*open-label*), badacze oraz pacjenci nie byli zaślepieni odnośnie przyporządkowanych grup terapeutycznych, ocena przeżycia wykonywana przez niezależną komisję monitorującą dane
- niewielka utrata chorych z obserwacji: 3,7% vs 1,9% (DB + TM vs DB)
- dozwolone było przejście pacjentów z grupy komparatora do grupy interwencji (ang. *crossover*)
- włączanie chorych zaczęło w marcu 2010, a zakończono w lipcu 2011.

Tabela 163. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *BREAK-3*.

BREAK-3 (publikacje: *Hauschild 2012, Grob 2014, Hauschild 2013, Latimer 2015, Hauschild 2014*), NCT01227889

#### Metodyka

Rodzaj badania	prospektywne badanie III fazy z randomizacją, w układzie równoległym
Zaślepienie	brak ( <i>open-label</i> )

BRAFTOVI® + MEKTOVI®  
(enkorafenib + binimetynib)

w leczeniu nieresekcyjnego lub uogólnionego czerniaka z obecnością mutacji BRAF V600

BREAK-3 (publikacje: *Hauschild 2012, Grob 2014, Hauschild 2013, Latimer 2015, Hauschild 2014*), NCT01227889

<b>Skala Jadad</b>	4 (R2, B1, W1)	<b>Klasyfikacja AOTMIT</b>	IIA
<b>Liczba ośrodków</b>	70 ośrodków w 12 krajach (w tym 2 w Polsce)	<b>Sponsor</b>	GlaxoSmithKline
<b>Okres obserwacji</b>	<p>Mediana okresu obserwacji (data odcięcia danych: 19.12.2011), DB vs DTIC, [mies.]: 5,1 vs 4,8 (<i>Hauschild 2013</i>)</p> <p>Mediana okresu obserwacji (data odcięcia danych: 25.05.2012), DB vs DTIC, [mies.]: 10,5 vs 9,9 (<i>Hauschild 2013</i>)</p> <p>Mediana okresu obserwacji (data odcięcia danych: 18.12.2012), DB vs DTIC, [mies.]: 15,2 vs 12,7 (<i>Hauschild 2013</i>)</p> <p>Mediana okresu obserwacji (data odcięcia danych: 01.2014), DB vs DTIX, [mies.]: 18,6 vs 12,8 (<i>Hauschild 2014</i>)</p>		
<b>Oszacowanie wielkości próby</b>	<p>Badanie zostało zaprojektowane do zakwalifikowania 200 pacjentów oraz zaobserwowania 102 zdarzeń PFS., w celu uzyskania 99,7% mocy statystycznej wykrycia HR równego 0,33 (mediana PFS: 2 miesiące wśród pacjentów otrzymujących dakarbazynę oraz 6 miesięcy wśród chorych otrzymujących dabrafenib)</p> <p>W badaniu użyto jednostronnego testu log-rank z <math>\alpha = 0,02</math></p>		
<b>Analiza statystyczna</b>	<p><u>Analiza skuteczności</u> – wszyscy pacjenci, którzy zostali poddani randomizacji, ocena punktów końcowych przeprowadzana przez badaczy oraz przez niezależną, zaślepioną komisję (IRC, z ang. <i>independent review committee</i>)</p> <p><u>Analiza bezpieczeństwa</u> – wszyscy pacjenci poddani randomizacji, którzy otrzymali <math>\geq 1</math> dawkę leku</p>		
<b>Punkty końcowe</b>	<p><u>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Czas wolny od progresji choroby (PFS, z ang. <i>Progression Free Survival</i>)</b> – oceniany przez indywidualnego badacza z randomizacji, czas od randomizacji do najwcześniejszych danych radiologicznych lub fotograficznych świadczących o progresji choroby lub zgonie bez względu na przyczynę</li> </ul> <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Czas wolny od progresji choroby (PFS)</b> – oceniany przez zaślepioną, niezależną komisję (IRC, z ang. <i>Independent Review Committee</i>);</li> <li>• <b>Przeżycie całkowite (OS, z ang. <i>Overall Survival</i>)</b></li> <li>• <b>Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR, z ang. <i>Objective Response Rate</i>)</b> – oceniana zgodnie z kryteriami RECIST (z ang. <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>) przez indywidualnego badacza oraz IRC; całkowita odpowiedź (CR, z ang. <i>Complete Response</i>), częściowa odpowiedź (PR, z ang. <i>Partial Response</i>), choroba stabilna (StD, z ang. <i>Stable Disease</i>), progresja choroby (PD, z ang. <i>Progressive Disease</i>)</li> <li>• <b>Czas do odpowiedzi na leczenie (TTR, z ang. <i>Time to Response</i>)</b></li> <li>• <b>Czas wolny od progresji choroby po cross-over</b></li> <li>• <b>Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR, z ang. <i>Duration of Response</i>)</b></li> <li>• <b>Jakość życia</b> – ocena przy użyciu kwestionariusza EORTC QLQ-C30 (z ang. <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire</i>), zmiana punktacji w skali EORTC QLQ-C30 oceniana na początku badania, po 6 i po 12 tygodniu (<i>Grob 2014</i>)</li> <li>• <b>Bezpieczeństwo i tolerancja</b></li> </ul>		

#### Interwencja i komparatory

**Interwencja:** Dabrafenib [DB] 150 mg p.o. 2 razy dziennie

**Komparator:** Dakarbazyna [DTIC] 1000 mg/m<sup>2</sup> co 3 tyg.; pacjenci przyporządkowani do grupy DTIC mogli otrzymywać dabrafenib po stwierdzeniu progresji choroby przez IRC

Pacjenci kontynuowali leczenie do momentu wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnych zdarzeń niepożądanych lub wycofania zgody na leczenie

Pacjenci, którzy zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej dakarbazynę, u których doszło do progresji choroby, możliwe było przejście do grupy chorych otrzymujących dabrafenib (*cross-over*). Nie dopuszczano do powyższej zmiany leczenia u chorych, którzy odstąpili od leczenia DTIC ze względu na zdarzenia niepożądane, wycofanie zgody lub z innych powodów

BRAFTOVI® + MEKTOVI®  
(enkorafenib + binimetynib)

w leczeniu nieresekcyjnego lub uogólnionego czerniaka z obecnością mutacji BRAF V600

BREAK-3 (publikacje: Hauschild 2012, Grob 2014, Hauschild 2013, Latimer 2015, Hauschild 2014), NCT01227889

innych niż progresja choroby.

Populacja	
<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>dorośli chorzy <math>\geq 18</math> rż.</li> <li>histologicznie potwierdzone rozpoznanie przerzutowego (stadium IV) lub nieresekcyjnego (stadium III) czerniaka</li> <li>stwierdzenie mutacji BRAFV600E</li> <li>brak wcześniejsze terapii przeciwnowotworowej w leczeniu nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka (za wyjątkiem stosowania interleukiny 2)</li> <li>stan sprawności w skali ECOG 0-1</li> <li>prawidłowa czynność narządów (parametry hematologiczne, czynność wątroby, nerek oraz serca)</li> </ul>
<b>Kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>leczenie chirurgiczne, radioterapia lub immunoterapia w ostatnich 4 tygodniach</li> <li>zakażenie HIV w historii choroby</li> <li>niedobór glukozy-6-dehydrogenazy</li> <li>wcześniejszy nowotwór złośliwy w ciągu ostatnich 5 lat</li> <li>przerzuty do OUN (za wyjątkiem chorych, u których brak ewidentnych dowodów na aktywne przerzuty w OUN przez &gt; 3 mies. po leczeniu chirurgicznym lub radiochirurgii stereotaktycznej)</li> <li>skorygowany odstęp QT <math>\geq 480</math> ms</li> <li>ostry zespół wieńcowy</li> <li>angioplastyka wieńcowa</li> <li>wszczepienie stentu</li> <li>zaburzenia rytmu serca (inne niż arytmia zatokowa) w ostatnich 24 h</li> <li>nieprawidłowa morfologia zastawki serca (<math>\geq 2</math> st. w ocenie echokardiograficznej)</li> <li>znane przerzuty w mięśniu sercowym</li> </ul>

Charakterystyka populacji	Wiek, mediana (zakres) [lata]	Płeć męska, n (%)	Rasa biała, n (%)	ECOG, n (%)		LDH, n (%)		Wcześniejsze leczenie, n (%)				
				0	$\geq 1$	> GGN	$\leq$ GGN	Brak	IM	RTH	Adj. Terapia Biol.	Adj. CTH
<b>DB, N = 187</b>	53,0 (22–93)	112 (60)	187 (100)	124 (66)	62 (33)	67 (36)	119 (64)	6 (3)	52 (28)	37 (20)	3 (2)	1 (<1)
<b>DTIC, N = 63</b>	50,0 (21–82)	37 (59)	63 (100)	44 (70)	16 (25)	19 (30)	43 (68)	1 (2)	15 (24)	10 (16)	3 (5)	4 (6)

IM - immunoterapia; RTH - radioterapia; Adj. Terapia Biol. - Adiuwantowa terapia biologiczna; Adj CTH - adiuwantowa chemioterapia

**Wyjściowe różnice między grupami** Pacjenci nie różnili się między sobą w zakresie wyjściowych charakterystyk klinicznych i demograficznych

Liczba chorych	Kwalifikacja	Chorzy poddani randomizacji	Chorzy poddani terapii	Populacja ITT	Analiza bezpieczeństwa	Przerwanie udziału w badaniu	Kontynuacja leczenia w momencie odcięcia danych [19.12.2011]
<b>DB, n (%*)</b>		187	187 (100)	187 (100)	187 (100)	80 (42,8)	107 (57,2)
<b>DTIC, n (%*)</b>	733	63	59 (93,7)	63 (100)	59 (93,7)	46 (73,0)	14 (22,2)
<b>łącznie, n (%*)</b>		250	246 (98,4)	250 (100)	246 (98,4)	126 (50,4)	121 (48,4)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych

## Wyniki

**BRAFTOVI® + MEKTOVI®**  
(enkorafenib + binimetynib)

w leczeniu nieresekcyjnego lub uogólnionego czerniaka z obecnością mutacji BRAF V600

**BREAK-3 (publikacje: Hauschild 2012, Grob 2014, Hauschild 2013, Latimer 2015, Hauschild 2014), NCT01227889**

Poniżej przedstawione dane pochodzą z publikacji Hauschild 2012, chyba że zaznaczono inaczej)

### Analiza skuteczności

Analiza skuteczności: DB vs DTIC:

1. Data odcięcia danych: 19.12.2011

- PFS (ocena badacza), mediana [mies.]: 5,1 vs 2,7, HR = 0,30 (95% CI: 0,18; 0,51), p < 0,0001;
- PFS (ocena IRC), mediana [mies.]: 6,7 vs 2,9, HR = 0,35 (95% CI: 0,20; 0,61);
- OS: bd vs. bd, HR = 0,61 (95% CI: 0,25; 1,48);
- ORR (ocena IRC): 93 (50%, 95% CI: 42,4; 57,1);
  - CR, n (%): 6 (3) vs 1 (2)
  - PR, n (%): 87 (47) vs 3 (5)
  - StD, n (%): 78 (42) vs 30 (48)
  - PD, n (%): 10 (5) vs 23 (37)
  - TTR: 6,3 (95% CI: 6,1; 6,3)
  - DOR, mediana [mies.]: 5,6 vs NR
- ORR (ocena badacza): 99 (53%, 95% CI: 45,5; 60,3);
  - CR, n (%): 6 (3) vs bd.
  - PR, n (%): 93 (50) vs bd.
  - TTR, mediana [tyg.]: 6,2 (95% CI: 6,1; 6,3) vs bd.
  - DOR, mediana [mies.]: 5,6 vs bd.
- wskaźnik odpowiedzi (response rate) [CR + PR, n (%; 95% CI)]: 93 (50%; 42,4; 57,1) vs 4 (6%; 1,8; 15,5)
- zmiana oceny jakości życia; kwestionariusz EORTC QLQ-C30 (Grob 2014):

**pogrubioną czcionką** zaznaczono wyniki istotne statystycznie

EORTC QLQ-C30	tydzień	Dabrafenib, N = 187		Dakarbazylna, N = 63		Zmiana (95% CI)
		N	średnia zmiana (SE)	n	średnia zmiana (SE)	
funkcjonowanie fizyczne	6	163	-0,58 (1,115)	32	-4,91 (2,497)	4,335 (-1,064; 9,733)
	12	133	-2,41 (1,356)	19	-5,75 (3,376)	3,338 (-3,841; 10,516)
pełnienie funkcji	6	162	-0,60 (1,740)	30	0,22 (3,985)	-0,819 (-9,403; 7,765)
	12	132	-0,65 (1,810)	18	1,70 (4,693)	-2,356 (-12,290; 7,573)
funkcjonowanie emocjonalne	6	159	6,54 (1,370)	33	-1,01 (3,011)	<b>7,546 (1,021; 14,072)</b>
	12	129	8,32 (1,436)	17	-0,33 (3,827)	<b>8,649 (0,579; 16,719)</b>
zaburzenia poznawcze	6	163	-0,28 (1,058)	32	-5,14 (2,380)	4,858 (-0,285; 10,001)
	12	131	-0,97 (1,217)	18	-4,00 (3,187)	3,033 (-3,705; 9,771)
funkcjonowanie społeczne	6	159	3,36 (1,609)	32	-0,94 (3,594)	4,302 (-3,468; 12,072)
	12	130	3,58 (1,812)	19	-3,00 (4,547)	6,573 (-3,090; 16,237)
ogólny stan zdrowia	6	160	2,00 (1,234)	33	1,30 (2,725)	0,698 (-5,206; 6,601)
	12	132	2,47 (1,441)	19	0,55 (3,740)	1,920 (-5,997; 9,838)
zmęczenie	6	159	2,17 (1,521)	32	5,97 (3,395)	-3,805 (-11,150; 3,538)

**BREAK-3 (publikacje: Hauschild 2012, Grob 2014, Hauschild 2013, Latimer 2015, Hauschild 2014), NCT01227889**

	12	131	1,05 (1,782)	19	8,01 (4,482)	-6,956 (-16,480; 2,564)
nudności i wymioty	6	162	-2,59 (1,036)	32	2,11 (2,328)	-4,705 (-9,731; 0,321)
	12	131	-4,28 (0,802)	19	8,55 (2,086)	<b>-12,834 (-17,250; -8,421)</b>
ból	6	161	-2,05 (1,778)	32	-3,16 (3,944)	1,108 (-7,432; 9,647)
	12	132	-3,59 (1,777)	19	-4,05 (4,504)	0,460 (-9,098; 10,019)
duszność	6	165	-0,59 (1,372)	32	4,81 (3,101)	-5,402 (-12,100; 1,293)
	12	134	0,12 (1,616)	19	4,80 (4,157)	-4,683 (-13,490; 4,119)
bezsennaść	6	164	-5,55 (1,853)	32	0,34 (4,185)	-5,889 (-14,920; 3,146)
	12	133	-3,73 (2,233)	18	-0,07 (5,823)	-3,654 (-15,970; 8,661)
utrata apetytu	6	165	-5,94 (1,438)	32	0,35 (3,264)	-6,295 (-13,330; 0,743)
	12	134	-8,41 (1,413)	19	2,38 (3,600)	<b>-10,792 (-18,430; -3,155)</b>
zaparcia	6	159	0,17 (1,331)	33	4,27 (2,921)	-4,098 (-10,430; 2,234)
	12	131	-2,59 (1,069)	19	-0,98 (2,773)	-1,609 (-7,478; 4,259)
biegunka	6	160	-1,49 (1,131)	33	4,32 (2,482)	<b>-5,809 (-11,200; -0,420)</b>
	12	131	-2,00 (1,096)	19	4,04 (2,815)	<b>-6,041 (-12,010; -0,072)</b>

## 2. Data odcięcia danych: 25. 06.2012 (Hauschild 2013), DB vs DTIC:

- **PFS** (ocena badacza), mediana [mies.]: 6,9 vs 2,7, HR = 0,37 (95% CI: 0,23; 0,57), p < 0,0001
- **OS**, mediana [mies.]: NR vs NR, HR = 0,75 (95% CI: 0,44; 1,29)
- **ORR**:
  - CR + PR, n (%): 110 (59) vs 15 (24)
  - DOR, mediana [mies.]: 8,0 vs 7,6

## 3. Data odcięcia danych: 18.12.2012 (Hauschild 2013, Latimer 2015), DB vs DTIC:

- **OS**, mediana [mies.]: 18,2 (95% CI: 16,6; NR) vs 15,6 (95% CI: 12,7; NR), HR = 0,76 (95% CI: 0,48; 1,21)

## 4. Data odcięcia danych: 01.2014 (Hauschild 2014), DB vs DTIC:

- **OS**, mediana [mies.]: 20,0 (95% CI: 16,8; 24,4) vs 15,6 (95% CI: 12,7; 21,2), HR = 0,77 (95% CI: 0,52; 1,13)

**Analiza bezpieczeństwa**Analiza bezpieczeństwa: DB vs DTIC

- Zgony: 21 (11%) vs 9 (14%)
- Przerwanie leczenia ze względu na AEs: 5 (3%) vs 2 (3%)
- Redukcja dawki ze względu na AEs: 52 (28%) vs 10 (17%)

W tabeli poniżej przedstawiono zdarzenia niepożądane w stopniu  $\geq 3$ , które wystąpiły przynajmniej u 10% chorych (data odcięcia danych 01.2014) (Hauschild 2014).

Kategoria	Punkt końcowy	Dabrafenib, N = 187, n (%*)	Dakarbazylna, N = 63, n (%*)
Zaburzenia skórna	Hiperkeratoza <sup>1</sup>	3 (1,6)	0
	Rogowacenie dłoniowo-podeszwowe (PPE, z ang. <i>palmar-plantar hyperkeratosis</i> )	4 (2)	0
	Rak płaskonabłonkowy skóry/rogowiak kolczystokomórkowy <sup>3</sup>	14 (7)	0

**BREAK-3 (publikacje: Hauschild 2012, Grob 2014, Hauschild 2013, Latimer 2015, Hauschild 2014), NCT01227889**

	łysienie	1 (<1)	0
	Łojotokowe zapalenie skóry	1 (<1)	0
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	Nudności	1 (<1)	0
	Wymioty	2 (1,1)	0
	Biegunka	2 (1,1)	0
	Zaparcia	3 (1,6)	0
	Spadek apetytu	0	2 (3)
	Inne	Ból stawów	3 (2)
Gorączka		7 (4)	0
Zmęczenie		3 (2)	0
Ból pleców		8 (4)	0
Astenia		1 (<1)	1 (2)
Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła		1 (<1)	0
Ból w kończynach		1 (<1)	0
Duszność		2 (1)	0
Ból mięśniowo-szkieletowy		1 (<1)	0

<sup>1</sup> w ramach hiperkeratozy uwzględniono również: rogowiak, acrochordon, rogowacenie słoneczne, hiperkeratoza, rogowacenie mieszkowe, rogowacenie liszajowate, brodawczak, brodawki łojotokowe, brodawczak skóry;

<sup>2</sup> PPE uwzględnia: hiperkeratozę dłoniowo-podeszwową, erytrodyzestezję dłoniowo-podeszwową;

<sup>3</sup> uwzględnia raka płaskonabłonkowego skóry, raka płaskonabłonkowego oraz rogowiaka kolczystokomórkowego;

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

W poniższej tabeli przedstawiono częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły u > 1 pacjenta (data odciążenia danych: 25.06.2012)

SAE	DB, N = 187, n (%)	DTIC, N = 59, n (%)
AE ogółem	53 (28)	14 (24)
Rak płaskonabłonkowy skóry, rogowiak kolczystokomórkowy	18 (10)	0
Gorączka	9 (5)	0
Rak podstawnomórkowy skóry	4 (2)	0
Dreszcze	3 (2)	0
Migotanie przedsionków	3 (2)	0
Upośledzenie frakcji wyrzutowej lewej komory serca	3 (2)	0
Czerniak	3 (2)	0
Zawał serca	2 (1)	0
Wymioty	2 (1)	1 (2)
Niedociśnienie tętnicze	2 (1)	0

**BREAK-3** (publikacje: *Hauschild 2012, Grob 2014, Hauschild 2013, Latimer 2015, Hauschild 2014*), NCT01227889

#### Uwagi

- kwalifikacja pacjentów odbyła się między 23 grudnia 2010 a 1 sierpnia 2011;
- data odcięcia danych: 19.12.2011; 25.06.2012, 18.12.2012
- randomizacja: pacjenci losowo przyporządkowani do grup otrzymujących dabrafenib 150 mg 2 × dziennie lub dakarbazynę 1000 mg/m<sup>2</sup> co trzy tygodnie, w stosunku 3:1 (powyższy stosunek 3:1 miał umożliwić lepsze przedstawienie efektywności klinicznej dabrafenibu, biorąc pod uwagę małą wielkość próby podyktowaną wielkością efektu; stratyfikacja chorych względem stadium zaawansowania AJCC (nieresekcyjne III + IVM1a + IVM1b vs IVM1c); alokacja chorych przeprowadzona przy pomocy interaktywnego, komputerowego, aktywowanego głosem systemu (IVRS, z ang. *Interactive Voice Response System*)
- zaślepienie: brak podwójnego zaślepienia; badacze oceniający parametr PFS nie byli zaślepieni względem przyporządkowanej pacjentowi grupy terapeutycznej, zaślepiona, niezależna komisja (IRC, z ang. *independent review committee*) oceniała wszystkie skany zgodnie z protokołem i potwierdzała progresję choroby przed zmianą leczenia z dakarbazyną na dabrafenib (*cross-over*)

Tabela 164. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *BRIM-3*.

**BRIM-3** (publikacje: *Chapman 2011, Chapman 2017, McArthur 2014*), NCT01006980

#### Metodyka

<b>Rodzaj badania</b>	prospektywne badanie III fazy z randomizacją, w układzie równoległym		
<b>Zaślepienie</b>	brak ( <i>open-label</i> )		
<b>Skala Jadad</b>	4 (R2, B1, W1)	<b>Klasyfikacja AOTMiT</b>	IIA
<b>Liczba ośrodków</b>	104 ośrodki w 12 krajach	<b>Sponsor</b>	<i>Hoffmann-La Roche</i>
<b>Okres obserwacji</b>	<p>mediana okresu obserwacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ analiza <i>interim</i> (data odcięcia danych: 30.12.2010): 3,8 mies. dla grupy otrzymującej VM (wemurafenib) oraz 2,3 mies. dla grupy otrzymującej DTIC (dakarbazyna) (<i>Chapman 2011</i>)</li> <li>▪ data odcięcia danych 01.02.2012: 12,5 mies. (IQR: 7,7; 16,0) dla grupy VM oraz 9,5 mies. (IQR: 3,1; 14,7) dla DTIC (<i>McArthur 2014</i>)</li> <li>▪ analiza końcowa (<i>final</i>) (data odcięcia danych: 14.08.2015): 13,4 mies. (zakres: 0,4-59,6) w grupie otrzymującej VM oraz 9,2 mies. (zakres 0-56,2) w grupie DTIC (<i>Chapman 2017</i>)</li> <li>▪ data odcięcia danych: 14.08.2015: 49,9 mies. (zakres: 0,4-59,6) dla grupy VM oraz 42,8 mies. (zakres: 0-56,2) dla grupy DTIC (<i>Chapman 2017</i>)</li> </ul> <p>pacjenci byli poddani ocenie co trzy tygodnie: na początku badania, w tygodniu 6 i 12, a następnie co 9 tygodni</p>		
<b>Oszacowanie wielkości próby</b>	<p>Pierwotna analiza została zaplanowana, gdy zostanie odnotowanych 196 zgonów. Z kolei, po odnotowaniu 50% założonych zgonów zaplanowano przeprowadzenie analizy <i>interim</i>.</p> <p>Zaplanowano zakwalifikowanie 680 pacjentów do badania celem uzyskania 80% mocy wykrycia HR na poziomie 0,65 dla OS (<math>\alpha = 0,045</math>) oraz mocy 90% wykrycia HR na poziomie 0,55 dla PFS (<math>\alpha = 0,005</math>).</p>		
<b>Analiza statystyczna</b>	<p><u>Analiza skuteczności</u> – populacja ITT, wszyscy pacjenci, którzy zostali poddani randomizacji</p> <p><u>Analiza bezpieczeństwa</u> – wszyscy pacjenci poddani randomizacji, którzy otrzymali <math>\geq 1</math> dawkę leku oraz zostali poddani <math>\geq 1</math> ocenie podczas trwania badania</p>		
<b>Punkty końcowe</b>	<p><u>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Przeżycie całkowite, OS</b>, (z ang. <i>Overall Survival</i>) – czas od randomizacji do zgonu bez względu na przyczynę</li> <li>• <b>Czas wolny od progresji choroby, PFS</b>, (z ang. <i>Progression Free Survival</i>) – czas od randomizacji do udo-</li> </ul>		



BRIM-3 (publikacje: *Chapman 2011, Chapman 2017, McArthur 2014*), NCT01006980

kumentowanej progresji choroby lub zgonu

Drugorzędowe punkty końcowe:

- **Obiektywna odpowiedź na leczenie, ORR** (z ang. *Objective Response Rate*) – ocena zgodnie z wytycznymi RECIST v.1.1
- **Czas trwania odpowiedzi na leczenie, DOR**, (z ang. *Duration of Response*) – czas od odnotowanej odpowiedzi na leczenie do daty pojawienia się progresji choroby lub zgonu bez względu na przyczynę
- **Czas do odpowiedzi na leczenie, TTR**, (z ang. *Time To Response*) – czas od randomizacji do daty spełnienia kryteriów odpowiedzi na leczenie

### Interwencja i komparatory

**Interwencja: Wemurafenib [VM]:** 960 mg 2 razy dziennie p.o.; pacjenci otrzymywali leczenie VM do momentu wystąpienia zdarzeń niepożądanych w stopniu  $\geq 1$ , po przerwaniu terapii rozpoczynano leczenie od dawki 720 mg 2 razy dziennie (480 mg dwa razy dziennie w przypadku AEs w stopniu 4), redukcja dawki do 480 mg 2 razy dziennie jeśli zdarzenia niepożądane nawracają. Całkowite przerwanie terapii, gdy efekt toksyczny leku nie zmniejsza się do stopnia nasilenia  $\leq 1$  podczas stosowania dawki 480 mg 2 razy dziennie.

**Komparator: Dakarbazyna [DTIC]** 1000 mg/m<sup>2</sup> i.v. co 3 tyg.; przerywano podawanie DTIC, gdy odnotowano zdarzenia niepożądane w stopniu ciężkości 3 lub 4, ponowne włączenie terapii w ciągu tygodnia: AEs w st. 1 – w pełnej dawce; AEs w st. 2 – 75% dawki; AEs w st. 4 (neutropenia, gorączka neutropeniczna) – 75% dawki

W badaniu dopuszczano przejście pacjentów z leczenia dakarbazyną na wemurafenib.

W trakcie trwania badania możliwe było stosowanie leków przeciwwymiotnych oraz czynników wzrostu granulocytów (GCSF). Leczenie przerywano w momencie wystąpienia progresji choroby, chyba że kontynuowanie terapii było korzystne dla pacjenta w opinii badacza.

### Populacja

#### Kryteria włączenia

- Histologicznie potwierdzone rozpoznanie nieresekcyjnego, nieleczonego czerniaka w stadium IIIC lub IV z obecnością mutacji *BRAF*<sup>V600E</sup> na tkance nowotworowej
- $\geq 18$  rż.
- Oczekiwania długość życia  $\geq 3$  miesięcy
- Stan sprawności w skali ECOG 0 lub 1;
- Prawidłowa czynność: hematologiczna, wątrobowa, nerkowa

#### Kryteria wykluczenia

- Rozpoznanie raka w ciągu ostatnich 5 lat (za wyjątkiem raka podstawnomórkowego lub płaskonabłonkowego skóry lub nowotworu szyjki macicy) lub obecność przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) (za wyjątkiem przerzutów całkowicie wyleczonych  $\geq 3$  miesiące przed rozpoczęciem badania, bez progresji choroby oraz konieczności przewlekłej steroidoterapii)
- Jakkolwiek inna terapia przeciwnowotworowa

Charakterystyka populacji	Wiek, mediana (zakres) [lata]	Płeć męska, n (%)	Rasa biała, n (%)	ECOG, n (%)		LDH, n (%)		Stadium choroby, n (%) <sup>^</sup>			
				0	$\geq 1$	> GGN	$\leq$ GGN	M1c	M1b	M1a	nieresekcyjny IIIC
VM, N = 337	56 (21–86)	200 (59)	333 (99)	229 (68)	108 (32)	195 (58)	142 (42)	221 (66)	62 (18)	34 (10)	20 (6)
DTIC, N = 338	52 (17–86)	181 (54)	338 (100)	230 (68)	108 (32)	196 (58)	142 (42)	220 (65)	65 (19)	40 (12)	13 (4)

<sup>^</sup> stadium M1a cechuje się obecnością przerzutów w obrębie skóry, tkanki podskórnej lub odległych węzłach chłonnych z prawidłową aktywnością LDH; stadium M1b odnosi się do przerzutów w płucach z prawidłową aktywnością LDH; stadium M1c dotyczy przerzutów do otrzewnej lub w jakiegokolwiek innej lokalizacji ze wzrostem aktywności LDH. W nieresekcyjnym stadium IIIC odnotowuje się zmiany rozsiarne do przynajmniej trzech węzłów chłonnych.

#### Wyjściowe różnice między grupami

Pacjenci nie różnili się między sobą w zakresie wyjściowych charakterystyk klinicznych i demograficznych

Liczba chorych	Kwalifikacja	Chorzy poddani	Chorzy poddani terapii	Analiza	Analiza
----------------	--------------	----------------	------------------------	---------	---------

**BRAFTOVI® + MEKTOVI®**  
(enkorafenib + binimetynib)

w leczeniu nieresekcyjnego lub uogólnionego czerniaka z obecnością mutacji *BRAF* V600

**BRIM-3 (publikacje: Chapman 2011, Chapman 2017, McArthur 2014), NCT01006980**

	randomizacji		skuteczności	bezpieczeństwa
<b>VM, n (%*)</b>	337	335 (99,4)	336 (99,7)	336 (99,7)
<b>DTIC, n (%*)</b>	2107	338	289 (85,5)	337 (99,7)
<b>łącznie, n (%*)</b>	675	624 (92,4)	673 (99,7)	618 (91,6)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych

**Wyniki**Poniżej przedstawione dane pochodzą z publikacji *Chapman 2011*, chyba że zaznaczono inaczej)**Analiza skuteczności**Analiza skuteczności: VM vs DTIC:

Data odcięcia danych 30.12.2010:

- **OS:** HR = 0,37 (95% CI: 0,26; 0,55),  $p < 0,001$
- **PFS,** mediana [mies.]: 5,3 vs 1,6, HR = 0,26 (95% CI: 0,20; 0,33),  $p < 0,001$
- **ORR:** 106/219 (48%, 95% CI: 42;55) vs 12/220 (5%, 95% CI: 3; 9),  $p < 0,001$
- **TTR,** mediana [mies.]: 1,45 vs 2,7

Data odcięcia danych, 01.02.2012, VM vs DTIC (*McArthur 2014*):

- **ORR:** 57,0 vs 8,6
  - CR: 5,6% vs 1,2%
  - PR: 51,3% vs 7,4%

Data odcięcia danych, 14.08.2015, VM vs DTIC (*Chapman 2017*):

- **OS,** mediana [mies.]: 13,6 (95% CI: 12,0; 15,2) vs 9,7 (95% CI: 7,9; 12,8), HR = 0,81 (95% CI: 0,7; 1,0),  $p = 0,03$
- **OS,** mediana [mies.], bez danych cenzorowanych podczas *cross-over*: 13,6 (95% CI: 12,0; 15,4) vs 10,3 (95% CI: 9,1; 12,8), HR = 0,81 (95% CI: 0,7; 1,0),  $p = 0,0142$
- **1-roczone OS,** mediana [mies.]: 56% (95% CI: 50; 61) vs 44% (95% CI: 38; 51)

**Analiza bezpieczeństwa**Analiza bezpieczeństwa: VM vs DTIC

AEs prowadzące do modyfikacji dawki lub przerwania leczenia: 129 (38%) vs 44 (16%)

W tabeli poniżej przedstawiono zdarzenia niepożądane w stopniu 3 lub wyższym, które wystąpiły przynajmniej u 5% chorych (data odcięcia danych: 30.12.2010)

AE	VM, N = 336, n (%)	DTIC, N = 282, n (%)
Ból stawów	11 (3)	2 (<1)
Wysypka	28 (8)	0
Zmęczenie	6 (2)	5 (2)
Rak płaskonabłonkowy skóry	40 (12)	1 (<1)
Rogowiak kolczystokomórkowy	20 (6)	0
Nudności	4 (1)	5 (2)
Świąd	5 (1)	0
Hiperkeratoza	4 (1)	0
Biegunka	2 (<1)	1 (<1)
Ból głowy	2 (<1)	0

BRIM-3 (publikacje: *Chapman 2011, Chapman 2017, McArthur 2014*), NCT01006980

Neutropenia

1 (<1)

24 (8,5)

Data odcięcia danych: 14.08.2015 (*Chapman 2017*), VM vs DTIC, n (%):

- ≥1 AEs: 334 (99%) vs 266 (93%)
- ≥1 SAEs: 165 (49%) vs 52 (18%)
- TRAEs: 25 (7%) vs 5 (2%)

#### Uwagi

- kwalifikacja pacjentów odbyła się w okresie: styczeń 2010 – grudzień 2010
- data odcięcia danych: 30.12.2010, 01.02.2012, 14.08.2015
- randomizacja: pacjenci zakwalifikowani do badania zostali poddani randomizacji w stosunku 1:1 do grup otrzymujących wemurafenib lub dakarbazynę; alokacja przeprowadzona za pomocą IVRS (z ang. *interactive voice recognition system*) w badaniu uwzględniono stratyfikację chorych pod względem stadium zaawansowania AJCC, stanu sprawności ECOG regionu geograficznego oraz poziomu aktywności LDH
- zaślepienie: brak podwójnego zaślepienia
- 84/338 chorych z grupy DTIC przeszło na leczenie VM (*cross-over*) (*Chapman 2017*)

## Wkład autorów w opracowanie raportu

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

## Spis Tabel

Tabela 1. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed. ....	27
Tabela 2. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie Embase przez Elsevier. ....	27
Tabela 3. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie Cochrane. ....	28
Tabela 4. Kryteria PICOS. ....	29
Tabela 5. Charakterystyka metodyki badania RCT <i>COLUMBUS</i> włączonego do analizy; EncoBini vs VM. ....	39
Tabela 6. Przepływ chorych w badaniu <i>COLUMBUS</i> . ....	41
Tabela 7. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu RCT <i>COLUMBUS</i> , przy użyciu narzędzia <i>Cochrane Collaboration</i> . ....	42
Tabela 8. Kryteria selekcji chorych w badaniu <i>COLUMBUS</i> . ....	45
Tabela 9. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniu włączonym do oceny efektywności porównania EncoBini vs VM; badanie <i>COLUMBUS</i> . ....	47
Tabela 10. Ocena zgodności populacji badania <i>COLUMBUS</i> z wnioskowanym programem lekowym. ....	49
Tabela 11. Charakterystyka interwencji stosowanych w badaniu RCT włączonym do analizy – schemat dawkowania i zasady modyfikacji dawki; EncoBini vs VM; badanie <i>COLUMBUS</i> . ....	53
Tabela 12. Dalsze linie leczenia u chorych, u których przerwano leczenie w ramach badania <i>COLUMBUS</i> ( <i>Dummer 2018a</i> ). ....	54
Tabela 13. Zestawienie definicji i sposobu oceny punktów końcowych ocenianych w badaniu RCT; EncoBini vs VM; badanie <i>COLUMBUS</i> . ....	55
Tabela 14. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS); EncoBini vs VM; badanie <i>COLUMBUS</i> ( <i>Dummer 2018, Dummer 2018a, ██████████</i> ). ....	57
Tabela 15. Skumulowane prawdopodobieństwo przeżycia bez progresji choroby w poszczególnych punktach czasowych; EncoBini vs VM; badanie <i>COLUMBUS</i> ( <i>Dummer 2018b</i> ). ....	58
Tabela 16. PFS w podgrupach wyróżnionych na podstawie charakterystyki wyjściowej; ocena centralna; EncoBini vs VM; badanie <i>COLUMBUS</i> ( <i>Dummer 2018</i> ). ....	59
Tabela 17. Przeżycie całkowite (OS); EncoBini vs VM; badanie <i>COLUMBUS</i> ( <i>Dummer 2018a, ██████████</i> ). ....	60
Tabela 18. Skumulowane przeżycie całkowite w poszczególnych punktach czasowych, EncoBini vs VM, badanie <i>COLUMBUS</i> ( <i>Dummer 2018a</i> ). ....	61
Tabela 19. OS w podgrupach wyróżnionych na podstawie charakterystyki wyjściowej; ocena centralna; EncoBini vs VM; badanie <i>COLUMBUS</i> ( <i>Dummer 2018a</i> ). ....	61
Tabela 20. Najlepsza odpowiedź na leczenie; EncoBini vs VM; badanie <i>COLUMBUS</i> ( <i>Dummer 2018, Dummer 2018a, Dummer 2018b</i> ). ....	63
Tabela 21. Kontrola choroby; EncoBini vs VM; badanie <i>COLUMBUS</i> ( <i>Dummer 2018, Dummer 2018a, Dummer 2018b</i> ). ....	65
Tabela 22. Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR); EncoBini vs VM; badanie <i>COLUMBUS</i> ( <i>Dummer 2018, Dummer 2018a, Dummer 2018b, ██████████</i> ). ....	66

Tabela 23. Czas do odpowiedzi na leczenie; EncoBini vs VM; badanie <i>COLUMBUS</i> (Dummer 2018, ██████████).	67
Tabela 24. Zmiana punktacji w ocenie kwestionariuszy FACT-M Melanoma Subscale oraz EORTC QLQ-C30 (Global Health Status); EncoBini vs VM; badanie <i>COLUMBUS</i> (Gogas 2017, ██████████).	68
Tabela 25. Zmiana w punktacji w skali FACT-M oraz EORTC QLQ-C30 (Global Health Status) w podgrupach w zależności od wyjściowej punktacji; EncoBini vs VM; badanie <i>COLUMBUS</i> (Gogas 2017).	69
Tabela 26. Zmiana punktacji w skalach oceniających jakość życia w podgrupach uwzględniających początkową aktywność LDH (Gogas 2017).	70
Tabela 27. Czas do 10% pogorszenia w skali FACT-M i EORTC QLQ (Global Health Status); EncoBini vs VM, badanie <i>COLUMBUS</i> (Gogas 2017).	70
Tabela 28. Częstość hospitalizacji; EncoBini vs VM; badanie <i>COLUMBUS</i> (Arance 2017).	71
Tabela 29. Długość hospitalizacji; EncoBini vs VM; badanie <i>COLUMBUS</i> (Arance 2017).	72
Tabela 30. Mediana czasu do pierwszej hospitalizacji; EncoBini vs VM; badanie <i>COLUMBUS</i> (Arance 2017, ██████████).	72
Tabela 31. Zużycie leku (czas ekspozycji, względna i rzeczywista intensywność dawki); EncoBini vs VM; badanie <i>COLUMBUS</i> (Dummer 2018, Dummer 2018a, ██████████).	73
Tabela 32. Poszczególne zdarzenia niepożądane bez względu na nasilenie, EncoBini vs VM; badanie <i>COLUMBUS</i> (Dummer 2018a).	75
Tabela 33. Zdarzenia niepożądane w stopniu 3 i 4; EncoBini vs VM (Dummer 2018a).	88
Tabela 34. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem; EncoBini vs VM; badanie <i>COLUMBUS</i> (Dummer 2018a).	97
Tabela 35. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania lub modyfikacji dawki leku; EncoBini vs Wemurafenib; badanie <i>COLUMBUS</i> (Dummer 2018, Dummer 2018a, ██████████).	100
Tabela 36. Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs); EncoBini vs VM; badanie <i>COLUMBUS</i> (Dummer 2018, ██████████).	102
Tabela 37. Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (w każdym stopniu ciężkości); EncoBini vs VM; badanie <i>COLUMBUS</i> (Gogas 2018, ██████████).	103
Tabela 38. Czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia niepożądanego w stopniu 3 lub 4; EncoBini vs VM; badanie <i>COLUMBUS</i> (Dummer 2018, Dummer 2016, ██████████).	107
Tabela 39. Czas do przerwania terapii ze względu na AEs; EncoBini vs VM; badanie <i>COLUMBUS</i> (Dummer 2018, Dummer 2016, ██████████).	107
Tabela 40. Zgony; EncoBini vs VM; badanie <i>COLUMBUS</i> (Dummer 2018, Dummer 2018a).	108
Tabela 41. Zgony z przyczyn innych niż progresja choroby; EncoBini, VM; badania <i>COLUMBUS</i> (Dummer 2018).	109
Tabela 42. Zestawienie ocenianych punktów końcowych, wykorzystanego modelu oraz wprowadzanych danych wyjściowych.	113
Tabela 43. Skuteczność kliniczna – definicje punktów końcowych.	117

Tabela 44. Zestawienie punktów końcowych uwzględnionych w analizie dostępnych w poszczególnych badaniach włączonych do porównania pośredniego. ....	120
Tabela 45. Charakterystyka metodyki badań włączonych do porównania pośredniego. ....	124
Tabela 46. Przepływ chorych w badaniach włączonych do porównania pośredniego. ....	127
Tabela 47. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniach włączonych do porównania pośredniego. ....	130
Tabela 48. Kryteria selekcji osób włączonych do badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim. ....	136
Tabela 49. Charakterystyka populacji w badaniach RCT. ....	144
Tabela 50. Charakterystyka populacji w badaniach RCT. ....	145
Tabela 51. Charakterystyka interwencji w badaniach RCT włączonych do analizy sieciowej. ....	153
Tabela 52. Okres obserwacji i ekspozycji na leczenie w badaniach RCT włączonych do analizy sieciowej. ....	156
Tabela 53. Zestawienie kryteriów selekcji osób włączonych do badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim z kryteriami włączenia i wykluczenia obowiązujących i proponowanych programów lekowych dotyczących czerniaka. ....	158
Tabela 54. Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny przeżycia całkowitego. ....	161
Tabela 55. Wyniki porównania pośredniego, ocena przeżycia całkowitego. ....	162
Tabela 56. Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny przeżycia całkowitego, podgrupa chorych bez podwyższonej wyjściowo aktywności LDH. ....	163
Tabela 57. Wyniki porównania pośredniego – analiza przeżycia całkowitego, podgrupa chorych bez podwyższonej wyjściowo aktywności LDH. ....	164
Tabela 58. Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny przeżycia całkowitego, podgrupa chorych z podwyższoną aktywnością LDH. ....	166
Tabela 59. Wyniki porównania pośredniego – analiza przeżycia całkowitego, podgrupa chorych z podwyższoną aktywnością LDH. ....	167
Tabela 60. Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny przeżycia całkowitego, analiza wrażliwości w ograniczonej sieci porównania. ....	168
Tabela 61. Wyniki porównania pośredniego – analiza przeżycia całkowitego, analiza wrażliwości w ograniczonej sieci porównania. ....	169
Tabela 62. Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny przeżycia całkowitego, analiza wrażliwości – dopasowanie względem <i>cross-over</i> . ....	171
Tabela 63. Wyniki porównania pośredniego – analiza przeżycia całkowitego, analiza wrażliwości – dopasowanie względem <i>cross-over</i> . ....	172
Tabela 64. Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny przeżycia całkowitego, analiza wrażliwości – ocena post-hoc nr 1. ....	173
Tabela 65. Wyniki porównania pośredniego – analiza przeżycia całkowitego, analiza wrażliwości – ocena post-hoc nr 1. ....	174

Tabela 66. Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny przeżycia całkowitego, analiza wrażliwości – ocena <i>post-hoc</i> nr 2.....	176
Tabela 67. Wyniki porównania pośredniego – analiza przeżycia całkowitego, analiza wrażliwości – ocena <i>post-hoc</i> nr 2. ....	177
Tabela 68. Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny przeżycia wolnego od progresji choroby. ....	178
Tabela 69. Wyniki porównania pośredniego, ocena przeżycia wolnego od progresji choroby. ....	180
Tabela 70. Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny przeżycia wolnego od progresji choroby, analiza bez podwyższonej wyjściowo aktywności LDH. ....	181
Tabela 71. Wyniki porównania pośredniego, ocena przeżycia wolnego od progresji choroby, analiza bez podwyższonej wyjściowo aktywności LDH. ....	182
Tabela 72. Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny przeżycia wolnego od progresji choroby, analiza w podgrupie z podwyższoną aktywnością LDH. ....	183
Tabela 73. Wyniki porównania pośredniego, ocena przeżycia wolnego od progresji choroby, analiza w podgrupie z podwyższoną aktywnością LDH. ....	185
Tabela 74. Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny przeżycia wolnego od progresji choroby, analiza wrażliwości – ograniczona sieć porównania. ....	186
Tabela 75. Wyniki porównania pośredniego, ocena przeżycia wolnego od progresji choroby, analiza wrażliwości – ograniczona sieć porównania. ....	187
Tabela 76. Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny przeżycia wolnego od progresji choroby, analiza wrażliwości – ocena <i>post-hoc</i> nr 1.....	188
Tabela 77. Wyniki porównania pośredniego, ocena przeżycia wolnego od progresji choroby, analiza wrażliwości – ocena <i>post-hoc</i> nr 1.....	190
Tabela 78. Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny przeżycia wolnego od progresji choroby, analiza wrażliwości – ocena <i>post-hoc</i> nr 2.....	191
Tabela 79. Wyniki porównania pośredniego, ocena przeżycia wolnego od progresji choroby, analiza wrażliwości – ocena <i>post-hoc</i> nr 2. ....	192
Tabela 80. Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny obiektywnej odpowiedzi na leczenie. ....	194
Tabela 81. Wyniki porównania pośredniego, ocena obiektywnej odpowiedzi na leczenie. ....	195
Tabela 82. Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny całkowitej odpowiedzi na leczenie. ....	196
Tabela 83. Wyniki porównania pośredniego, ocena całkowitej odpowiedzi na leczenie. ....	197
Tabela 84. Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny całkowitej odpowiedzi na leczenie. ....	198
Tabela 85. Wyniki porównania pośredniego, ocena częściowej odpowiedzi na leczenie. ....	199



Tabela 86. Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny choroby stabilnej.	200
Tabela 87. Wyniki porównania pośredniego, ocena choroby stabilnej.	201
Tabela 88. Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza FACT-M, ocena w 32 tyg.	202
Tabela 89. Wyniki porównania pośredniego – ocena średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza EQ-5D, ocena w 32 tyg.	203
Tabela 90. Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza FACT-M, ocena w momencie progresji choroby.	204
Tabela 91. Wyniki porównania pośredniego – ocena średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza FACT-M, ocena w momencie progresji choroby.	205
Tabela 92. Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza EQ-5D, ocena w 32 tyg.	206
Tabela 93. Wyniki porównania pośredniego – ocena średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza EQ-5D, ocena w 32 tyg.	207
Tabela 94. Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza EQ-5D, ocena w 32 tyg, poszerzona sieć.	208
Tabela 95. Wyniki porównania pośredniego – ocena średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza EQ-5D, ocena w 32 tyg., poszerzona sieć.	209
Tabela 96. Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza EQ-5D, ocena w momencie progresji choroby.	210
Tabela 97. Wyniki porównania pośredniego – ocena średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza EQ-5D, ocena w momencie progresji choroby.	211
Tabela 98. Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza EQ-5D, ocena w momencie progresji choroby, poszerzona sieć.	212
Tabela 99. Wyniki porównania pośredniego – ocena średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza EQ-5D, ocena w momencie progresji, poszerzona sieć.	213
Tabela 100. Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza QLQ-C30, zdrowie ogólne, ocena w 32 tyg.	214
Tabela 101. Wyniki porównania pośredniego – ocena średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza QLQ-C30, zdrowie ogólne, ocena w 32 tyg.	215
Tabela 102. Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza QLQ-C30, zdrowie ogólne, ocena w 32 tyg., rozszerzona.	216
Tabela 103. Wyniki porównania pośredniego – ocena średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza QLQ-C30, zdrowie ogólne, ocena w 32 tyg., rozszerzona.	217

Tabela 104. Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza QLQ-C30, zdrowie ogólne, ocena w momencie progresji choroby.....	218
Tabela 105. Wyniki porównania pośredniego – ocena średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza QLQ-C30, zdrowie ogólne, ocena w momencie progresji choroby. ....	219
Tabela 106. Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania fizycznego, ocena w 32 tyg. ....	220
Tabela 107. Wyniki porównania pośredniego – ocena średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania fizycznego, ocena w 32 tyg.....	221
Tabela 108. Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania fizycznego, ocena w 32 tyg., ocena rozszerzona. ....	222
Tabela 109. Wyniki porównania pośredniego – ocena średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania fizycznego, ocena w 32 tyg., ocena rozszerzona.....	223
Tabela 110. Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania fizycznego, ocena w momencie progresji choroby. ...	224
Tabela 111. Wyniki porównania pośredniego – ocena średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania fizycznego, ocena w momencie progresji choroby. ....	225
Tabela 112. Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania fizycznego, ocena w momencie progresji choroby – analiza w podgrupie o prawidłowym stężeniu LDH. ....	226
Tabela 113. Wyniki porównania pośredniego – ocena średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania fizycznego, ocena w momencie progresji choroby – analiza w podgrupie o prawidłowym stężeniu LDH. ....	227
Tabela 114. Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania fizycznego, ocena w momencie progresji choroby – analiza w podgrupie o podwyższonym stężeniu LDH. ....	228
Tabela 115. Wyniki porównania pośredniego – ocena średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania fizycznego, ocena w momencie progresji choroby – analiza w podgrupie o podwyższonym stężeniu LDH. ....	229
Tabela 116. Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania emocjonalnego, ocena w 32 tyg. ....	230
Tabela 117. Wyniki porównania pośredniego – ocena średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania emocjonalnego, ocena w 32 tyg. ....	231
Tabela 118. Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania emocjonalnego, ocena w 32 tyg., ocena rozszerzona. ....	232
Tabela 119. Wyniki porównania pośredniego – ocena średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania emocjonalnego, ocena w 32 tyg., ocena rozszerzona. ....	233

Tabela 120. Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania emocjonalnego, ocena w momencie progresji choroby. ....	234
Tabela 121. Wyniki porównania pośredniego – ocena średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania emocjonalnego, ocena w momencie progresji choroby. ....	235
Tabela 122. Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania emocjonalnego, ocena w momencie progresji choroby – analiza w podgrupie o prawidłowym stężeniu LDH. ....	236
Tabela 123. Wyniki porównania pośredniego – ocena średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania emocjonalnego, ocena w momencie progresji choroby – analiza w podgrupie o prawidłowym stężeniu LDH. ....	237
Tabela 124. Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania emocjonalnego, ocena w momencie progresji choroby – analiza w podgrupie o podwyższonym stężeniu LDH. ....	238
Tabela 125. Wyniki porównania pośredniego – ocena średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania emocjonalnego, ocena w momencie progresji choroby – analiza w podgrupie o podwyższonym stężeniu LDH. ....	239
Tabela 126. Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania socjalnego, ocena w 32 tyg. ....	240
Tabela 127. Wyniki porównania pośredniego – ocena średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania socjalnego, ocena w 32 tyg. ....	241
Tabela 128. Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania socjalnego, ocena w 32 tyg., ocena rozszerzona. ....	242
Tabela 129. Wyniki porównania pośredniego – ocena średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania socjalnego, ocena w 32 tyg., ocena rozszerzona. ....	243
Tabela 130. Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania socjalnego, ocena w momencie progresji choroby. ....	245
Tabela 131. Wyniki porównania pośredniego – ocena średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania socjalnego, ocena w momencie progresji choroby. ....	246
Tabela 132. Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania socjalnego – analiza w podgrupie o prawidłowym stężeniu LDH. ....	246
Tabela 133. Wyniki porównania pośredniego – ocena średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania socjalnego – analiza w podgrupie o prawidłowym stężeniu LDH. ....	247

Tabela 134. Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania socjalnego – analiza w podgrupie o podwyższonym stężeniu LDH. ....	248
Tabela 135. Wyniki porównania pośredniego – ocena średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania socjalnego – analiza w podgrupie o podwyższonym stężeniu LDH. ....	249
Tabela 136. Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla częstości występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia. ....	250
Tabela 137. Wyniki porównania pośredniego – analiza częstości występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia. ....	251
Tabela 138. Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych. ....	252
Tabela 139. Wyniki porównania pośredniego – analiza częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych. ....	254
Tabela 140. Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny częstości występowania zdarzeń niepożądanych 3-4 stopnia. ....	255
Tabela 141. Wyniki porównania pośredniego – analiza częstości występowania zdarzeń niepożądanych 3-4 stopnia. ....	256
Tabela 142. Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny częstości występowania bólu stawów jako zdarzenia niepożądanego 3-4 stopnia. ....	257
Tabela 143. Wyniki porównania pośredniego – analiza częstości występowania bólu stawów jako zdarzenia niepożądanego 3-4 stopnia. ....	258
Tabela 144. Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla częstości występowania zwiększenia aktywności GGT jako zdarzenia niepożądanego 3-4 stopnia. ....	259
Tabela 145. Wyniki porównania pośredniego – analiza częstości występowania zwiększenia aktywności GGT jako zdarzenia niepożądanego 3-4 stopnia. ....	261
Tabela 146. Zestawienie wyników porównania pośredniego skuteczności klinicznej terapii skojarzonej enkorafenib + binimetynib. ....	262
Tabela 147. Zestawienie wyników porównania pośredniego bezpieczeństwa terapii skojarzonej enkorafenib + binimetynib. ....	264
Tabela 148. Działania niepożądane występujące u pacjentów otrzymujących binimetynib w skojarzeniu z enkorafenibem w zalecanych dawkach ( <i>ChPL Mektovi 2018, ChPL Braftovi 2018</i> ). ....	265
Tabela 149. Badania w toku oceniające preparat skojarzony enkorafenib + binimetynib. ....	274
Tabela 150. Zdarzenia niepożądane bez względu na nasilenie; EncoBini vs VM; badanie COLUMBUS ( <i>Dummer 2018, ██████████</i> ). ....	298
Tabela 151. Zdarzenia niepożądane o nasileniu 3 i 4 stopnia; EncoBini vs VM; badanie COLUMBUS ( <i>Dummer 2018, ██████████</i> ). ....	313

Tabela 152. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem; EncoBini vs VM; badanie COLUMBUS (Dummer 2018, ██████████).	323
Tabela 153. Ocena badań eksperymentalnych według narzędzia <i>Risk of Bias Cochrane Collaboration</i> .	327
Tabela 154. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.	328
Tabela 155. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE.	328
Tabela 156. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.	341
Tabela 157. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.	341
Tabela 158. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie Cochrane.	342
Tabela 159. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania COLUMBUS.	343
Tabela 160. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania COMBI-d.	350
Tabela 161. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania COMBI-v.	355
Tabela 162. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania BRF11322 part C.	359
Tabela 163. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania BREAK-3.	362
Tabela 164. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania BRIM-3.	368

## Spis Wykresów

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.....	36
Wykres 2. Podsumowanie oceny według narzędzia <i>Cochrane Risk of Bias</i> ; badanie <i>COLUMBUS</i> .....	44
Wykres 3. Sieć zależności pomiędzy interwencjami uwzględnianymi w porównaniu pośrednim – analiza skuteczności i bezpieczeństwa.....	111
Wykres 4. Sieć zależności pomiędzy interwencjami uwzględnianymi w porównaniu pośrednim – analiza jakości życia.....	112
Wykres 5. Ocena <i>Cochrane Risk of Bias</i> badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim. ....	133
Wykres 6. Mediana wieku pacjentów w badaniach włączonych do porównania pośredniego. ....	146
Wykres 7. Odsetek mężczyzn w badaniach włączonych do porównania pośredniego. ....	146
Wykres 8. Odsetek pacjentów rasy białej w badaniach włączonych do porównania pośredniego. ....	146
Wykres 9. Odsetek pacjentów otrzymujących wcześniej immunoterapię w badaniach włączonych do porównania pośredniego. ....	147
Wykres 10. Aktywność LDH u pacjentów w badaniach włączonych do porównania pośredniego.....	147
Wykres 11. Stadium zaawansowania klinicznego choroby w badaniach włączonych do porównania pośredniego. ....	148
Wykres 12. Rodzaj mutacji w genie BRAF u pacjentów w badaniach włączonych do porównania pośredniego. ....	149
Wykres 13. Liczba zajętych chorobą narządów u pacjentów w badaniach włączonych do porównania pośredniego. ....	150
Wykres 14. Ocena sprawności wg ECOG u pacjentów w badaniach włączonych do porównania pośredniego... ..	151
Wykres 15. Sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w badaniach wykorzystanych w ocenie przeżycia całkowitego.....	162
Wykres 16. Podsumowanie wyników porównania pośredniego – analiza przeżycia całkowitego. ....	163
Wykres 17. Sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w badaniach wykorzystanych w ocenie przeżycia całkowitego, analiza w podgrupie chorych bez podwyższonej wyjściowo aktywności LDH. ....	164
Wykres 18. Podsumowanie wyników porównania pośredniego – analiza przeżycia całkowitego, podgrupa chorych bez podwyższonej wyjściowo aktywności LDH. ....	165
Wykres 19. Sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w badaniach wykorzystanych w ocenie przeżycia całkowitego, analiza w podgrupie chorych z podwyższoną aktywnością LDH . ....	166
Wykres 20. Podsumowanie wyników porównania pośredniego – analiza przeżycia całkowitego, podgrupa chorych z podwyższoną aktywnością LDH . ....	167
Wykres 21. Sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w badaniach wykorzystanych w ocenie przeżycia całkowitego, analiza wrażliwości w ograniczonej sieci porównania. ....	169
Wykres 22. Podsumowanie wyników porównania pośredniego – analiza przeżycia całkowitego, analiza wrażliwości w ograniczonej sieci porównania. ....	170

Wykres 23. Sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w badaniach wykorzystanych w ocenie przeżycia całkowitego, analiza wrażliwości – dopasowanie względem <i>cross-over</i> .	171
Wykres 24. Podsumowanie wyników porównania pośredniego – analiza przeżycia całkowitego, analiza wrażliwości w ograniczonej sieci porównania.	173
Wykres 25. Sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w badaniach wykorzystanych w ocenie przeżycia całkowitego, analiza wrażliwości – ocena <i>post-hoc</i> nr 1.	174
Wykres 26. Podsumowanie wyników porównania pośredniego – analiza wrażliwości – ocena <i>post-hoc</i> nr 1.	175
Wykres 27. Sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w badaniach wykorzystanych w ocenie przeżycia całkowitego, analiza wrażliwości – ocena <i>post-hoc</i> nr 2.	177
Wykres 28. Podsumowanie wyników porównania pośredniego – analiza wrażliwości – ocena <i>post-hoc</i> nr 2.	178
Wykres 29. Sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w badaniach wykorzystanych w ocenie przeżycia wolnego od progresji choroby.	179
Wykres 30. Podsumowanie wyników porównania pośredniego – analiza przeżycia wolnego od progresji choroby.	180
Wykres 31. Sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w badaniach wykorzystanych w ocenie przeżycia wolnego od progresji choroby, analiza bez podwyższonej wyjściowo aktywności LDH.	182
Wykres 32. Podsumowanie wyników porównania pośredniego, przeżycie wolnego od progresji choroby, podgrupa bez podwyższonej wyjściowo aktywności LDH.	183
Wykres 33. Sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w badaniach wykorzystanych w ocenie przeżycia wolnego od progresji choroby, analiza w podgrupie z podwyższoną aktywnością LDH.	184
Wykres 34. Podsumowanie wyników porównania pośredniego, przeżycie wolnego od progresji choroby, podgrupa chorych z podwyższoną aktywnością LDH.	185
Wykres 35. Sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w badaniach wykorzystanych w ocenie przeżycia wolnego od progresji choroby, analiza wrażliwości – ograniczona sieć porównania.	187
Wykres 36. Podsumowanie wyników porównania pośredniego, przeżycie wolnego od progresji choroby, analiza wrażliwości – ograniczona sieć porównania.	188
Wykres 37. Sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w badaniach wykorzystanych w ocenie przeżycia wolnego od progresji choroby, analiza wrażliwości – ocena <i>post-hoc</i> nr 1.	189
Wykres 38. Podsumowanie wyników porównania pośredniego, przeżycie wolnego od progresji choroby, analiza wrażliwości – ocena <i>post-hoc</i> nr 1.	190
Wykres 39. Sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w badaniach wykorzystanych w ocenie przeżycia wolnego od progresji choroby, analiza wrażliwości – ocena <i>post-hoc</i> nr 2.	192
Wykres 40. Podsumowanie wyników porównania pośredniego, przeżycie wolnego od progresji choroby, analiza wrażliwości – ocena <i>post-hoc</i> nr 2.	193
Wykres 41. Sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w badaniach wykorzystanych w ocenie obiektywnej odpowiedzi na leczenie.	194

Wykres 42. Podsumowanie wyników porównania pośredniego, ocena obiektywnej odpowiedzi na leczenie. ....	195
Wykres 43. Sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w badaniach wykorzystanych w ocenie całkowitej odpowiedzi na leczenie. ....	196
Wykres 44. Podsumowanie wyników porównania pośredniego, ocena całkowitej odpowiedzi na leczenie. ....	197
Wykres 45. Sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w badaniach wykorzystanych w ocenie częściowej odpowiedzi na leczenie. ....	198
Wykres 46. Podsumowanie wyników porównania pośredniego, ocena częściowej odpowiedzi na leczenie. ....	199
Wykres 47. Sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w badaniach wykorzystanych w ocenie choroby stabilnej.....	200
Wykres 48. Podsumowanie wyników porównania pośredniego, ocena choroby stabilnej. ....	201
Wykres 49. Sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w badaniach wykorzystanych dla średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza EQ-5D, ocena w 32 tyg.....	203
Wykres 50. Podsumowanie wyników porównania pośredniego – ocena średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza FACT-M, ocena w 32 tyg.....	204
Wykres 51. Sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w badaniach wykorzystanych dla średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza FACT-M, ocena w momencie progresji choroby. ....	205
Wykres 52. Podsumowanie wyników porównania pośredniego – ocena średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza FACT-M, ocena w momencie progresji choroby. ....	206
Wykres 53. Sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w badaniach wykorzystanych dla średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza EQ-5D, ocena w 32 tyg.....	207
Wykres 54. Podsumowanie wyników porównania pośredniego – ocena średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza EQ-5D, ocena w 32 tyg. ....	208
Wykres 55. Sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w badaniach wykorzystanych dla średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza EQ-5D, ocena w 32 tyg, poszerzona sieć. ....	209
Wykres 56. Podsumowanie wyników porównania pośredniego – ocena średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza EQ-5D, ocena w 32 tyg., poszerzona sieć.....	210
Wykres 57. Sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w badaniach wykorzystanych dla średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza EQ-5D, ocena w momencie progresji choroby. ....	211
Wykres 58. Podsumowanie wyników porównania pośredniego – ocena średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza EQ-5D, ocena w momencie progresji choroby.....	212
Wykres 59. Sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w badaniach wykorzystanych dla średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza EQ-5D, ocena w momencie progresji choroby, poszerzona sieć.....	213
Wykres 60. Podsumowanie wyników porównania pośredniego – ocena średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza EQ-5D, ocena w momencie progresji, poszerzona sieć.....	214
Wykres 61. Sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w badaniach wykorzystanych dla średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza QLQ-C30, zdrowie ogólne, ocena w 32 tyg.....	215



Wykres 62. Podsumowanie wyników porównania pośredniego – ocena średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza QLQ-C30, zdrowie ogólne, ocena w 32 tyg. ....	216
Wykres 63. Sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w badaniach wykorzystanych dla średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza QLQ-C30, zdrowie ogólne, ocena w 32 tyg., rozszerzona. ....	217
Wykres 64. Podsumowanie wyników porównania pośredniego – ocena średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza QLQ-C30, zdrowie ogólne, ocena w 32 tyg., rozszerzona. ....	218
Wykres 65. Sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w badaniach wykorzystanych dla średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza QLQ-C30, zdrowie ogólne, ocena w momencie progresji choroby. ....	219
Wykres 66. Podsumowanie wyników porównania pośredniego – ocena średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza QLQ-C30, zdrowie ogólne, ocena w momencie progresji choroby. ....	220
Wykres 67. Sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w badaniach wykorzystanych dla średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania fizycznego, ocena w 32 tyg. ....	221
Wykres 68. Podsumowanie wyników porównania pośredniego – ocena średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania fizycznego, ocena w 32 tyg. ....	222
Wykres 69. Sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w badaniach wykorzystanych dla średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania fizycznego, ocena w 32 tyg., ocena rozszerzona. ....	223
Wykres 70. Podsumowanie wyników porównania pośredniego – ocena średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania fizycznego, ocena w 32 tyg., ocena rozszerzona. ....	224
Wykres 71. Sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w badaniach wykorzystanych dla średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania fizycznego, ocena w momencie progresji choroby. ....	225
Wykres 72. Podsumowanie wyników porównania pośredniego – ocena średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania fizycznego, ocena w momencie progresji choroby. ....	226
Wykres 73. Sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w badaniach wykorzystanych dla średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania fizycznego, ocena w momencie progresji choroby – analiza w podgrupie o prawidłowym stężeniu LDH. ....	227
Wykres 74. Podsumowanie wyników porównania pośredniego – ocena średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania fizycznego, ocena w momencie progresji choroby – analiza w podgrupie o prawidłowym stężeniu LDH. ....	228
Wykres 75. Sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w badaniach wykorzystanych dla średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania fizycznego, ocena w momencie progresji choroby – analiza w podgrupie o podwyższonym stężeniu LDH. ....	229
Wykres 76. Podsumowanie wyników porównania pośredniego – ocena średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania fizycznego, ocena w momencie progresji choroby – analiza w podgrupie o podwyższonym stężeniu LDH. ....	230

Wykres 77. Sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w badaniach wykorzystanych dla średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania emocjonalnego, ocena w 32 tyg. ....	231
Wykres 78. Podsumowanie wyników porównania pośredniego – ocena średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania emocjonalnego, ocena w 32 tyg. ....	232
Wykres 79. Sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w badaniach wykorzystanych dla średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania emocjonalnego, ocena w 32 tyg., ocena rozszerzona. ....	233
Wykres 80. Podsumowanie wyników porównania pośredniego – ocena średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania emocjonalnego, ocena w 32 tyg., ocena rozszerzona. ....	234
Wykres 81. Sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w badaniach wykorzystanych dla średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania emocjonalnego, ocena w momencie progresji choroby. ....	235
Wykres 82. Podsumowanie wyników porównania pośredniego – ocena średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania emocjonalnego, ocena w momencie progresji choroby. ....	236
Wykres 83. Sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w badaniach wykorzystanych dla średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania emocjonalnego, ocena w momencie progresji choroby – analiza w podgrupie o prawidłowym stężeniu LDH. ....	237
Wykres 84. Podsumowanie wyników porównania pośredniego – ocena średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania emocjonalnego, ocena w momencie progresji choroby – analiza w podgrupie o prawidłowym stężeniu LDH. ....	238
Wykres 85. Sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w badaniach wykorzystanych dla średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania emocjonalnego, ocena w momencie progresji choroby – analiza w podgrupie o podwyższonym stężeniu LDH. ....	239
Wykres 86. Podsumowanie wyników porównania pośredniego – ocena średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania emocjonalnego, ocena w momencie progresji choroby – analiza w podgrupie o podwyższonym stężeniu LDH. ....	240
Wykres 87. Sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w badaniach wykorzystanych dla średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania socjalnego, ocena w 32 tyg. ....	241
Wykres 88. Podsumowanie wyników porównania pośredniego – średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania socjalnego, ocena w 32 tyg. ....	242
Wykres 89. Sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w badaniach wykorzystanych dla średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania socjalnego, ocena w 32 tyg., ocena rozszerzona. ....	243
Wykres 90. Podsumowanie wyników porównania pośredniego – ocena średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania socjalnego, ocena w 32 tyg., ocena rozszerzona. ....	244

Wykres 91. Sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w badaniach wykorzystanych dla średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania socjalnego, ocena w momencie progresji choroby. ....	245
Wykres 92. Podsumowanie wyników porównania pośredniego – ocena średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania socjalnego, ocena w momencie progresji choroby. ....	246
Wykres 93. Sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w badaniach wykorzystanych dla średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania socjalnego – analiza w podgrupie o prawidłowym stężeniu LDH. ....	247
Wykres 94. Podsumowanie wyników porównania pośredniego – ocena średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania socjalnego – analiza w podgrupie o prawidłowym stężeniu LDH. ....	248
Wykres 95. Sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w badaniach wykorzystanych dla średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania socjalnego – analiza w podgrupie o podwyższonym stężeniu LDH. ....	249
Wykres 96. Podsumowanie wyników porównania pośredniego – ocena średnich różnic zmian wyniku kwestionariusza QLQ-C30, skala funkcjonowania socjalnego – analiza w podgrupie o podwyższonym stężeniu LDH. ....	250
Wykres 97. Sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w badaniach wykorzystanych w ocenie częstości występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia. ....	251
Wykres 98. Podsumowanie wyników porównania pośredniego – analiza częstości występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia. ....	252
Wykres 99. Sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w badaniach wykorzystanych w ocenie częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych. ....	253
Wykres 100. Podsumowanie wyników porównania pośredniego – analiza częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych. ....	254
Wykres 101. Sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w badaniach wykorzystanych w ocenie częstości występowania zdarzeń niepożądanych 3-4 stopnia. ....	255
Wykres 102. Podsumowanie wyników porównania pośredniego – analiza częstości występowania zdarzeń niepożądanych 3-4 stopnia. ....	256
Wykres 103. Sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w badaniach wykorzystanych w ocenie częstości występowania bólu stawów jako zdarzenia niepożądanego 3-4 stopnia. ....	258
Wykres 104. Podsumowanie wyników porównania pośredniego – analiza częstości występowania bólu stawów jako zdarzenia niepożądanego 3-4 stopnia. ....	259
Wykres 105. Sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w badaniach wykorzystanych w ocenie częstości występowania zwiększenia aktywności GGT jako zdarzenia niepożądanego 3-4 stopnia. ....	260

---

Wykres 106. Podsumowanie wyników porównania pośredniego – analiza częstości występowania zwiększenia aktywności GGT jako zdarzenia niepożądanego 3-4 stopnia. .... 261

## Piśmiennictwo

- AOTMiT 181/2016** Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Cotellic (kobimetynib) we wskazaniu: czerniak złośliwy skóry (ICD-10: C43). Analiza weryfikacyjna. Nr. OT.4351.27.2016. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, 14.10.2016.  
Dostępne online pod adresem:  
[http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2016/181/AWA/181\\_AWA\\_OT\\_4350\\_27\\_Cotellic\\_\[kobimetynib\]\\_2016\\_10\\_14\\_BIP.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/181/AWA/181_AWA_OT_4350_27_Cotellic_[kobimetynib]_2016_10_14_BIP.pdf)
- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.  
Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/>
- APD EncoBini 2018** ██████████ BRAFTOVI® (enkorafenib) w skojarzeniu z MEKTOVI® (binimetynib) w leczeniu chorych na nieoperacyjnego lub przerzutowego czerniaka z mutacją BRAF V600. Analiza problemu decyzyjnego. Kraków, 2018 r.
- Arance 2017** Arance A, Dummer R, Ascierto PA, Gogas H, Mandalala M, Liskay G, Garbe C, Schadendorf D, Krajsova I, Gutzmer R, Sileni VC, Dutriaux C, de Groot JWB, Yamazaki N, Loquai C, de Par-seval LA, Pickard M, Sandor V, Robert C, Flaherty KT. 1244P: Hospitalization Rates in CO-LUMBUS Part 1: A Phase 3 Trial of Encorafenib (ENCO) Plus Binimetinib (BINI) Versus Vemurafenib (VEM) or ENCO in BRAF-Mutant Melanoma. *Annals of Oncology* 2017; 28 (Suppl 5): 441.
- Ascierto 2016** Ascierto PA, McArthur GA, Dréno B, Atkinson V, Liskay G, Di Giacomo AM, Mandalala M, Demidov L, Stroyakovskiy D, Thomas L, et al. Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAF(V600)-mutant melanoma (CoBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2016; 17(9):1248-1260
- Askew 2009** Askew RL, Xing Y, Palmer JL, Cella D, Moye LA, Cormier JN. Evaluating minimal important differences for the FACT-Melanoma quality of life questionnaire. *Value Health*. 2009c;12(8):1144-50.
- Beutel 2015** Beutel ME, Fischbeck S, Binder H, Blettner M, Brähler E, Emrich K, Friedrich-Mai P, Imruck BH, Weyer V, Zeissig SR. Depression, anxiety and quality of life in long-term survivors of malignant melanoma: a register-based cohort study. *PLoS One*. 2015;10(1):e0116440.
- Bradburn 2007** Bradburn MJ, Deeks JJ, Berlin JA, Russell Localio A. Much ado about nothing: a comparison of the performance of meta-analytical methods with rare events. *Stat Med*. 2007;26(1):53-77.
- Chapman 2011** Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, Dummer R, Garbe C, Testori A, Maio M, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *New England journal of medicine* 2011; 364(26):2507-2516
- Chapman 2017** Chapman PB, Robert C, Larkin J, Haanen JB, Ribas A, Hogg D, Hamid O, Ascierto PA, Testori A, Lorigan PC, et al. Vemurafenib in patients with BRAFV600 mutation-positive metastatic melanoma: final overall survival results of the randomized BRIM-3 study. *Annals of oncology : official journal of the european society for medical oncology* 2017; 28(10):2581-2587
- ChPL Braftovi 2018** Charakterystyka Produktu Leczniczego Braftovi.
- ChPL Mektovi 2018** Charakterystyka Produktu Leczniczego Mektovi.
- Cook 1997** Cook D.J., Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. *Ann Intern Med*. 1997, 126, 5: 376-80.
- Cormier 2008** Cormier JN, Ross MI, Gershenwald JE, Lee JE, Mansfield PF, Camacho LH, Kim K, Webster K, Cella D, Palmer JL. Prospective assessment of the reliability, validity, and sensitivity to

change of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Melanoma questionnaire. *Cancer*. 2008;112(10):2249-57.

- Dias 2016** Dias S, Welton NJ, Sutton AJ, Ades AE. NICE DSU technical support document 2: generalised linear modelling framework for pairwise and network meta-analysis of randomised controlled trials . Wrzesień 2016.  
Dostępne online pod adresem: <http://www.bristol.ac.uk/population-health-sciences/centres/cresyda/mpes/mtc/>.  
Data ostatniego dostępu: 26.11.2018 r.
- Dreno 2017** Dreno B, Ribas A, Larkin J, Ascierto PA, Hauschild A, Thomas L, Grob J-J, Koralek DO, Rooney I, Hsu JJ, et al. Incidence, course, and management of toxicities associated with cobimetinib in combination with vemurafenib in the CoBRIM study. *Annals of oncology : official journal of the european society for medical oncology* 2017; 28(5):1137-1144
- Dreno 2018** Dreno B, Ascierto PA, Atkinson V, Liskay G, Maio M, Mandala M, Demidov L, Stroyakovskiy D, Thomas L, De La Cruz-Merino L, et al. Health-related quality of life impact of cobimetinib in combination with vemurafenib in patients with advanced or metastatic BRAFV600 mutation-positive melanoma. *British journal of cancer* 2018; 118(6):777-784
- Dummer 2016** Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, Arance A, Mandala M, Liskay G, Garbe C, Schadendorf D, Krajsova I, Gutzmer R, Sileni VC, Dutriaux C, de Groot JWB, Yamazaki N, Loquai C, Moutouh-de Parseval LA, Pickard MD, Sandor V, Robert C, Flaherty KT. Results of COLUMBUS Part 1: A Phase 3 Trial of Encorafenib (ENCO) Plus Binimetinib (BINI) Versus Vemurafenib (VEM) or ENCO in BRAF-Mutant Melanoma. Society for Melanoma Research 2016 Congress, November 6–9, 2016, Boston, Massachusetts.
- Dummer 2018** Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, Arance A, Mandala M, Liskay G, Garbe C, Schadendorf D, Krajsova I, Gutzmer R, Chiarion-Sileni V, Dutriaux C, de Groot JWB, Yamazaki N, Loquai C, Moutouh-de Parseval LA, Pickard MD, Sandor V, Robert C, Flaherty KT. Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF-mutant melanoma (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018; 19(5):603-615.
- Dummer 2018a** Dummer R, Ascierto P A, Gogas H J, Arance A, Mandala M, Liskay G, Garbe C, Schadendorf D, Krajsova I, Gutzmer R, Chiarion Sileni V, Dutriaux C, de Groot J W B, Yamazaki N, Loquai C, Moutouh-de Parseval L A, Pickard M D, Sandor V, Robert C, Flaherty K T. Overall survival in patients with BRAF-mutant melanoma receiving encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018; 19(10):1315-1327.
- Dummer 2018b** Dummer R, Ascierto PA, Gogas H, Arance AM, Mandalà M, Liskay G, Garbe C, Schadendorf D, Krajsova I, Gutzmer R, Chiarion-Sileni V, Dutriaux C, de Groot JW, Yamazaki N, Loquai C, De Parseval LA, Pickard MD, Sandor V, Robert C, Flaherty K. Overall survival in COLUMBUS: A phase 3 trial of encorafenib (ENCO) plus binimetinib (BINI) vs vemurafenib (VEM) or enco in BRAF-mutant melanoma. *J Clin Oncol* 2018; 36 (suppl; abstr 9504).
- EMA 2018** European Medicines Agency. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/>  
Data ostatniego dostępu: 15.11.2018 r.
- EPAR 2015** European Medicine Agency, 2 September 2015, EMA/589140/2015, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), Assessment report, Mekinist [Trametinib], Tafinlar [Dabrafenib], Procedure No. EMEA/H/C/WS/0736.
- EQ-5D 2015** van Reenen M, Janssen B. EQ-5D-5L User Guide. Basic Information on how to use the EQ-5D-5L instrument. Version 2.1, April 2015.  
Dostęp on-line pod adresem:  
[https://euroqol.org/wp-content/uploads/2016/09/EQ-5D-5L\\_UserGuide\\_2015.pdf](https://euroqol.org/wp-content/uploads/2016/09/EQ-5D-5L_UserGuide_2015.pdf)

- EudraVigilance 2018** Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. Dostęp on-line pod adresem: <http://www.adrreports.eu/pl/index.html>  
Data ostatniego dostępu: 15.11.2018 r.
- Faggion 2015** Faggion CM. Critical appraisal of AMSTAR: challenges, limitations, and potential solutions from the perspective of an assessor. *BMC Medical Research Methodology*. 2015;15:63.
- FDA 2018** Food and Drug Administration. Potential signals of serious risks/new safety information identified from the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS).  
Dostęp on-line pod adresem:  
<https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/ucm082196.htm>  
Data ostatniego dostępu: 15.11.2018 r.
- Flaherty 2012** Flaherty KT, Infante JR, Daud A, Gonzalez R, Kefford RF, Sosman J, Hamid O, Schuchter L, Cebon J, Ibrahim N, et al. Combined BRAF and MEK inhibition in melanoma with BRAF V600 mutations. *New England journal of medicine* 2012; 367(18):1694-1703
- Gogas 2017** Gogas HJ, Dummer R, Ascierto PA, Arance A, Mandalà M, Liskay G, Garbe C, Schadendorf D, Krajsová I, Gutzmer R, Sileni VC, Dutriaux C, de Groot JWB, Yamazaki N, 14 Carmen Loquai C, 15 Laure A. de Parseval, 16 Michael Pickard, 17 Victor Sandor, Robert, Flaherty KT. Quality of Life in COLUMBUS Part 1: A Phase 3 Trial of Encorafenib Plus Binimetinib vs Vemurafenib or Encorafenib Monotherapy in BRAF-Mutant Melanoma. Annual Congress of the European Society for Medical Oncology (ESMO), Madrid, Spain September 8–12, 2017. Poster 1245P.
- Gogas 2018** Gogas H, Dummer R, Ascierto PA, Arance AM, Mandalà M, Liskay G, Garbe C, Schadendorf D, Krajsova I, Gutzmer R, Chiarion-Sileni V, Dutriaux C, de Groot JW, Yamazaki N, Loquai C, De Parseval LA, Pickard MD, Gollerkeri A, Robert C, Flaherty K. Adverse events of special interest in the phase 3 COLUMBUS study. *J Clin Oncol* 2018; 36 (suppl; abstr 9567).
- GRADE 2008** GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:1106-1110.
- Grob 2015** Grob JJ, Amonkar MM, Karaszewska B, Schachter J, Dummer R, Mackiewicz A, Stroyakovskiy D, Drucis K, Grange F, Chiarion-Sileni V, et al. Comparison of dabrafenib and trametinib combination therapy with vemurafenib monotherapy on health-related quality of life in patients with unresectable or metastatic cutaneous BRAF Val600-mutation-positive melanoma (COMBI-v): results of a phase 3, open-label, randomised trial. *The lancet Oncology* 2015; 16(13):1389-1398
- Grob 2016** Jean-Jacques Grob, 1 Caroline Robert, 2 Georgina V. Long, 3 Daniil Stroyakovskiy, 4 Evgeny Levchenko, 5 Vanna Chiarion-Sileni, 6 Keith T. Flaherty, 7 Paul Nathan, 8 12. Osoba D, et al. *J Clin Oncol*. 1998;16:139-144. Ribas A, Davies MA, Zhang J, Chen L, Mookerjee B, Redhu S, Schadendorf D. Health-Related Quality-of-Life Impact of Dabrafenib and Trametinib vs BRAF Inhibitor Monotherapy by Lactate Dehydrogenase in Patients With BRAF V600-Mutant Melanoma. Poster Presentation at the ESMO Congress; October 7-11, 2016; Copenhagen, Denmark.
- Hauschild 2012** Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, Jouary T, Gutzmer R, Millward M, Rutkowski P, Blank CU, Miller WH, Kaempgen E, et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multi-centre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet (London, England)* 2012; 380(9839):358-365
- Hauschild 2013** Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, Jouary T, Gutzmer R, Millward M, Rutkowski P, Blank CU, Miller WH, Kaempgen E, Martin-Algarra S, Karaszewska B, Mauch C, Chiarion-Sileni V, Mirakhur B, Guckert ME, Swann RS, Haney P, Goodman VL, Chapman PB. An update on BREAK-3, a phase III, randomized trial: Dabrafenib (DAB) versus dacarbazine (DTIC) in patients with BRAF V600E-positive mutation metastatic melanoma (MM). *Journal of Clinical Oncology* 2013; 31 (Suppl 15): 9013-9013. DOI: 10.1200/jco.2013.31.15\_suppl.9013

- Hauschild 2014** Hauschild A, Grobb J, Demidov L, Jouary T, Gutzmer R, Millward M, Rutkowski P, Blank C, Miller W Jr., Martin-Algarra S, Karaszewska B, Mauch C, Chiarion-Sileni V, Aktan G, Haney P, Jin F, Legos J, S. Swann S, Chapman P. 1092PD  
An update on overall survival (OS) and follow-on therapies in BREAK-3, A phase III, randomized trial: dabrafenib (D) vs. dacarbazine (DTIC) in patients (PTS) with BRAF V600 Mutation-positive metastatic melanoma (MM). *Annals of Oncology* 2014; 25 (Suppl 4): iv378. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu344.8>
- Hawkins 2009** Hawkins N, Scott DA, Woods BS, Thatcher N. No study left behind: a network meta-analysis in non-small-cell lung cancer demonstrating the importance of considering all relevant data. *Value Health*. 2009;12(6):996-1003.
- Higgins 2017** Higgins JPT, Green S (red.). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Wersja 5.2.0 [aktualizacja czerwiec 2017]. The Cochrane Collaboration, 2017.
- Jadad 1996** Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17(1):1-12.
- Jones 2015** Jones C, Clapton G, Zhao Z, Barber B, Saltman D, Corrie P. Unmet clinical needs in the management of advanced melanoma: findings from a survey of oncologists. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2015;24(6):867-72.
- Khan 2016** Khan I, Morris S, Pashayan N, et al. Comparing the mapping between EQ-5D-5L, EQ-5D-3L and the EORTC-QLQ-C30 in non-small cell lung carcinoma. *Health Qual Life Outcomes*. 2016; 14: 60.
- Krzemieniecki 2018** Krzemieniecki K. *Wybrane nowotwory*. W: *Interna Szczeklika*. Medycyna Praktyczna, Kraków 2018.
- Larkin 2014** Larkin J, Ascierto PA, Dréno B, Atkinson V, Liskay G, Maio M, Mandalà M, Demidov L, Stroyakovskiy D, Thomas L, et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *New England journal of medicine* 2014; 371(20):1867-1876
- Latimer 2015** Latimer NR, Amonkar MM, Stapelkamp C, Sun P. Adjusting for confounding effects of treatment switching in a randomized phase II study of dabrafenib plus trametinib in BRAF V600+ metastatic melanoma. *Melanoma research* 2015; 25(6):528-536
- Latimer 2015a** Latimer NR, Abrams KR, Amonkar MM, Stapelkamp C, Swann RS. Adjusting for the Confounding Effects of Treatment Switching-The BREAK-3 Trial: dabrafenib Versus Dacarbazine. *Oncologist* 2015; 20(7):798-805
- Latimer 2015b** Latimer NR, Amonkar MM, Stapelkamp C, Sun P. Adjusting for confounding effects of treatment switching in a randomized phase II study of dabrafenib plus trametinib in BRAF V600+ metastatic melanoma. *Melanoma research* 2015; 25(6):528-536
- Liberati 2009** Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Ann Intern Med*. 2009;151:W-65-W-94.
- Long 2014** Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, Larkin J, Garbe C, Jouary T, Hauschild A, Grob JJ, et al. Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. *New England journal of medicine* 2014; 371(20):1877-1888
- Long 2015** Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, Larkin J, Garbe C, Jouary T, Hauschild A, Grob JJ, et al. Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet (London, England)* 2015; 386(9992):444-451



- Long 2016** Long GV, Weber JS, Infante JR, Kim KB, Daud A, Gonzalez R, Sosman JA, Hamid O, Schuchter L, Cebon J, et al. Overall Survival and Durable Responses in Patients With BRAF V600-Mutant Metastatic Melanoma Receiving Dabrafenib Combined With Trametinib. *Journal of clinical oncology* 2016; 34(8):871-878
- Long 2017** Long GV, Flaherty KT, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, Larkin J, Garbe C, Jouary T, Hauschild A, et al. Dabrafenib plus trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with metastatic BRAF V600E/K-mutant melanoma: long-term survival and safety analysis of a phase 3 study. *Annals of oncology : official journal of the european society for medical oncology* 2017; 28(7):1631-1639
- Long 2018** Long GV, Eroglu Z, Infante J, Patel S, Daud A, Johnson DB, Gonzalez R, Kefford R, Hamid O, Schuchter L, et al. Long-term outcomes in patients with BRAF V600-mutant metastatic melanoma who received dabrafenib combined with trametinib. *Journal of clinical oncology* 2018; 36(7):667-673
- Lu 2004** Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med.* 2004;23(20):3105-3124.
- McArthur 2014** McArthur GA, Chapman PB, Robert C, Larkin J, Haanen JB, Dummer R, Ribas A, Hogg D, Hamid O, Ascierto PA, et al. Safety and efficacy of vemurafenib in BRAF(V600E) and BRAF(V600K) mutation-positive melanoma (BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomised, open-label study. *The lancet Oncology* 2014; 15(3):323-332
- Moher 2009** Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al.: Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med.* 2009; 151: 264–269.
- MZ 02/04/2012** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- NCCN 1.2019** National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines Version 1.2019. Cutaneous Melanoma.
- NICE 2012** NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CLINICAL EXCELLENCE, Final appraisal determination, Vemurafenib for treating locally advanced or metastatic BRAF V600 mutation-positive malignant melanoma. Issue date: November 2012.
- NICE 2012a** Quality assessment for Case series. Dostępne on-line pod adresem: [http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/Appendix\\_04\\_qualityofcase\\_series\\_form\\_preop.pdf](http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/Appendix_04_qualityofcase_series_form_preop.pdf). Data ostatniego dostępu: 26.11.2018 r.
- Robert 2015** Robert C, Karaszewska B, Schachter J, Rutkowski P, Mackiewicz A, Stroiakovski D, Lichinitser M, Dummer R, Grange F, Mortier L, et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *New England journal of medicine* 2015; 372(1):30-39
- Robert 2016** Robert C, Karaszewska B, Schachter J, Rutkowski P, Mackiewicz A, Stroyakovskiy D, Dummer R, Grange F, Mortier L, Chiarion-Sileni V, Drucis K, Krajsová I, Hauschild A, Mookerjee B, Legos JJ, Zhang Y, Lane S, Schadendorf LD. Three-year estimate of overall survival in COMBI-v, a randomized phase 3 study evaluating first-line dabrafenib (D) + trametinib (T) in patients (pts) with unresectable or metastatic BRAF V600E/K-mutant cutaneous melanoma. *Annals of Oncology* 2016; 27 (Suppl. 6): vi552–vi587, LBA40.. doi:10.1093/annonc/mdw435.37
- Robert 2016a** Robert C, Schadendorf D, Long GV, Stroyakovskiy D, Levchenko E, Chiarion-Sileni V, Flaherty K, Nathan P, Ribas A, Davies M, Zhang J, Chen L, Mookerjee B, Redhu S, Grob JJ. Analysis of patient-reported outcomes by disease progression status in patients (pts) with BRAF V600-mutant metastatic melanoma in the COMBI-d and COMBI-v trials. *Annals of Oncology* 2016; 27 (Suppl 6): vi379–vi400. doi:10.1093/annonc/mdw379.35

- Robert 2016b** Robert C, Karaszewska B, Schachter J, Rutkowski P, Mackiewicz A, Stroyakovskiy D, Dummer R, Grange F, Mortier L, Chiarion-Sileni V, Krajsova I, Hauschild A, Mookerjee B, Legos J, Zhang Y, Lane S, Schadendorf D. Three-year estimate of overall survival in COMBI-v, a randomized phase 3 study evaluating first-line dabrafenib + trametinib in patients with unresectable or metastatic BRAF V600E/K-mutant cutaneous melanoma. ESMO congress, Copenhagen 2016.
- Rutkowski 2013** Rutkowski P, Wysocki PJ. Czerniaki skóry. W: Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2013.
- Rutkowski 2017** Rutkowski P, Świtaj T. Treatment of BRAF+ melanoma in light of current drug programs. *Oncol Clin Pract* 2017; 13(6): 275–280.
- Schadendorf 2015** Schadendorf D, Amonkar MM, Stroyakovskiy D, Levchenko E, Gogas H, de Braud F, Grob JJ, Bondarenko I, Garbe C, Lebbe C, et al. Health-related quality of life impact in a randomised phase III study of the combination of dabrafenib and trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with BRAF V600 metastatic melanoma. *European journal of cancer (oxford, england : 1990)* 2015; 51(7):833-840
- Sharif 2013** Sharif M, Janjua Sharif FN, Hesham A, et al. Systematic Reviews Explained: AMSTAR – How to Tell the Good From the Bad and the Ugly. *Oral Health And Dental Management*. 2013;12(1):9-13.
- Shea 2007** Shea B, Grimshaw JM, Wells GA, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the metodological quality of systematic reviews. *BMC Medical Research Methodology*. 2007;7(10).
- Shea 2007a** Shea BJ, Bouter LM, Peterson J, et al. External Validation of a Measurement Tool to Assess Systematic Reviews (AMSTAR). *PLoS ONE*. 2007;2(12):e1350.
- Shea 2009** Shea BJ, Hamel C, Wells GA, et al. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2009;62:1013-1020.
- Shea 2017** Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kris-tjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008.  
Dostępne on-line pod adresem: <https://amstar.ca/index.php>
- Silva Michels 2013** Silva Michels FA, Rosario Dias de Oliveira Latore M, Socorro Maciel M. Validity, reliability and understanding of the EORTC-C30 and EORTC-BR23, quality of life questionnaires specific for breast cancer. *Rev. bras. epidemiol.* vol.16 no.2 São Paulo June 2013
- URPL 2018** Urząd rejestracji produktów leczniczych, wyrobów medycznych i produktów biobójczych. Komunikaty bezpieczeństwa. Dostęp on-line pod adresem: <http://urpl.gov.pl/pl/produkty-lecznicze/komunikaty-bezpiecze%C5%84stwa-0>  
Data ostatniego dostępu: 15.11.2018 r.
- Wells 2009** Wells GA, Sultan SA, Chen L, Khan M, Coyle D. *Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis*. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009.
- Wells 2012** Wells G.A., Shea B., O'Connell D. et al.: The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Dostępne on-line pod adresem: [http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp). Data ostatniego dostępu: 19.11.2012 r.