

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

ALUNBRIG (BRIGATINIB)

Alunbrig em monoterapia é indicado para o tratamento de doentes adultos com cancro do pulmão de não pequenas células (CPNPC) avançado, positivo para a cinase do linfoma anaplásico (ALK) sem tratamento prévio com um inibidor da ALK.

Avaliação do financiamento ao abrigo do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

21/05/2021

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 12/05/2021

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Brigatinib

Nome do medicamento: Alunbrig

Apresentação(ões):

28 comprimidos revestidos por película, doseados a 90 mg, n.º registo 5765730;

28 comprimidos revestidos por película, doseados a 180 mg, n.º registo 5765748;

28 comprimidos revestidos por película, doseados a 30 mg, n.º registo 5767066;

28 comprimidos revestidos por película, doseados a 90+180 mg, n.º registo 5767074.

Titular da AIM: Takeda Pharma A/S

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA:

Alunbrig em monoterapia é indicado para o tratamento de doentes adultos com cancro do pulmão de não pequenas células (CPNPC) avançado, positivo para a cinase do linfoma anaplásico (ALK) sem tratamento prévio com um inibidor da ALK

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Alunbrig (Brigatinib) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público para tratamento, em monoterapia, de doentes adultos com cancro do pulmão de não pequenas células (CPNPC) avançado, positivo para a cinase do linfoma anaplásico (ALK) sem tratamento prévio com um inibidor da ALK.

Face a crizotinib o medicamento Alunbrig foi indicativo de valor terapêutico acrescentado não quantificável. Face a alectinib considera-se que a evidência submetida é insuficiente para demonstrar o benefício adicional do brigatinib em relação ao alectinib. Contudo, a CATS ficou convencida do efeito benéfico do fármaco, pelo que recomendou o seu financiamento, ao abrigo do art. 25.º, n.º 9, alínea a) do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

O custo da terapêutica com Alunbrig (brigatinib) é inferior ao custo da terapêutica com alectinib.

1. Epidemiologia e caracterização da doença

O cancro do pulmão é a primeira causa de morte por doença oncológica nos países ocidentais¹ com mortalidade padronizada por idade anual de 27,1 por 100.000 homens e 14,3 por 100.000 mulheres².

Em 2018, houve 2.093.876 novos casos de cancro de pulmão em todo o mundo, com incidência anual padronizada por idade de 31,5 por 100.000 homens e 14,6 por 100.000 mulheres².

Em 2017, das mortes provocadas por tumores malignos, destacaram-se os relacionados com a traqueia, brônquios e pulmão, com 4 240 óbitos, o que traduz uma taxa bruta de mortalidade de 41,2 óbitos por 100 mil habitantes (66,4 para os homens e 18,5 para as mulheres)³. Em Portugal, em 2010, a incidência de cancro do pulmão foi de 34,15 no homem e de 9,87 na mulher, ocupando o 4º lugar, atrás do cancro da mama, próstata e cólon⁴. Em cada ano, estima-se que a incidência de cancro do pulmão aumente 0,5%. Embora a idade mediana de diagnóstico de cancro do pulmão seja os 69 anos, cerca de 1/3 ocorre antes dos 65 anos, contribuindo para uma significativa diminuição da esperança de vida global e dos anos de vida saudável⁴. No país, o número de anos potenciais de vida perdidos por tumor maligno da traqueia, brônquios e pulmão foi de 19 450 anos em 2017, mais elevado para os homens (14 680 anos potenciais de vida perdidos) do que para as mulheres (4 770 anos)³.

O tabagismo é o principal fator de risco para cancro do pulmão. A probabilidade de desenvolver carcinoma pulmonar aumenta com o número de cigarros fumados e com a duração do hábito, sendo tanto mais elevado quanto mais precoce a idade de início.

Cerca de 80% a 85% dos cancros do pulmão são de células não-pequenas (CPCNP) enquanto 12% a 15% são de pequenas células (CPPC). Nos últimos anos assistimos a uma progressiva diminuição da incidência dos CPPC e um progressivo aumento dos CPCNP em especial do tipo adenocarcinoma, o qual deve ser testado para a cinase do linfoma anaplásico (ALK) e para o recetor do fator de crescimento epidérmico (EGFR)⁴.

Os doentes mais propensos a abrigar o rearranjo de ALK são relativamente jovens, não fumadores, com adenocarcinoma. O CPCNP ALK-positivo avançado é caracterizado por um alto risco ao longo da vida de metastização para o sistema nervoso central (SNC)⁵ e uma elevada frequência de metástases no cérebro ao diagnóstico, sendo o SNC o local mais comum de progressão da doença⁶.

Potenciais mecanismos de resistência aos inibidores da ALK incluem mutações ALK e mecanismos de desvio, através da ativação de outro receptor tirosina cinases⁷.

Importância social da doença:

O elevado número de mortos abaixo dos 65 anos faz com que este seja o cancro com maior número de anos vida perdidos e também um dos cancros com maior número de anos de vida útil perdidos.

A mortalidade ronda 4000 casos/ano, dos quais 80%-85% são CPNPC. Destes 75% serão adenocarcinomas e 4% têm translocação ALK sensibilizadora aos ITK. Cerca de 65% dos doentes apresenta-se em estado avançado. Calcula-se cerca de 280 doentes novos por anos com CPNPC com mutação EGFR sensibilizadora aos ITK em estadio avançado.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

O brigatinib é um inibidor da ALK que tem como alvo uma ampla gama de mutações na ALK10-12 e está aprovado pela FDA para uso clínico em doentes com CPNPC metastático com ALK positivo que progrediram ou são intolerantes ao crizotinib⁸. Deve ser tomado por via oral na dose de 90 mg/dia nos primeiros 7 dias; se for tolerado nos primeiros 7 dias, aumentar a dose para 180 mg/dia até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

O crizotinib foi o primeiro inibidor da ALK disponível. O crizotinib é uma pequena molécula seletiva inibidora do recetor da tirosina cinase da ALK e das suas variantes oncogénicas. Embora o crizotinib seja efectivo no tratamento de doentes com CPCNP ALK-positivo, quase todos os doentes desenvolvem resistência ao medicamento, geralmente nos primeiros anos de tratamento. Com os inibidores ALK mais recentes, muitos doentes que foram tratados inicialmente e que desenvolveram resistência ao crizotinib, têm indicação para o tratamento com um inibidor de ALK de 2ª geração⁸.

O alectinib em monoterapia é atualmente indicado para o tratamento em primeira linha de doentes adultos com CPCNP avançado positivo para ALK, com base em ensaios clínicos que

revelaram uma melhor eficácia (sistémica e intracraniana), bem como um perfil de segurança mais favorável em comparação com o crizotinib^{2,8,9}. O alectinib é um inibidor altamente seletivo e potente da tirosina cinase do ALK e RET. Em estudos pré-clínicos, a inibição da atividade da tirosina cinase do ALK levou ao bloqueio das vias de sinalização a jusante, incluindo STAT 3 e PI3K/AKT e apoptose de células tumorais. O alectinib demonstrou atividade in vitro e in vivo contra as formas mutantes da enzima ALK, incluindo mutações responsáveis pela resistência ao crizotinib.

As recomendações colocam outro inibidor de ALK de 2ª geração - ceritinib - como alternativa terapêutica ao alectinib^{2,8}. Este fármaco ainda não tem decisão de financiamento no SNS.

Adequação das apresentações à posologia

As embalagens propostas para avaliação prévia cumprem a adequação aos possíveis esquemas terapêuticos, não se prevendo desperdícios.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Foi analisado o benefício adicional brigatinib na indicação “em monoterapia é indicado para o tratamento de doentes adultos com cancro do pulmão de não-pequenas células (CPNPC) avançado, positivo para a cinase do linfoma anaplásico (ALK) sem tratamento prévio com um inibidor da ALK”.

Tabela 1 - Subpopulações e comparadores selecionados.

Indicação / Sub-população	Intervenção	Comparador
Cancro do pulmão de não pequenas células avançado, positivo para a cinase do linfoma anaplásico (ALK) sem tratamento prévio com inibidor ALK	Brigatinib	Crizotinib Alectinib

Tabela 2 - Termos de comparação

Termos de comparação	Medicamento em avaliação	<p>Brigatinib 90 mg uma vez por dia nos primeiros 7 dias, depois 180 mg uma vez por dia.</p> <p>Redução de dose por toxicidade para a 90 mg e 120 mg uma vez por dia.</p> <p>Se o tratamento for interrompido durante um período igual ou superior a 14 dias, o tratamento deve ser retomado com 90 mg diários durante sete dias, antes de retomar o tratamento com a dosagem previamente tolerada</p> <p>Tratamento até progressão de doença ou toxicidade inaceitável.</p> <p>De acordo com o estudo ALTA-1L, a duração mediana de tratamento no braço de brigatinib foi de 9,2 meses e a PFS foi de 24 meses, com uma mediana de seguimento de 11,0 meses (0 a 20,0).</p>
	Medicamento comparador	<p>1. <u>Crizotinib</u> 250 mg duas vezes por dia (500 mg por dia). Redução de dose por toxicidade para 250 mg/dia e 200mg /dia Tratamento até progressão de doença ou toxicidade inaceitável. De acordo com o estudo ALTA-1L, a duração mediana de tratamento no braço de crizotinib foi de 7,4 meses e a PFS foi de 11 meses, com uma mediana de seguimento de 9,3 meses (0 a 20,9).</p> <p>2. <u>Alectinib</u> 600 mg (4 cápsulas de 150 mg) tomadas duas vezes ao dia com alimentos (dose diária total de 1200 mg).</p> <p>Doentes com compromisso hepático grave (Child-Pugh C) devem receber uma dose inicial de 450 mg duas vezes ao dia com alimentos (dose diária total de 900 mg).</p> <p>Redução de dose para 600mg, 450mg e 300mg 2 vezes por dia.</p> <p>Tratamento até progressão de doença ou toxicidade inaceitável. De acordo com o estudo ALEX, a duração mediana de tratamento no braço de alectinib foi de 17,9 meses com uma mediana de seguimento de 18,6 meses (0,5 a 29,0) no grupo do alectinib e de 17,6 meses (0,3 a 27,0) no grupo de crizotinib. A PFS avaliada por comité independente foi de 25,7 meses no braço de alectinib e 10,4 meses no braço de crizotinib.</p>
Outros elementos a considerar na comparação	Medicamento em avaliação	<p>Sem necessidade de sessões de Hospital de Dia.</p> <p>Sem necessidade de pré-medicação específica.</p> <p><u>Portaria n.º 234/2015 - Diário da República n.º 153/2015, Série I de 2015-08-07</u></p>
	Medicamento comparador	<p>Idem.</p>

4. Medidas de avaliação de benefício e dano e classificação da sua importância

As medidas de avaliação de benefício e dano (*outcomes*) definidos encontram-se na Tabela 3. A Comissão classificou estes *outcomes* por grau de importância em “críticos” e “importantes”.

Tabela 3 - *Outcomes e classificação da sua importância.*

Medidas de avaliação	Pontuação	Classificação da importância das medidas
Medidas de eficácia		
Sobrevivência global	9	Crítica
Sobrevivência livre de progressão	6	Importante
Taxa de resposta	5	Importante
Qualidade de vida	8	Crítica
Medidas de Segurança		
Taxa de eventos adversos	6	Importante
Taxa de eventos adversos G3-4	7	Crítica
Taxa de abandono da terapêutica por toxicidade	8	Crítica
Mortalidade relacionada com o medicamento	9	Crítica

5. Descrição dos estudos avaliados

Lista de estudos submetidos à avaliação:

- Estudo ALTA-1L^{10,11}
- Comparação indireta submetida pelo titular de AIM^{12,13}

Estudos excluídos da avaliação: Nenhum

Estudo ALTA-1L^{10,11}

Desenho do estudo

Ensaio clínico de fase 3, aleatorizado, aberto, em que doentes com CPCNP ALK positivo que não receberam previamente tratamento com inibidores ALK foram aleatorizados na proporção de 1:1 para receberem brigatinib 180 mg uma vez por dia (com um período de indução de 7 dias a receber 90 mg de brigatinib) ou crizotinib 250 mg, duas vezes por dia.

Critérios de inclusão e exclusão

Os doentes foram considerados elegíveis se tivessem idade igual ou superior a 18 anos com diagnóstico de CPNPC ALK positivo em estadio avançado ou metastático (IIIB-IV), sem tratamento prévio com TKI, com pelo menos uma lesão mensurável de acordo com a versão 1.1 do RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*). Os doentes com metástases do SNC assintomáticas e não tratadas foram também incluídos.

Foram excluídos do ensaio doentes que receberam mais do que uma terapêutica sistémica para a doença localmente avançada ou metastática, doentes que receberam quimioterapia ou radioterapia nos 14 dias que precederam a administração da primeira dose dos fármacos de investigação, doentes que receberam tratamento prévio com algum TKI, incluindo doentes que receberam previamente terapêutica alvo ALK-TKI e doentes com metástases no SNS sintomáticas na linha de base ou metástases no SNS assintomáticas mas que exigissem uma dose crescente de corticosteróides para controlo dos sintomas 7 dias antes da aleatorização.

Aleatorização e ocultação

Os doentes foram aleatorizados na proporção de 1:1 para receberem 180 mg de brigatinib, uma vez por dia, após tratamento inicial durante 7 dias com 90 mg de brigatinib ou 250 mg de crizotinib, duas vezes por dia.

A aleatorização foi estratificada de acordo com a presença/ausência de metástases cerebrais e o cumprimento de pelo menos 1 ciclo de quimioterapia prévia para doença localmente avançada ou metastática (sim/não).

Não houve ocultação quanto à alocação aos grupos de tratamento.

Não é referido se houve ocultação da aleatorização.

Procedimentos

Alunbrig (Brigatinib)

Os doentes continuaram o tratamento até progressão da doença avaliada por um comité de revisão independente cujos membros desconheciam a qual dos braços o doente foi aleatorizado e em qual dos braços foram reportados eventos adversos de toxicidade inaceitável ou outros critérios que conduziram à descontinuação do tratamento.

No braço de tratamento com crizotinib, foi permitido *crossover* para o braço do brigatinib após a progressão da doença avaliada por um comité de revisão independente oculto em relação aos braços de tratamento (com um período de *wash-out* de 10 dias com crizotinib).

De acordo com o critério do investigador, o tratamento com brigatinib poderia ser continuado após progressão da doença. Foram permitidas interrupções ou reduções de dose para ajustamento dos eventos adversos relacionados com o tratamento.

Os eventos adversos foram categorizados com recurso à versão 4.0 do *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*.

A avaliação da doença (de acordo com o RECIST, versão 1.1) incluiu avaliação imagiológica do tórax e abdómen ao recrutamento, a cada 8 semanas até aos ciclo 14 (28 dias por ciclo) e depois de 12-12 semanas até ao final do tratamento.

Dois comités independentes e ocultados realizaram a avaliação imagiológica: um de acordo com o RECIST 1.1 e outro avaliou exclusivamente a presença de lesões intracranianas.

As respostas foram confirmadas após pelo menos 4 semanas após a resposta inicial.

Outcomes

O *endpoint* primário era a sobrevida livre de progressão (SLP) de acordo com o RECIST 1.1.

Os *endpoints* secundários principais consistiram na taxa de resposta e nos *outcomes* intracranianos.

Outros *endpoints* secundários foram a sobrevida global, a duração da resposta, o tempo até à resposta, qualidade de vida.

Análise estatística

Foram planeadas análises interinas após aproximadamente 50% (99 eventos) e 75% (149 eventos) dos 198 eventos esperados fossem observados. Foi utilizada uma função de correção do erro alfa Lan–DeMets para controlar o erro tipo I. Assumindo uma SLP mediana de 10 meses nos doentes sob crizotinib, foi calculado serem

necessários 198 eventos (entre 270 doentes aleatorizados) para obter um poder de 90% na análise final do *endpoint* primário para detectar um aumento na SLP de 6 meses (Hazard ratio [HR] 0,625).

Na primeira análise interina, a SLP foi testada a um nível alfa de 0,0031 (two-sided). A eficácia foi avaliada na população por intenção-de-tratar (ITT). Os doentes que receberam pelo menos 1 dose do fármaco constituíram a população de segurança. Para as análises de tempo-até-evento, foram estimados valores medianos e intervalos de confiança a 95% através de métodos de Kaplan-Meier.

O *endpoint* primário foi comparado entre o grupo sob brigatinib e o grupo sob crizotinib através de um teste de log-rank estratificado de acordo com a presença de metástases cerebrais e a quimioterapia prévia nos doentes com doença localmente avançada ou metastática.

Os dados de eficácia e segurança foram reportados a 19 de fevereiro de 2018. As análises estatísticas foram realizadas com o *software* Base 9.4 SAS/STAT, versão 13.1.

Resultados

Entre abril de 2016 e agosto de 2017, um total de 275 doentes entraram no ensaio, tendo sido aleatorizados 137 doentes para o braço de brigatinib e 138 doentes para o braço de crizotinib. Dois doentes, um de cada grupo, não receberam qualquer dose dos fármacos em investigação, mas foram incluídos na análise da população ITT.

Na primeira análise interina, cujo *cutoff* foi a 19 de fevereiro de 2018, o *endpoint* primário foi atingido. Como tal, a avaliação inferencial foi realizada com base nesta análise, sendo as análises subsequentes não-inferenciais, de acordo com o TAIM. O CSR inclui dados da segunda análise interina, cujos resultados se baseiam nos dados disponíveis à data de *cutoff* de 28 de junho de 2019.

No entanto, durante a preparação para a segunda análise interina, foram encontradas alterações nalguns dados relativos ao *endpoint* primário da primeira análise interina. Assim, o CSR do estudo ALTA-1L apresenta análises de sensibilidade levadas a cabo para os principais *endpoints* de segurança e eficácia reavaliados em outubro de 2019 com base nas atualizações acima referidas, de forma a avaliar o impacto destas alterações nos resultados originais.

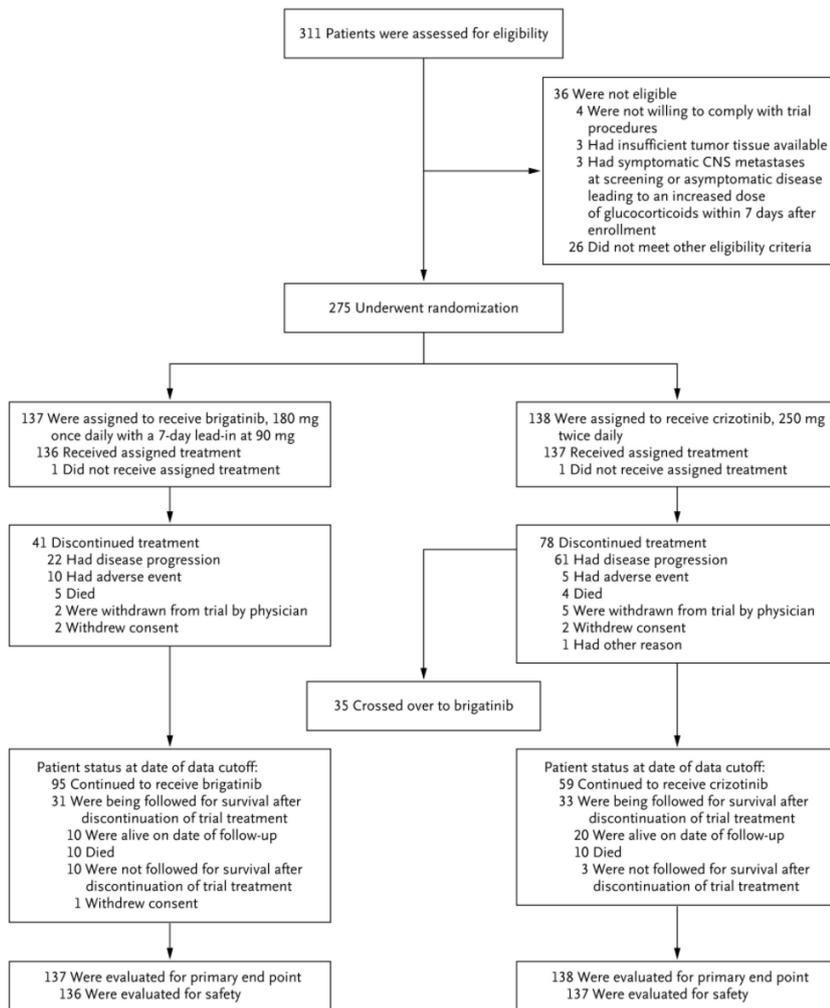


Figura 1 - Fluxograma dos participantes (fonte: referência 10).

Características basais

As características basais dos participantes estavam equilibradas entre os grupos de tratamento.

Tabela 4 - Características basais dos participantes (fonte: referência 10).

Characteristic	Brigatinib (N= 137)	Crizotinib (N= 138)	Total (N= 275)
Age — yr			
Median	58	60	59
Range	27–86	29–89	27–89
Female sex — no. (%)	69 (50)	81 (59)	150 (55)
Race — no. (%)†			
Non-Asian	78 (57)	89 (64)	167 (61)
Asian	59 (43)	49 (36)	108 (39)
ECOG performance-status score — no. (%)‡			
0 or 1	131 (96)	132 (96)	263 (96)
2	6 (4)	6 (4)	12 (4)
History of tobacco use — no. (%)			
Never smoked	84 (61)	75 (54)	159 (58)
Former smoker	49 (36)	56 (41)	105 (38)
Current smoker	4 (3)	7 (5)	11 (4)
Stage of disease at trial entry — no. (%)			
IIIB	8 (6)	12 (9)	20 (7)
IV	129 (94)	126 (91)	255 (93)
Histologic type — no. (%)			
Adenocarcinoma	126 (92)	137 (99)	263 (96)
Adenosquamous carcinoma	3 (2)	1 (1)	4 (1)
Squamous-cell carcinoma	4 (3)	0	4 (1)
Large-cell carcinoma	2 (1)	0	2 (1)
Other	2 (1)	0	2 (1)
ALK status assessed locally with the use of FDA-approved test — no. %§	123 (90)	112 (81)	235 (85)
Brain metastases — no. (%)¶	40 (29)	41 (30)	81 (29)
Previous radiotherapy to brain — no. (%)	18 (13)	19 (14)	37 (13)
Previous chemotherapy in patients with locally advanced or metastatic disease — no. (%)	36 (26)	37 (27)	73 (27)

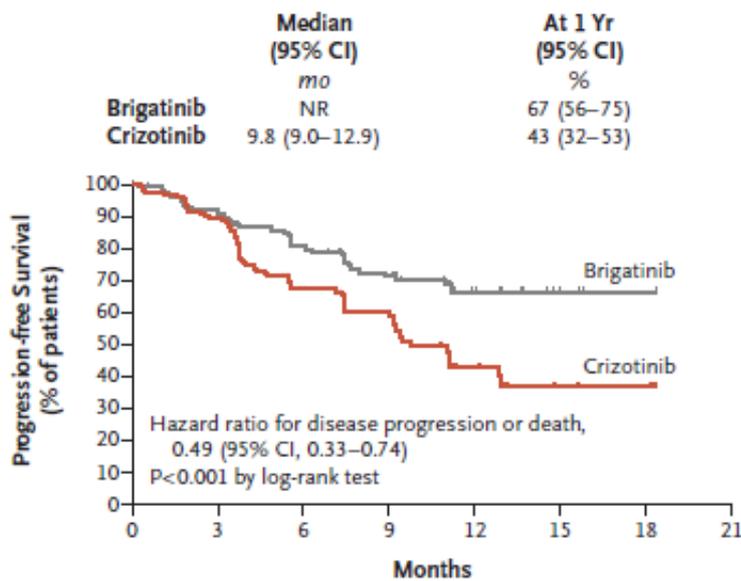
Eficácia

SLP

À data da primeira análise interina, a SLP atingiu os valores pré-especificados para superioridade estatística do brigatinib (SLP aos 12m estimada 67% IC 95% 56-75) vs. crizotinib (43% IC 95% 32-53); HR 0,49 (IC 95% 0,33 a 0,74).

A SLP mediana no braço de brigatinib não foi atingida NE (IC95% NE –NE) enquanto que o braço de tratamento com crizotinib apresentou uma PFS mediana de 9,76 meses (IC 95% 9,03; 12,88).

A Progression-free Survival



No. at Risk

Brigatinib	137	114	90	64	26	3	1
Crizotinib	138	117	75	50	18	3	2

Figura 2 - Sobrevivência livre de progressão - 1ª análise interina (fonte: referência 11).

Tabela 5 - Resultados da primeira análise interina e da análise de sensibilidade para endpoints de eficácia (fonte: referência 11)

Table 11.f Summary of BIRC-Assessed Systemic Efficacy Endpoints and OS (ITT Population, First Interim Analyses)

	IA1 Original		IA1 Sensitivity Analysis	
	Arm A Brigatinib (N = 137)	Arm B Crizotinib (N = 138)	Arm A Brigatinib (N = 137)	Arm B Crizotinib (N = 138)
PFS (Primary Endpoint)				
Number of events (%)	36 (26.3)	63 (45.7)	36 (26.3)	63 (45.7)
Median, months (95% CI)	NE (NE, NE)	9.76 (9.03, 12.88)	NE (NE, NE)	9.758 (9.03, 12.88)
KM estimate at 12 months	66.5	42.6	66.7	42.6
Log-rank p-value	0.0007	--	0.0006	--
HR (95% CI)	0.492 (0.33, 0.74)	--	0.490 (0.32, 0.74)	--
Confirmed ORR, N (%)				
Odds ratio (95% CI)	1.59 (0.96, 2.62)	--	1.59 (0.97, 2.63)	--
P-value	0.0678	--	0.0658	--
OS				
Number of deaths (%)	17 (12.4)	17 (12.3)	18 (13.1)	17 (12.3)
Median, months (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
KM estimate at 12 months	85.0	85.7	84.2	85.9
Log-rank p-value	0.9386	--	0.8934	--
HR (95% CI)	0.983 (0.50, 1.93)	--	1.049 (0.54, 2.04)	--

Sources: IA1 Original Table 15.2.1.1.1, 15.2.2.1.1, and 15.2.5.1.1; IA1 Update Table 15.2.1.1.1, 15.2.2.1.1, and 15.2.5.1.1 (data cutoff 19 February 2018).

BIRC: blinded independent review committee; ITT: intent to treat; IA1: first interim analysis; HR: hazard ratio; KM: Kaplan-Meier; NE: not estimable; ORR: objective response rate; OS: overall survival; PFS: progression-free survival.

A análise de sensibilidade da primeira análise interina mostrou-se consistente com a análise original.

Resultados da 2ª análise interina

À data da segunda análise interina o braço de tratamento com brigatinib atingiu a PFS mediana de 23,98 meses (IC 95% 18,46 - não estimado), enquanto que o braço de tratamento com crizotinib apresentou uma PFS mediana de 11,0 meses (IC 95% 9,17-12,88), de acordo com a avaliação feita pelo comité de revisão independente oculto. (HR: 0,49; IC 95% 0,35-0,68).

SG

Relativamente à SG, à data da segunda análise interina, a SG mediana não foi atingida em nenhum dos braços de tratamento. Embora os dados sejam ainda imaturos, o HR calculado foi de 0,92 (IC 95% 0,57 - 1,47), favorecendo a intervenção com brigatinib.

Tabela 6 - Resultados da segunda análise interina para sobrevivência global (fonte: referência 11).

Table 11.m OS (ITT Population, Second Interim Analysis)

	Arm A Brigatinib (N = 137)	Arm B Crizotinib (N = 138)
Number of deaths (%)	33 (24.1)	37 (26.8)
Number censored (%)	104 (75.9)	101 (73.2)
OS, months		
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
KM estimate, % (95% CI)		
6 months	94.0 (88, 97)	90.5 (84, 94)
12 months	85.3 (78, 90)	86.8 (80, 91)
18 months	78.2 (70, 84)	80.8 (73, 86)
24 months	75.8 (67, 82)	73.8 (65, 80)
Log-rank p-value	0.7710	--
HR (95% CI)	0.916 (0.57, 1.47)	--
P-value	0.7134	--

Source: IA2 Table 15.2.5.1.1 (data cutoff: 28 June 2019).

HR: hazard ratio; ITT: intent to treat; KM: Kaplan-Meier; NE: not estimable; OS: overall survival.

P-values from a log-rank test stratified by randomization stratification factors at study entry (presence of brain metastases at baseline and prior chemotherapy for locally advanced or metastatic disease). The HR and associated p-value were obtained using a Cox proportional hazards model with randomization stratification factors as covariates.

Taxa de resposta

A ORR avaliada pelo comité de revisão independente, foi de 73,7% e de 61,6%, no braço de tratamento com brigatinib e crizotinib, respetivamente, o que resultou num OR de 1,73 (IC 95% 1,04; 2,88; valor-p=0,0342), favorecendo o brigatinib.

Tabela 7 - Resultados da segunda análise interina para taxa de resposta (fonte: referência 11).

Table 11.k ORR (ITT Population, Second Interim Analysis)

	BIRC Assessed		Investigator Assessed	
	Arm A Brigatinib (N = 137)	Arm B Crizotinib (N = 138)	Arm A Brigatinib (N = 137)	Arm B Crizotinib (N = 138)
Best confirmed response, N (%)				
CR	20 (14.6)	12 (8.7)	5 (3.6)	10 (7.2)
PR	81 (59.1)	73 (52.9)	94 (68.6)	74 (53.6)
Stable disease	14 (10.2)	29 (21.0)	19 (13.9)	35 (25.4)
PD	7 (5.1)	9 (6.5)	6 (4.4)	11 (8.0)
NE ^a	15 (10.9)	15 (10.9)	13 (9.5)	8 (5.8)
Confirmed ORR^b				
N (%)	101 (73.7)	85 (61.6)	99 (72.3)	84 (60.9)
(95% CI)	(65.52, 80.87)	(52.94, 69.74)	(63.97, 79.57)	(52.20, 69.06)
Odds ratio (95% CI) ^c	1.73 (1.04, 2.88)	--	1.66 (1.00, 2.76)	--
P-value ^e	0.0342	--	0.0487	--
ORR (confirmed + unconfirmed)^d				
N (%)	108 (78.8)	103 (74.6)	108 (78.8)	94 (68.1)
(95% CI)	(71.03, 85.34)	(66.53, 81.65)	(71.03, 85.34)	(59.65, 75.79)
Odds ratio (95% CI) ^c	1.25 (0.71, 2.19)	--	1.74 (1.00, 3.00)	--
P-value ^e	0.4376	--	0.0474	--

Source: IA2 Table 15.2.2.1.1, 15.2.2.2.1, 15.2.2.2.2, and 15.2.2.2.3 (data cutoff: 28 June 2019).

BIRC: blinded independent review committee; CR: complete response; ITT: intent-to-treat; NE: not evaluable; ORR: objective response rate; PD: progressive disease; PR: partial response; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors.

^a Includes patients who had nonmeasurable disease at baseline by BIRC with best overall response as PR or non-CR/non-PD, died early, or with unknown response.

^b Confirmed ORR was defined as the proportion of patients who achieved confirmed CR or PR per RECIST v1.1.

^c Odds ratios and p-values were from a Cochran-Mantel-Haenszel test stratified by presence of brain metastases at baseline and prior chemotherapy for locally advanced or metastatic disease.

^d ORR was defined as the proportion of patients who achieved confirmed/unconfirmed CR or PR per RECIST v1.1.

Taxa de resposta intracraniana

Dos 275 doentes incluídos no estudo, cerca de 29% (n=81) apresentavam metástases cerebrais à data da avaliação inicial. Destes, aproximadamente 49% receberam tratamento com brigatinib e 51% com crizotinib. A ORR intracraniana confirmada, avaliada pelo comité de revisão independente, foi de 66% (IC 95% 50,69 - 79,14) e 16,3% (IC 95% 7,32 - 29,66) no tratamento com brigatinib e crizotinib, respetivamente com um OR de 11,75 (IC 95%: 4,19 - 32,91, p <0,0001).

PFS intracraniana

A PFS intracraniana mediana, avaliada pelo comité de revisão independente, foi de 24,0 meses (IC 95% 12,91 - não atingido) no braço de tratamento com brigatinib, ao passo que no braço de tratamento com crizotinib a mediana foi de 5,6 meses (IC 95% 3,71 - 7,52). O HR calculado foi de 0,31 (IC 95% 0,17; 0,56; valor-p: <0,0001), demonstrando uma redução estatisticamente significativa do risco de progressão intracraniana em 69% do tratamento com brigatinib em relação ao tratamento com crizotinib.

Qualidade de vida

Os sintomas relatados pelo doente e a Qualidade de vida relacionada com a saúde foram recolhidos através da utilização da escala validada EORTC QLQ-C30 e do módulo específico para cancro do pulmão (QLQ-LC13, versão 3.0). Os questionários deveriam ser preenchidos pelos doentes antes de qualquer teste ou discussão com o médico. O EORTC QLQ-C30 e QLQ-LC13 (este último incluído por adenda ao protocolo) foram realizados na linha de base, de acordo com o cronograma de eventos durante o estudo e 30 dias após a última dose de fármaco.

A melhoria no *status* de saúde global foi definida como uma melhoria da linha de base de 8,33 pontos ou mais na escala de *status* de saúde global / QV, e foi analisada usando o test de Mantel-Haenszel. A avaliação primária desse *endpoint* de resposta foi realizada usando a avaliação do primeiro dia do terceiro ciclo; a análise foi depois repetida em outros momentos, para permitir a realização de um modelo de tempo de resposta. O tempo para agravamento do estado de saúde global / QV foi calculado definindo agravamento uma alteração de 10 pontos da linha de base. Uma segunda análise foi realizada utilizando o *cut-off* de 8,33 pontos de alteração da linha de base. O agravamento na escala de dispneia foi definida como um declínio de 50% em relação ao score basal.

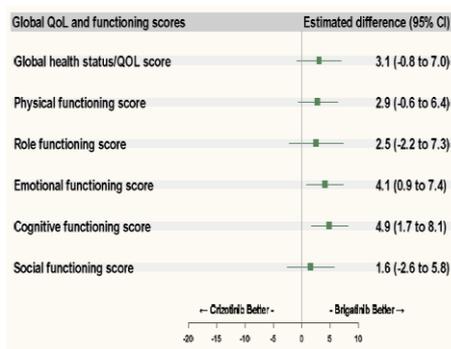
Na população PRO-ITT (*patient –reported outcomes intention to treat*) (n= 131 em cada um dos braços), 43,5% dos doentes no braço do brigatinib mostraram uma deterioração da saúde global/ qualidade de vida comparativamente a 53,4% dos doentes no braço do crizotinib (OR não apresentados).

O tempo médio para agravamento na pontuação da escala de saúde global / QV foi de 26,7 meses para o brigatinib e de 8,3 meses para o crizotinib (HR 0,70 (95% CI: 0,49 – 1,00). (É referido que um *trend* similar resultou da avaliação utilizando o *cut-off* de 8.33 pontos, mas os resultados não são apresentados).

Com base na diferença de mínimos quadrados face à linha de base, não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre o brigatinib e o crizotinib no *score* global de qualidade de vida, sendo o resultado estatisticamente significativo apenas para os scores de funcionamento cognitivo e emocional, e para os sintomas de fadiga, náusea e vômito, perda de apetite e constipação.

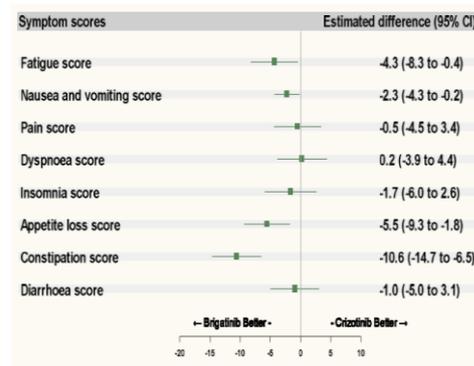
Tabela 8 – Resultados de qualidade de vida (fonte: referência 11).

Figure 11.q Between-Group Mean Differences in Overall Change from Baseline in EORTC QLQ-C30 Subscale Scores: GHS/QoL and Functioning Scores (PRO-ITT Population)



Source: IA2 Table 15.2.9.1.13 and Figure 15.2.9.1.1 (data cutoff: 28 June 2019).
 EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, GHS: global health status, ITT: intent to treat, PRO: patient-reported outcomes, QLQ: Quality of Life Questionnaire, QoL: quality of life.

Figure 11.r Between-Group Mean Differences in Overall Change from Baseline in EORTC QLQ-C30 Subscale Scores: Symptom Scores (PRO-ITT Population)



Source: IA2 Table 15.2.9.1.13 and Figure 15.2.9.1.1 (data cutoff: 28 June 2019).
 EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, ITT: intent to treat, PRO: patient-reported outcomes, QLQ: Quality of Life Questionnaire.

Segurança

A população de segurança incluiu os doentes que receberam pelo menos uma dose de fármaco (136 no braço do brigatinib e 137 no braço do crizotinib).

Taxa de eventos adversos

Reportaram eventos adversos relacionados com o tratamento 99,3% (n=135) dos doentes tratados no braço do brigatinib, e 100% dos doentes tratados com crizotinib (n=136).

Os eventos adversos de qualquer grau mais reportados em ambos os braços de tratamento encontram-se descritos na tabela.

Tabela 9 - Eventos adversos (fonte: referência 10).

Event	Brigatinib (N=136)		Crizotinib (N=137)	
	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3
	<i>number of patients (percent)</i>			
Any adverse event	132 (97)	83 (61)	137 (100)	76 (55)
Diarrhea	67 (49)	2 (1)	75 (55)	3 (2)
Increased blood creatine kinase level*	53 (39)	22 (16)	21 (15)	2 (1)
Nausea	36 (26)	2 (1)	77 (56)	4 (3)
Cough	34 (25)	0	22 (16)	0
Hypertension	31 (23)	13 (10)	10 (7)	4 (3)
Increased alanine aminotransferase level	26 (19)	2 (1)	44 (32)	13 (9)
Increased lipase level†	26 (19)	18 (13)	16 (12)	7 (5)
Vomiting	25 (18)	1 (1)	54 (39)	3 (2)
Constipation	20 (15)	0	57 (42)	1 (1)
Increased amylase level‡	19 (14)	7 (5)	9 (7)	1 (1)
Pruritus	18 (13)	1 (1)	6 (4)	1 (1)
Rash	14 (10)	0	3 (2)	0
Decreased appetite	10 (7)	1 (1)	27 (20)	4 (3)
Dermatitis acneiform	9 (7)	0	2 (1)	0
Dyspepsia	8 (6)	0	18 (13)	0
Epistaxis	8 (6)	0	0	0
Bradycardia	7 (5)	1 (1)	17 (12)	0
Peripheral edema	6 (4)	1 (1)	53 (39)	1 (1)
Dysgeusia	6 (4)	0	26 (19)	0
Upper abdominal pain	6 (4)	1 (1)	18 (13)	2 (1)
Pain in extremity	6 (4)	0	17 (12)	1 (1)
Increased blood creatinine level	3 (2)	0	19 (14)	1 (1)
Neutropenia	2 (1)	0	12 (9)	6 (4)
Pleural effusion	2 (1)	1 (1)	9 (7)	2 (1)
Photopsia	1 (1)	0	28 (20)	1 (1)
Gastroesophageal reflux disease	1 (1)	0	12 (9)	0
Visual impairment	0	0	22 (16)	0
Deep-vein thrombosis	0	0	8 (6)	0

Taxa de abandono da terapêutica por toxicidade

As descontinuações da terapêutica devido a eventos adversos ao tratamento ocorreram em 12,5% (n=17) e 8,8% (n=12) dos doentes tratados nos braços brigatinib e crizotinib, respetivamente.

Taxa de eventos adversos de grau 3 ou 4

Da totalidade dos doentes tratados com brigatinib, 66,2% (n=90) tiveram eventos adversos ao tratamento de grau 3 ou 4, enquanto que no braço do crizotinib tiveram eventos adversos de grau 3 e 4, 53,3% (n=73) dos doentes.

Mortalidade relacionada com o medicamento

No total, 20 doentes apresentaram eventos adversos ao tratamento que conduziram à sua morte até 30 dias após a última dose, 6,6% (n=9) e 8,0% (n=11) no braço de tratamento com brigatinib e crizotinib, respetivamente, não tendo sido estabelecida uma relação de causalidade com o tratamento.

Revisão sistemática e comparação indireta submetida pelo Titular de AIM^{12,13}**Desenho de estudo**

O titular de AIM submeteu uma revisão sistemática e comparação indireta face a alectinib.

Objetivo

Foi realizada uma revisão sistemática da literatura (RS) com o objetivo de identificar todos os estudos que avaliassem a eficácia, segurança e tolerabilidade de inibidores da ALK (brigatinib, ceritinib, crizotinib, alectinib, ensartinib e brigatinib) no tratamento de doentes com CPNPC ALK positivo sem qualquer tratamento prévio ou naíves a inibidores da ALK.

Métodos

Foi realizada uma revisão sistemática com os seguintes critérios de inclusão:

Tabela 10 - Critérios de inclusão (fonte: referência 13).

Criterion	Inclusion criteria	Exclusion criteria
Population	<ul style="list-style-type: none"> Adults (≥18 years) Locally advanced or metastatic ALK+ NSCLC diagnosis Treatment naïve or one previous systemic anticancer treatment TKI naïve 	<ul style="list-style-type: none"> Age <18 years SCLC ALK rearrangement not confirmed >1 previous systemic therapy for advanced disease Previous TKI treatment
Interventions	Monotherapy or combination therapies of: <ul style="list-style-type: none"> Brigatinib (Alunbrig®) Crizotinib (Xalkori®) Ceritinib (Zykadia®) Alectinib (Alecensa®) Ensartinib (X-396) Lorlatinib (PF-06463922) 	<ul style="list-style-type: none"> Trials of interventions not listed
Comparators	<ul style="list-style-type: none"> Any comparator Studies without a comparator (i.e. single-arm studies) 	Not applicable.
Outcomes	<ul style="list-style-type: none"> Systemic efficacy outcomes: PFS, OS, ORR, DOR, DCR, TTR, Intracranial efficacy outcomes: IC-RR, PFS, DOR Safety outcomes: AEs, grade 3/4 AEs, discontinuation due to AEs, dose reduction due to AEs, EOPE, all-cause mortality Patient reported outcomes: EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13, EQ-5D 	<ul style="list-style-type: none"> Publications that do not report any eligible outcomes
Study design/ publication type	<ul style="list-style-type: none"> RCTs Open-label trials Crossover trials Non-randomised comparative trials Single-arm prospective trials Observational trials Systematic reviews with or without meta-analysis Guidelines Abstracts 	<ul style="list-style-type: none"> Non-systematic reviews Expert opinion pieces Letters Editorials Press releases Case studies Preclinical studies (in vitro, animal)
Limits	<ul style="list-style-type: none"> Studies published in any language Studies published at any time Conference abstracts published 2015 or later 	<ul style="list-style-type: none"> Conference abstracts published prior to 2015

Abbreviations: AEs, adverse events; ALK+, anaplastic lymphoma kinase; DOR, duration of response; DCR, disease control rate; EORTC QLQ-C30, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-30; EORTC QLQ-LC13, European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Lung Cancer Module; EOPE, early onset pulmonary event; EQ-5D, EuroQol 5-dimensions; IC-RR, intracranial response rates; ORR, objective response rate; OS, overall survival; PFS, progression free survival; NSCLC, non-small cell lung cancer; RCTs, randomised controlled trials; SCLC, small cell lung cancer; TTR, time to response.

Alunbrig (Brigatinib)

A RSL foi inicialmente realizada em 2018 e foi atualizada a 3 de Janeiro de 2020, a pesquisa foi efetuada nas bases de dados *MEDLINE (Ovid)*, *Embase*, *The Cochrane Library (CENTRAL, DARE & HTA)*, *PubMed* e *Web of Science (SCI-Expanded e CPCI-S)*. Adicionalmente a pesquisa também foi realizada nos registos de ensaios clínicos (*International Clinical Trials Registry Platform - ICTRP* e *Clinicaltrials.gov*) e em outras fontes disponíveis online como os sites institucionais da EMA, FDA, NICE e outras instituições.

Foi realizada uma pesquisa de literatura cinzenta nos sites de conferências seguintes: *American Society of Clinical Oncology (ASCO)*; *World Conference on Lung Cancer (WCLC)*; *European Lung Cancer Conference (ELCC)*; *British Thoracic Oncology Group (BTOG)*; *European Society for Medical Oncology (ESMO)*; *International Lung Cancer Congress (ILCC)*.

Foi realizada pesquisa manual de listas de referências e contactados os autores dos principais estudos.

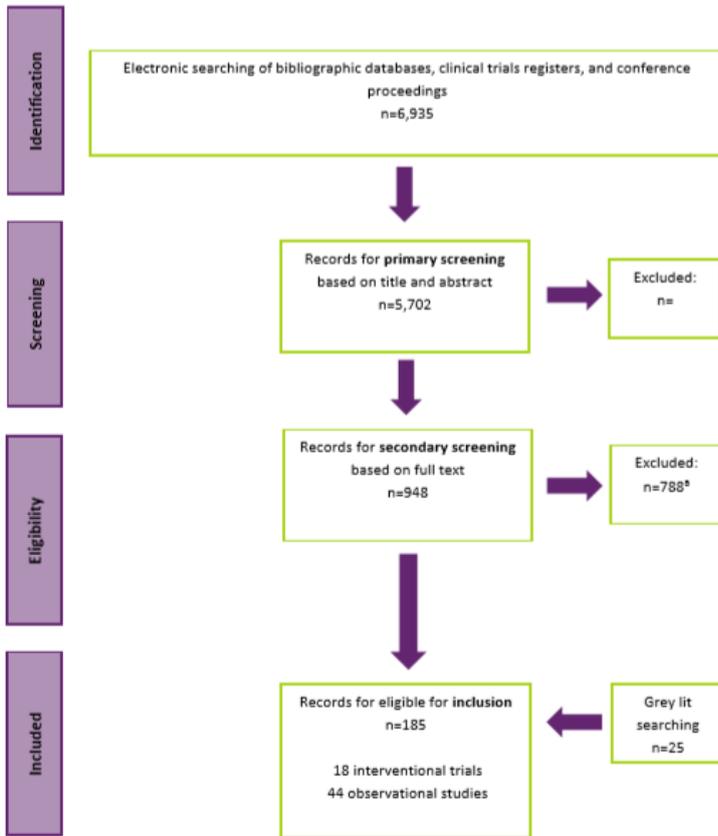
A pesquisa, seleção e extração de dados foi realizada por 2 investigadores de forma independente.

Foi realizada uma avaliação de qualidade dos estudos incluídos através da *Cochrane risk of bias assessment tool*.

Não são explicitados os métodos a utilizar na análise estatística dos dados encontrados.

Resultados

O fluxograma da RS é apresentado na figura 3.



* Abstract with insufficient information=119; eligible patients NR separately=3; ineligible subgroup of eligible trial=21; Eligible trial yet to report=21; identified previously in the 2018 searches=17; identified previously in the 2019 searches=26; Ineligible patients population=79; Ineligible intervention=7; Ineligible publication type=67; Ineligible study design=38; No eligible outcomes=62; Unable to locate record=5; Guidelines=7; Erratum=2; Abstract pre-2015=47; Protocol only of ineligible trial=155

Figura 3 - Fluxograma da RS (fonte: referência13).

Foram incluídas um total de 185 referências, que reportavam um total de 44 estudos observacionais e 18 ensaios clínicos intervencionais, dos quais 8 aleatorizados e 10 não aleatorizados.

Tabela 11 - Ensaios elegíveis por intervenção (fonte: referência 13).

Study intervention	Trial name or identifier		
	RCTs	non-RCTs	Combination trials
Brigatinib	ALTA-1L	-	-
Alectinib	ALEX J-ALEX ALESIA	BFAST	NCT02013219
Ceritinib	ASCEND-4	ASCEND-1 ASCEND-7 ASCEND-8	-
Crizotinib	PROFILE 1007 PROFILE 1014 PROFILE 1029	PROFILE 1001 PROFILE 1005	CHECKMATE 370 NCT02946359
Lorlatinib	CROWN	NCT01970865	-
Ensartinib	eXalt3	eXalt2	-

Foi realizada uma avaliação qualitativa da heterogeneidade, não tendo sido encontradas diferenças clínicas significativas que contraindicassem aparentemente uma meta-análise em rede.

No entanto, não foi submetido o relatório da meta-análise global.

Foi realizada uma análise portuguesa incluindo apenas o brigatinib e o crizotinib. Da totalidade dos estudos identificados na RS, foram considerados elegíveis para a comparação indireta objeto desta avaliação 2 ensaios: ALTA-1L e ALEX, que avaliaram respetivamente os tratamentos com: brigatinib *versus* crizotinib e alectinib *versus* crizotinib. Foi excluído o ensaio J-ALEX por estudar uma dose diferente de alectinib (300 mg).

O ensaio ALESIA foi excluído por ter incluído apenas doentes de etnia asiática, que segundo o Titular de AIM é um fator de prognóstico significativo no cancro do pulmão de não pequenas células (CPNPC), descrito na literatura ao longo dos últimos anos. Note-se que, dependendo do braço de tratamento, apenas 35,5 a 46% dos doentes incluídos nos estudos ALTA-1L e ALEX eram de etnia asiática.

No entanto, e de acordo com o solicitado pela CATS, o Titular de AIM apresentou uma análise de sensibilidade incluindo os estudos ALESIA e J-ALEX, com resultados concordantes com a análise inicial.

De seguida são apresentadas apenas as características dos ensaios incluídos relevantes para esta avaliação.

Tabela 12 - Características dos ensaios incluídos na comparação indirecta (fonte: referência 13).

Trial name/ IDs	Study centres	Participants	Interventions	Comparator	Data cuts	Primary outcome	Secondary outcomes eligible to this review
ALTA-1L ^{17,35} NCT02737501	92 sites in 19 countries	N=275 (TN: 202 1-prior: 73)	Brigatinib (180mg QD [7-day lead-in at 90mg])	Crizotinib (250mg BID)	19 th February 2018 28th June 2019	PFS by BIRC	PFS by INV, OS, Confirmed ORR, BOR, TTR by INV/ BIRC, DOR by INV/ BIRC, IC-PFS by BIRC, IC-ORR by BIRC, IC-TTR by BIRC, IC-DOR by BIRC, AEs, HRQoL
ALEX ²⁶ NCT02075840	98 sites in 31 countries	N=303 (all TN)	Alectinib (600mg BID)	Crizotinib (250mg BID)	9 th February 2017 1 st December 2017 30th November 2018	PFS by INV	PFS by IRC, OS, ORR, DOR, TTP in CNS, CNS-RR by IRC, DOR in CNS by IRC, Safety, HRQoL

Trial name/ID	Methods of randomisation	Planned end of treatment	Treatment beyond progression	Details of crossover	Summary
ALTA-1L ^{17,35} NCT02737501	Patients randomised 1:1 to receive brigatinib or crizotinib. Patients stratified by the presence of intracranial CNS metastases at baseline and prior chemotherapy use for locally advanced or metastatic disease.	Until PD assessed by BIRC, intolerable toxicity, or withdrawal of consent or death.	Permitted for brigatinib, at the investigator's discretion, if there is evidence of continued clinical benefit	Permitted from crizotinib, at the investigator's discretion with the sponsor's medical monitor approval, for patients who experienced objective progression assessed by the BIRC.	The primary endpoint analysed with K-M method and a 2-sided stratified log-rank test after 198 events; 2 interim analyses were planned after approximately 50% and 75% of expected events.
ALEX ²⁶ NCT02075840	Patients were randomly assigned (in a 1:1 ratio by means of a block-stratified randomisation procedure with the use of an interactive or web-based response system. Patients were stratified according to ECOG PS (0 or 1 vs. 2) race (Asian vs. non-Asian) and the	Until PD, unacceptable toxicity, consent withdrawal or death.	Permitted in patients with isolated asymptomatic CNS progression, at the investigator's discretion.	Not permitted according to protocol. However, patients assigned to crizotinib may have received alectinib after disease progression (in countries where alectinib was already approved or available).	PFS based on a stratified log-rank test with K-M method used to estimate the median PFS. A stratified Cox proportional-hazards regression model to estimate the treatment effect. Secondary end points were analysed with the use of a

A avaliação da qualidade dos ensaios encontra-se na tabela 12.

Tabela 13 - Avaliação da qualidade dos ensaios de acordo com a Cochrane risk of bias assessment tool (fonte: referência 13).

Bias domain	Source of bias	ALTA-1L ^{17,38}	ALEX ²⁶	J-ALEX ²⁵	ALESIA ³²	ASCEND-4	PROFILE 1007	PROFILE 1014	PROFILE 1029 ^{31,36}
Selection bias	Random sequence generation	Low	Low	Low	Low	Low	Unclear	Unclear	Unclear
	Allocation concealment	Low	Low	Low	Low	Low	Unclear	Unclear	Unclear
Performance bias	Blinding of participants and personnel	High	High	High	High	High	High	High	High
Detection bias	Blinding of outcome assessment	Low	High	Low	High	Low	Low	Low	Unclear
Attrition bias	Incomplete outcome data	Low	Unclear	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Reporting bias	Selective reporting	Low	Low	Low	Low/ Unclear	Low	Low	Low	Low

Comparação indirecta vs. alectinib

Na figura 4 é apresentada a rede de evidência para comparação indirecta de brigatinib versus alectinib.

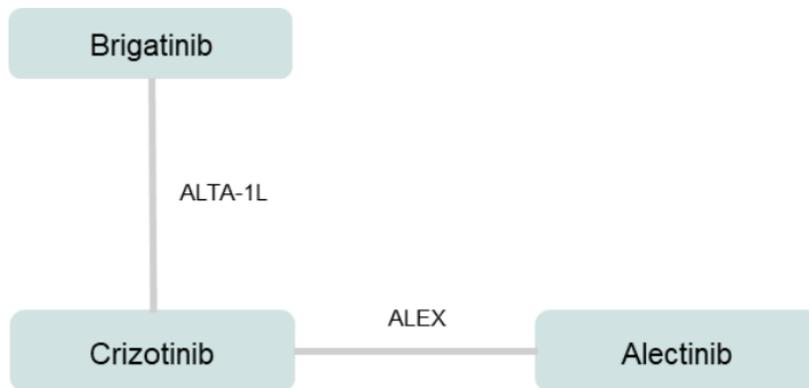


Figura 4 - Rede de evidência (fonte: referência 12).

Todas as análises foram realizadas em duas populações. A população "ALKi Naïve" (AN) representa a população com intenção de tratar (ITT) de cada ensaio constituída por doentes sem tratamento prévio com inibidores do ALK. A segunda população, definida "treatment-Naïve" (TN) representa um possível subconjunto dessa definição de AN que exclui os doentes que haviam recebido quimioterapia anteriormente. De salientar que o ensaio ALEX não admitia a inclusão de doentes com tratamento prévio com quimioterapia, pelo que é constituído inteiramente de uma população TN.

Para os efeitos desta avaliação, que prevê a determinação do valor terapêutico do brigatinib face aos comparadores em doentes com CPNPC ALK positivo sem tratamento prévio com inibidores da ALK, são apresentados os resultados da população AN.

Uma vez que os ensaios ALTA-1L e ALEX têm um braço de tratamento comum (crizotinib), foi possível realizar uma comparação indirecta utilizando dois métodos ancorados alternativos: o **método de Bucher** e uma **Matched-adjusted indirect comparison (MAIC) ancorada**. Estes métodos preservam a aleatorização dos ensaios clínicos de origem, contrariamente aos métodos não ancorados. Adicionalmente, a MAIC ancorada foi realizada com o intuito de permitir ajustar para variáveis modificadores de efeito de tratamento, paralelamente à comparação com o método de Bucher "não-ponderado".

De acordo com um painel de peritos clínicos e confirmado pelas análises realizadas através de um modelos de Cox, seria apenas considerada uma variável modificadora de efeito: a presença de metástases no sistema nervoso central (bcNS-m) na linha de base.

A abordagem MAIC envolveu a utilização de dados individuais de doentes - *individual patient data* (IPD) do ensaio ALTA-1L e os dados agregados publicados sobre as características de *baseline* do estudo comparador (ALEX) que precisam ser controlados. Os dados individuais dos doentes do ensaio ALTA-1L foram então reponderados, para corresponder às características do ensaio ALEX. Os pesos foram estimados usando o método *moment approach*. Foram implementadas duas correspondências separadas nas proporções de bCNS-m: uma para brigatinib-alectinib e outra entre os braços crizotinib dos ensaios ALTA-1L e ALEX.

Para o *endpoint* SG foi considerado mais apropriado realizar uma **Matched-adjusted indirect comparison (MAIC) não ancorada** e devido ao facto de que existe uma diferença substancial no desenho dos dois ensaios no que diz respeito ao tratamento subsequente à progressão da doença nos doentes no braço de crizotinib; esta diferença pode ter efeito no *endpoint* de sobrevivência global especificamente. De facto, o ensaio ALTA-1L, por motivos éticos, permitia que os doentes pertencentes ao braço crizotinib que tivessem progressão da doença pudessem descontinuar e iniciar brigatinib. Ao contrário, o ensaio ALEX não permitia este *crossover*. Por este motivo a comparação ancorada não seria adequada para avaliação de sobrevida global devido ao desequilíbrio existente entre os braços de tratamento de crizotinib nos dois ensaios.

A realização de MAIC não ancorada não prevê a utilização do braço de tratamento comum com crizotinib, mas permite ajustar para as variáveis prognósticas e/ou modificadores de efeito dos doentes.

As seguintes variáveis foram ajustadas na MAIC não ancorada: idade, sexo masculino, etnia asiática, historial tabágico (fumador ou ex-fumador), ECOG PS 2 e metástases intracranianas.

Os resultados desta análise foram apresentados paralelamente a regressão de Cox “não ponderada”.

Resultados da comparação indireta

Eficácia

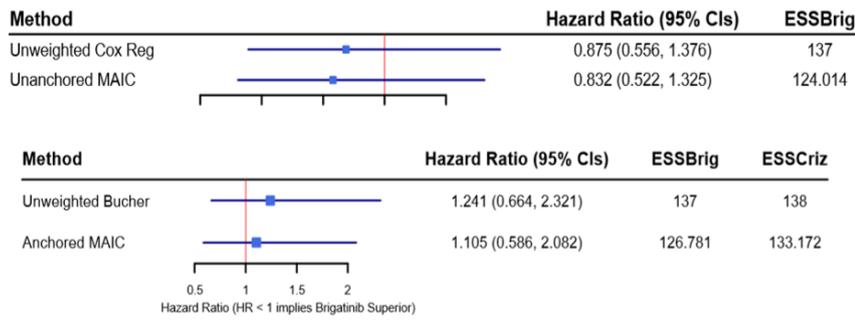
SG

Independentemente do método de análise da comparação indireta (Bucher não ponderado, MAIC ancorada ou não ancorada ou regressão de Cox não ponderada) o brigatinib não apresentou vantagem estatisticamente significativa face a alectinib para o *endpoint* de sobrevida global.

Os resultados para este *endpoint* através de métodos não ancorados, foram determinados utilizando os dados da publicação Camidge et al. 2018, cujo período mediano de seguimento (27,8 meses) foi o mais semelhante com o dos dados individuais do estudo ALTA-1L (24,9 meses).

Tabela 14 - Resultados de SG da comparação indireta brigatinib vs alectinib (fonte: referência 12).

Unanchored MAIC or Unweighted Cox Regression Methods



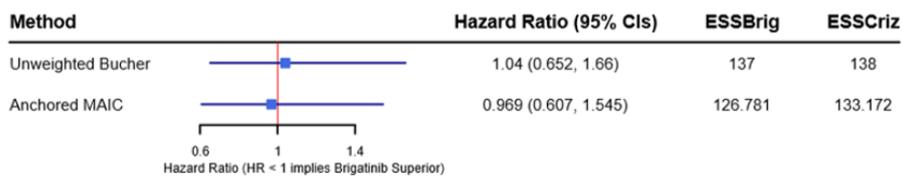
SLP

Os resultados para este *endpoint* são apresentados como sobrevivência livre de progressão avaliada pelo comité de revisão independente ocultado - *progression-free survival by Blinded Independent Review Committee* (BIRC PFS) ou como sobrevivência livre de progressão avaliada pelo investigador - *progression-free survival by investigator* (INV PFS).

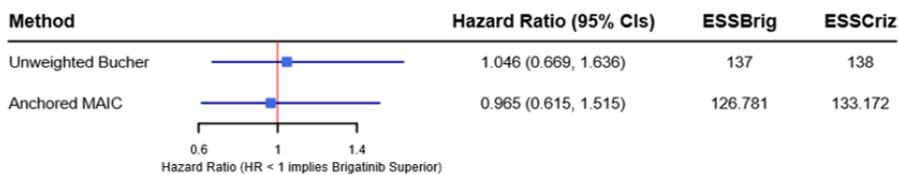
Independentemente do método de avaliação (BIRC ou investigador), ou do método de análise da comparação indireta (Bucher não ponderado ou MAIC ancorada) brigatinib não apresentou vantagem estatisticamente significativa face a alectinib.

Tabela 15 – Resultados de SLP da comparação indireta brigatinib vs alectinib (fonte: referência 12).

Brigatinib vs. Alectinib Hazard Ratio Results Via Different Anchored MAIC/Unweighted Bucher Methods: BIRC PFS: ALKi Naïve



Brigatinib vs. Alectinib Hazard Ratio Results Via Different Anchored MAIC/Unweighted Bucher Methods: INV PFS: ALKi Naïve



Taxa de resposta

Não foram apresentados dados comparativos para este *endpoint* através de comparação indireta.

Sobrevivência livre de progressão intracraniana

Não foram apresentados dados comparativos para este *endpoint* através de comparação indireta.

Taxa de resposta intracraniana

Não foram apresentados dados comparativos para este *endpoint* através de comparação indireta.

Segurança

Não foram apresentados dados comparativos para este *endpoint* através de comparação indireta.

São resumidos abaixo de forma descritiva os dados de segurança dos dois ensaios de interesse.

Mortalidade relacionada com o medicamento

No ensaio ALTA-1L, 9 (6,6%) dos doentes tratados com brigatinib e 11 (8,0%) dos doentes tratados com crizotinib, experienciaram eventos adversos fatais. Nenhuma das mortes foi considerada relacionada com o tratamento.

No estudo ALEX ocorreram eventos adversos fatais em 5 (3,3%) e 7 (4,6%) dos doentes tratados com alectinib e crizotinib, respetivamente. Duas das mortes no braço de tratamento com crizotinib e nenhum das mortes no braço de tratamento com alectinib foram consideradas relacionadas com o tratamento.

Taxa de abandono da terapêutica por toxicidade

No ensaio ALTA-1L, 17 (12,5%) dos doentes tratados com brigatinib descontinuou a terapêutica devido a eventos adversos, face a 12 (8,8%) dos doentes tratados com crizotinib. No ensaio ALEX, 17 (11%) dos doentes tratados com alectinib e 19 (13%) dos doentes tratados com crizotinib abandonaram o tratamento devido a eventos adversos.

Taxa de eventos adversos grau 3 ou 4

No ensaio ALTA-1L, a taxa de eventos adversos de grau 3 ou 4 foi de 66,2% no braço de tratamento com brigatinib e de 53,3% no braço de tratamento com crizotinib. No ensaio ALEX, a taxa de eventos adversos de grau 3 ou 4 foi de 41% no braço de tratamento com alectinib, face a 50% no braço de tratamento com crizotinib.

Qualidade de vida

Não foram apresentados dados comparativos indiretos para esta medida de avaliação.

6. Avaliação da evidência por *outcome*

Sobrevivência global (crítica, 9)

No que respeita à comparação entre brigatinib e crizotinib, no estudo ALTA-1L, a SG mediana não foi atingida em nenhum dos braços de tratamento. Embora os dados sejam ainda imaturos, o HR calculado foi de 0,92 (IC 95% 0,57 - 1,47).

Assim, não é demonstrada superioridade do tratamento com brigatinib em comparação com crizotinib para este *endpoint*.

No que respeita à comparação de brigatinib com alectinib, realizada através de diferentes métodos indiretos, também não é demonstrada superioridade do tratamento com brigatinib face ao comparador para este *endpoint*.

Sobrevivência livre de progressão (importante, 6)

No que respeita à comparação entre brigatinib e crizotinib, no estudo ALTA-1L, a PFS mediana foi de 23,98 meses (IC 95% 18,46 - não estimado) no braço de brigatinib e de 11,0 meses (IC 95% 9,17; 12,88), no braço de crizotinib. (HR: 0,49; IC 95% 0,35-0,68) Pelo que, foi demonstrada superioridade do tratamento com brigatinib em comparação com crizotinib para este *endpoint*.

No que respeita à comparação de brigatinib com alectinib, realizada através de diferentes métodos indiretos, não é demonstrada superioridade do tratamento com brigatinib face ao comparador para este *endpoint*.

Taxa de resposta (importante, 5)

No que respeita à comparação entre brigatinib e crizotinib, no estudo ALTA-1L, a taxa de resposta foi de 73,7% e de 61,6%, no braço de tratamento com brigatinib e crizotinib, respetivamente, o que resultou num OR de 1,73 (IC 95% 1,04 - 2,88), pelo que é demonstrada a superioridade do tratamento com brigatinib face ao crizotinib para este *endpoint*.

Não foram apresentados dados comparativos indiretos entre o tratamento com brigatinib e alectinib para esta medida de avaliação, pelo que não é possível concluir sobre esta comparação.

Qualidade de vida (crítica, 8)

No que respeita à comparação entre brigatinib e crizotinib, no estudo ALTA-1L, não houve diferenças estatisticamente significativas na qualidade de vida global.

Não foram apresentados dados comparativos indiretos entre o tratamento com brigatinib e alectinib para esta medida de avaliação, pelo que não é possível concluir sobre esta comparação.

Taxa de eventos adversos (importante, 6)

Não foi realizada comparação formal dos tratamentos para esta medida de avaliação.

No que respeita à comparação entre brigatinib e crizotinib, no estudo ALTA-1L, foram reportados eventos adversos relacionados com o tratamento 99,3% (n=135) dos doentes tratados no braço do brigatinib, e 100% dos doentes tratados com crizotinib (n=136). No ensaio ALEX os dois braços de tratamento com alectinib e crizotinib tiveram a mesma taxa de eventos adversos (97%).

Taxa de eventos adversos G3-4 (crítica, 7)

Não foi realizada comparação indireta dos tratamentos para esta medida de avaliação. No que respeita à comparação direta entre brigatinib e crizotinib, no estudo ALTA-1L, da totalidade dos doentes tratados com brigatinib, 66,2% (n=90) experienciaram eventos adversos ao tratamento de grau 3 ou 4, enquanto no braço do crizotinib foram 53,3% (n=73) dos doentes.

No ensaio ALEX, a taxa de eventos adversos de grau 3 ou 4 foi de 41% no braço de tratamento com alectinib, face a 50% no braço de tratamento com crizotinib.

Taxa de abandono da terapêutica por toxicidade (crítica, 8)

Não foi realizada comparação indireta dos tratamentos para esta medida de avaliação.

No que respeita à comparação direta entre brigatinib e crizotinib, no estudo ALTA-1L, as descontinuações da terapêutica devido a eventos adversos ao tratamento ocorreram em 12,5% (n=17) e 8,8% (n=12) doentes tratados nos braços brigatinib e crizotinib, respetivamente.

No ensaio ALEX, 17 (11%) dos doentes tratados com alectinib e 19 (13%) dos doentes tratados com crizotinib abandonaram o tratamento devido a eventos adversos.

Mortalidade relacionada com o medicamento (crítica, 9)

Não foi realizada comparação formal dos tratamentos para esta medida de avaliação.

No ensaio ALTA-1L, 9 (6,6%) dos doentes tratados com brigatinib e 11 (8,0%) dos doentes tratados com crizotinib, experienciaram eventos adversos fatais. Nenhuma das mortes do ensaio ALTA-1L foi considerada relacionada com o tratamento.

No ensaio ALEX ocorreram eventos adversos fatais em 5 (3,3%) e 7 (4,6%) dos doentes tratados com alectinib e crizotinib, respetivamente. Duas das mortes no braço de tratamento com crizotinib e nenhum das mortes no braço de tratamento com alectinib foram consideradas relacionadas com o tratamento.

7. Qualidade da evidência submetida

Classificou-se o risco de viés dos ensaios incluídos e a qualidade de evidência de acordo com a metodologia GRADE.

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Considerou-se que a evidência relevante para a avaliação comparativa seria o estudo ALTA-1L¹⁰ (comparação directa com crizotinib) e a revisão sistemática e comparação indireta submetida pelo titular de AIM^{12,13} (comparação indirecta com alectinib).

9. Valor terapêutico acrescentado

Foi analisado o benefício adicional do brigatinib na indicação “em monoterapia é indicado para o tratamento de doentes adultos com cancro do pulmão de não-pequenas células (CPNPC) avançado, positivo para a cinase do linfoma anaplásico (ALK) sem tratamento prévio com um inibidor da ALK.”

Considerou-se que a evidência relevante para a avaliação comparativa seria o estudo ALTA-1L¹⁰ (comparação directa com crizotinib) e a revisão sistemática e comparação indireta submetida pelo titular de AIM^{12,13} (comparação indirecta com alectinib).

Conclui-se que que existe indicação de valor terapêutico acrescentado não quantificável do brigatinib face a crizotinib, dada a superioridade verificada nos *outcomes* SLP e taxa de resposta.

Em relação ao alectinib, considerou-se que a evidência submetida é insuficiente para demonstrar o benefício adicional do brigatinib em relação ao alectinib. Contudo, a CATS ficou convencida do efeito benéfico do fármaco, pelo que recomendou o seu financiamento, ao abrigo do art. 25.º, n.º 9, alínea a) do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

Estas conclusões basearam-se nos seguintes factos:

- Na comparação direta face a crizotinib (estudo ALTA-1), a SG mediana não foi atingida em nenhum dos braços de tratamento. Embora os dados sejam ainda imaturos, o HR calculado foi de 0,92 (IC 95% 0,57 - 1,47).
- A PFS mediana foi de 23,98 meses (IC 95% 18,46 - não estimado) no braço de brigatinib e de 11,0 meses (IC 95% 9,17; 12,88), no braço de crizotinib. (HR: 0,49; IC 95% 0,35-0,68).

- A taxa de resposta foi de 73,7% e de 61,6%, no braço de tratamento com brigatinib e crizotinib, respetivamente, o que resultou num OR de 1,73 (IC 95% 1,04 - 2,88).
- No que respeita à comparação entre brigatinib e crizotinib, no estudo ALTA-1L, não houve diferenças estatisticamente significativas na qualidade de vida global.
- Dos doentes tratados com brigatinib, 66,2% (n=90) experienciaram eventos adversos ao tratamento de grau 3 ou 4, enquanto no braço do crizotinib foram 53,3% (n=73) dos doentes.
- No ensaio ALTA-1L, 17 (12,5%) dos doentes tratados com brigatinib descontinuou a terapêutica devido a eventos adversos, face a 12 (8,8%) dos doentes tratados com crizotinib.
- Numa comparação indirecta entre brigatinib e alectinib, independentemente do método de análise da comparação indirecta o brigatinib não apresentou vantagem estatisticamente significativa face a alectinib para o *endpoint* de sobrevida global nem para o *endpoint* SLP, apresentando resultados com intervalos de confiança sobreponíveis.

10. Avaliação económica

Procedeu-se a uma análise comparativa de custos médios de tratamento a um ano entre o medicamento em avaliação e a alternativa de tratamento com menores custos para o SNS. Da análise efetuada, conclui-se que o custo da terapêutica com Alunbrig (brigatinib) é inferior ao custo da terapêutica com alectinib.

Decorrente da negociação foram acordadas melhores condições para o SNS.

O acesso do medicamento ao mercado hospitalar foi objeto de um contrato entre o INFARMED, I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no artigo 6.º do Decreto Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

11. Conclusões

Conclui-se que que existe indicação de valor terapêutico acrescentado não quantificável do brigatinib face a crizotinib, dada a superioridade verificada nos *outcomes* SLP e taxa de resposta.

Em relação ao alectinib, considerou-se que a evidência submetida é insuficiente para demonstrar o benefício adicional do brigatinib em relação ao alectinib. Contudo, a CATS ficou convencida do efeito benéfico do fármaco, pelo que recomendou o seu financiamento, ao abrigo do art. 25.º, n.º 9, alínea a) do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

Na avaliação económica, o custo da terapêutica com Alunbrig (brigatinib) é inferior ao custo da terapêutica com alectinib.

12. Referências bibliográficas

1. Global Cancer Observatory.
2. Non-small Cell Lung Cancer.
3. Instituto Nacional de Estatística (2019) Causas de morte -2017. Portal do INE 53–54
4. DGS (2013) Diagnóstico e Tratamento do Carcinoma de Não Pequenas Células do Pulmão - Norma DGS. 36
5. Rangachari D, Yamaguchi N, Vanderlaan PA, et al (2016) Brain metastases in patients with EGFR-mutated or ALK- rearranged non-small-cell lung cancers. 88:108–111
6. Toyokawa G, Seto T, Takenoyama M, Ichinose Y (2015) Insights into brain metastasis in patients with ALK+ lung cancer: is the brain truly a sanctuary? Cancer Metastasis Rev 34:797–805
7. Toyokawa G, Seto T (2015) Updated evidence on the mechanisms of resistance to ALK inhibitors and strategies to overcome such resistance: Clinical and preclinical data. Oncol Res Treat 38:291–298
8. Anaplastic lymphoma kinase (ALK) fusion oncogene positive non-small cell lung cancer - UpToDate.
9. INFARMED (2019) RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA DO MEDICAMENTO EM MEIO HOSPITALAR - Alecensa - DCI - alectinib.
10. Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, et al (2018) Brigatinib versus crizotinib in ALK-positive non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 379:2027–2039
11. ALTA-1L Study. Clinical Study Report. 2019
12. EXIGO (2020) Brigatinib em monoterapia para o tratamento de doentes adultos com cancro do pulmão de não pequenas células avançado, positivo para a cinase do linfoma anaplásico, sem tratamento prévio com um inibidor da ALK.
13. Worsley C, Noble-Longster J, Cooper C (Tolley Health Economics). An update to a systematic literature review of the comparative clinical efficacy and safety of brigatinib for the first-line treatment of ALK+ NSCLC. Versão 2.0. Março 2020.