



Brygatynib (Alunbrig®) w leczeniu nieurobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją genu ALK

Analiza efektywności klinicznej

Warszawa, październik 2019

Autorzy**Dane kontaktowe**

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel/fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Zamawiający

Takeda Pharma
ul. Prosta 68
00-838 Warszawa

Konflikt interesów

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez Takeda Pharma.

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów	5
Streszczenie	7
1 Cel pracy.....	11
2 Metodyka.....	12
2.1 Strategia poszukiwania badań klinicznych.....	12
2.2 Kryteria włączenia i wykluczenia	12
2.3 Strategia ekstrakcji danych.....	15
2.4 Ocena jakości informacji.....	16
2.5 Metody oceny skuteczności leczenia (badania kliniczne pierwotne).....	16
2.6 Metody oceny bezpieczeństwa leczenia (badania kliniczne pierwotne).....	17
3 Wyniki przeglądu systematycznego.....	19
3.1 Liczba dostępnych badań pierwotnych, efektywności praktycznej i opracowań wtórnych. 19	
3.1.1 Opracowania pierwotne.....	19
3.1.2 Opracowania wtórne	21
3.1.3 Badania efektywności praktycznej	22
3.2 Opracowania wtórne zidentyfikowane w trakcie przeglądu baz danych	24
3.3 Raporty opublikowane na stronach agencji	26
3.4 Skrócowa charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy.....	27
3.5 Ocena jakości informacji.....	31
3.6 Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	31
4 Analiza wyników badań pierwotnych.....	33
4.1 Naiwne porównanie wyników i po korekcie o różnice w charakterystyce populacji (MAIC) 33	
4.1.1 Skuteczność leczenia.....	34
4.1.2 Profil bezpieczeństwa.....	48
4.1.3 Jakość życia	52
4.2 Analiza sieciowa	53
4.2.1 Skuteczność leczenia.....	54
4.2.2 Profil bezpieczeństwa.....	58
5 Poszerzona analiza skuteczności.....	61
6 Poszerzona analiza bezpieczeństwa.....	62
7 Analiza wyników efektywności praktycznej	65
8 Dyskusja i ograniczenia	66
8.1 Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki.....	66
8.2 Zidentyfikowane ograniczenia	70
8.2.1 Ograniczenia analizy	70
8.2.2 Ograniczenia dostępnych danych.....	72

8.3	Wyniki innych analiz	72
8.4	Siła dowodów	74
9	Wnioski	75
Aneks 1.	Strategia przeszukiwania baz danych	76
	Identyfikacja opracowań pierwotnych	76
	Identyfikacja badań efektywności praktycznej	78
	Identyfikacja opracowań wtórnych	80
Aneks 2.	Prace włączone do opracowania	82
	Badania pierwotne	82
	Badania efektywności praktycznej	83
	Opracowania wtórne	83
Aneks 3.	Prace wykluczone z opracowania	84
	Badania pierwotne	84
	Badania efektywności praktycznej	87
	Opracowania wtórne	88
Aneks 4.	Wyniki wyszukiwania rejestrów badań klinicznych	89
	clinicaltrials.gov	89
	clinicaltrialsregister.eu	91
Aneks 5.	Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w poszczególnych pierwotnych badaniach klinicznych	92
Aneks 6.	Wyjściowe dane demograficzne w pierwotnych badaniach klinicznych	97
Aneks 7.	Przyczyny nieukończenia badania	100
Aneks 8.	Punkty końcowe uwzględnione w analizie klinicznej	101
Aneks 9.	Podsumowanie metodyki badań	103
Aneks 10.	Ocena ryzyka błędu systematycznego	105
Aneks 11.	Ocena jakości badań kontrolnych bez randomizacji - Skala Newcastle-Ottawa (NOS) dla badań kohortowych	107
Aneks 12.	Ocena jakości badań jednoramiennych - skala NICE	109
Aneks 13.	Ocena jakości opracowań wtórnych wg AMSTAR	110
Aneks 14.	Formularze ekstrakcji danych	114
Aneks 15.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	115
Aneks 16.	Zestawienie wyników analizy pierwotnych badań klinicznych	119
	Zmienne ciągłe	119
	Zmienne binarne	120
	Wyniki z zakresu bezpieczeństwa	123
	Analiza sieciowa	125
Aneks 17.	Kryteria RECIST	127

Aneks 18. Kwestionariusz EORTC QLQ-C30.....	128
Spis rysunków.....	129
Spis tabel	131
Bibliografia	134

Wykaz skrótów i akronimów

AEK	Analiza Efektywności Klinicznej
ALK	kinaza chłoniaka anaplastycznego (ang. <i>anaplastic lymphoma kinase</i>)
ALKi	inhibitor ALK
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
b.d.	brak danych
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
DCR	wskaźnik kontroli choroby (ang. <i>disease control rate</i>)
DOR	czas trwania odpowiedzi (ang. <i>duration of response</i>)
ECOG	Wschodnioeuropejska Grupa Współpracy Onkologicznej (ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
FDA	Amerykańska Agencja Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
HR	ryzyko względne (ang. <i>hazard ratio</i>)
INV	badacz (ang. <i>investigator</i>)
IRC	Niezależny Komitet Oceniający (ang. <i>Independent Review Committee</i>)
ITT	populacja pacjentów leczona zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention to treat</i>)
MAIC	porównanie pośrednie z dopasowaniem (ang. <i>matching adjusted indirect comparison</i>)
n.d.	nie dotyczy
n.r.	nie raportowano
NCCN	Krajowa Sieć Onkologiczna (ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i>)
NDRP	niedrobnokomórkowy rak płuc
NICE	Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej (ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>)
NNTB	liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat for an additional beneficial outcome</i>)
NNTH	liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat for an additional harmful outcome</i>)
NSCLC	niedrobnokomórkowy rak płuc (ang. <i>non-small cell lung cancer</i>)
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
ORR	odpowiedź obiektywna (ang. <i>objective response rate</i>)
OS	przeżycie ogólne (ang. <i>overall survival</i>)
p	istotność statystyczna
PFS	przeżycie bez progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i>)
QoL	jakość życia (ang. <i>quality of life</i>)
RCT	randomizowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)

RECIST	kryteria oceny odpowiedzi na leczenie w guzach litych (ang. <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>)
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
TKI	Inhibitor kinazy tyrozynowej (ang. <i>tyrosine kinase inhibitor</i>)
TNM	klasyfikacja stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu (ang. <i>Tumor Node Metastasis</i>)
TTR	czas do odpowiedzi (ang. <i>time to response</i>)

Streszczenie

Cel pracy

Celem niniejszej analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa brygatynibu (produkt leczniczy Alunbrig®) w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuc z rearanżacją genu ALK po nieskutecznym leczeniu kryzotyribem na tle standardowo stosowanego w tym wskazaniu alektynibu.

Metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w systemach baz danych MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia. Przeszukano również rejestry badań klinicznych clinicaltrials.gov oraz EU Clinical Trials Register.

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania klinicznych badań pierwotnych oceniono przy użyciu skali opisowej wg Cochrane dla badań randomizowanych, skali NICE dla badań jednoramiennych i kwestionariusza NOS dla badań bez randomizacji. O ile było to możliwe dane poddano syntezie ilościowej. Porównanie przeprowadzono poprzez porównanie pośrednie. Ocenę opracowań wtórnych przeprowadzono wg skali AMSTAR.

Ze względu na brak badań porównujących brygatynib z alektynibem (badania jednoramienne) zdecydowano się na przeprowadzenie porównania pośredniego polegającego na zestawieniu ze sobą wyników uzyskanych w adekwatnych grupach z różnych badań. W przypadku zmiennych binarnych, tam, gdzie było to możliwe, wyliczono własne statystyki, natomiast w przypadku zmiennych ciągłych, ze względu na prezentację danych w publikacjach uniemożliwiająca obliczenie własnych statystyk, zdecydowano się na zestawienie wyników z analizowanych badań, oraz tam, gdzie było to możliwe, przedstawiono statystyki w postaci wartości ryzyka względnego (HR) [redacted] (statystyki z naiwnego porównania i przeprowadzonego metodą MAIC). Dodatkowo przedstawiono wyniki analizy sieciowej.

Wyniki

W toku przeszukiwania baz danych oraz w oparciu o przegląd materiałów dostarczonych przez Wnioskodawcę odnaleziono i włączono do analizy skuteczności i bezpieczeństwa 7 badań pierwotnych, w tym 2 badania dla brygatynibu (ALTA, Study 101) oraz 3 badania dla alektynibu (ALUR, NP28673, NP28761) oraz 1 publikację stanowiącą porównanie pośrednie metodą MAIC, którą opisano w celu poszerzenia analizy skuteczności (Reckamp 2018).

W zakresie analizy opracowań pierwotnych otrzymano następujące wyniki:

Brygatynib vs alektynib

- w przypadku analizy długości przeżycia całkowitego (OS), uzyskano wartość HR na korzyść brygatynibu w przypadku porównania z alektynibem w oparciu o dane z badań ALUR i NP28761 (wartość HR uzyskana zarówno wskutek porównania naiwnego, jak i w wyniku analizy metodą MAIC; niezależnie, czy po stronie interwencji uwzględniono wyłącznie badanie ALTA, czy połączone wyniki z badań ALTA i Study 101); w przypadku porównania z alektynibem opartego na danych z badania NP28673 (wartość HR uzyskana zarówno w drodze naiwnego porównania, jak i w wyniku analizy metodą MAIC; niezależnie, czy po stronie interwencji uwzględniono wyłącznie badanie ALTA, czy połączone wyniki z badań ALTA i Study 101) uzyskano wynik nieistotny statystycznie, który pozwala wnioskować o porównywalności obu interwencji;
- w przypadku analizy długości przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) ocenianego przez badacza, uzyskano wartość HR na korzyść brygatynibu w przypadku porównania z alektynibem w oparciu o dane z badań ALUR i NP28673 (wartość HR uzyskana zarówno w drodze naiwnego porównania, jak i w wyniku analizy metodą MAIC; niezależnie, czy po stronie interwencji uwzględniono wyłącznie badanie ALTA, czy połączone wyniki badań ALTA i Study 101); w przypadku analizy długości PFS ocenianego przez niezależny komitet oceniający, uzyskano

wartość HR na korzyść brygatynibu w przypadku porównania z alektynibem w oparciu o dane z badania NP28761 (wartość HR uzyskana zarówno wskutek naiwnego porównania, jak i w wyniku analizy metodą MAIC; po stronie interwencji uwzględniono wyłącznie badanie ALTA);

- pod względem odsetka obiektywnych odpowiedzi (ORR) ocenianych przez badacza, uzyskano wynik na korzyść brygatynibu w przypadku porównania z alektynibem w oparciu o badanie ALUR, a także w oparciu o zsumowane wyniki ze wszystkich trzech badań dla alektynibu (istotność statystyczną na korzyść brygatynibu uzyskano zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans [OR], jak i różnica ryzyka [RD]); w przypadku porównania z alektynibem opartego na danych z badania NP28673 i NP28761 uzyskano porównywalne wyniki pomiędzy grupami (brak istotności statystycznej w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans [OR], jak i różnica ryzyka [RD]); w przypadku ORR ocenianych przez niezależny komitet oceniający uzyskano wynik nieistotny statystycznie w przypadku porównania opartego na danych z badań NP28673 i NP28761 (brak istotności statystycznej uzyskano zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans [OR], jak i różnica ryzyka [RD]); pod względem ORR w OUN ocenianych przez niezależny komitet oceniający u pacjentów z wyjściowymi przerzutami do mózgu uzyskano porównywalne wyniki w obu analizowanych grupach (brak istotności statystycznej różnicy stwierdzono zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans [OR], jak i różnica ryzyka [RD]);
- pod względem wskaźnika kontroli choroby (DCR) ocenianej zarówno przez badacza (porównanie z alektynibem w oparciu o dane z badania ALUR), jak i przez niezależny komitet oceniający (porównanie z alektynibem w oparciu o dane z badania NP28673), uzyskano porównywalne wyniki w obu grupach (brak istotności statystycznej różnicy stwierdzono zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans [OR], jak i różnica ryzyka [RD]); w przypadku DCR ocenianej przez niezależny komitet oceniający wśród pacjentów z wyjściowymi przerzutami do mózgu, odnotowano brak istotności statystycznej pomiędzy analizowanymi grupami (brak istotności statystycznej dotyczy zarówno efektów wyrażonych jako iloraz szans [OR], jak i jako różnica ryzyka [RD]);
- w przypadku całkowitej odpowiedzi (CR) ocenianej zarówno przez badacza, (porównanie z alektynibem w oparciu o dane z badania ALUR), jak i przez niezależny komitet oceniający (porównanie z alektynibem w oparciu o dane z badania NP28673), uzyskano wyniki na korzyść grupy brygatynibu (istotność statystyczna dotyczyła efektów wyrażonych jako różnica ryzyka [RD], ale nie jako iloraz szans [OR]); w zakresie CR ocenianej wśród pacjentów z wyjściowymi jakimikolwiek przerzutami do mózgu, odnotowano istotność statystyczną na niekorzyść brygatynibu w przypadku porównania z alektynibem w oparciu o dane z badania NP28673 (istotność statystyczną na niekorzyść brygatynibu uzyskano zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans [OR], jak i różnica ryzyka [RD]), natomiast w przypadku porównań z alektynibem opartych na danych z badania ALUR, NP28761, a także z wszystkich trzech badań dla alektynibu, stwierdzono porównywalne wyniki między grupami (brak istotności statystycznej dotyczy zarówno efektów wyrażonych jako iloraz szans [OR], jak i jako różnica ryzyka [RD]); w przypadku CR ocenianej wśród pacjentów z wyjściowymi mierzalnymi przerzutami do mózgu, porównanie z alektynibem w oparciu o dane wyłącznie z badania ALUR uzyskano wynik nieistotny statystycznie, pozwalający wnioskować o porównywalności obu interwencji (zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans [OR], jak i różnica ryzyka [RD]), natomiast w przypadku porównań z alektynibem opartych na danych z badań NP28673 i NP28761, a także ze wszystkich trzech badań dla alektynibu uzyskano wynik istotny statystycznie na korzyść brygatynibu pod względem różnicy ryzyka (RD), ale nie ilorazu szans (OR);
- w przypadku częściowej odpowiedzi (PR) ocenianej zarówno przez badacza, jak i przez niezależny komitet oceniający, odnotowano brak istotności statystycznej pomiędzy analizowanymi grupami (brak istotności statystycznej stwierdzono zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans [OR], jak i różnica ryzyka [RD]); w zakresie PR w OUN ocenianej przez niezależny komitet oceniający wśród pacjentów z wyjściowymi mierzalnymi przerzutami do mózgu odnotowano istotność statystyczną na korzyść brygatynibu w przypadku porównania z alektynibem opartego na danych z badania NP28673 (istotność statystyczną na korzyść brygatynibu uzyskano zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans

[OR], jak i różnica ryzyka [RD]), w przypadku pozostałych porównań uzyskano porównywalne wyniki między grupami (brak istotności statystycznej dotyczy zarówno efektów wyrażonych jako iloraz szans [OR], jak i jako różnica ryzyka [RD]); w zakresie PR w OUN ocenianej przez niezależny komitet oceniający wśród pacjentów z wyjściowymi jakimikolwiek przerzutami do mózgu odnotowano porównywalne wyniki w zakresie wszystkich porównań (brak istotności statystycznej dotyczy zarówno efektów wyrażonych jako iloraz szans [OR], jak i jako różnica ryzyka [RD]).

Analiza sieciowa

- W zakresie przeżycia całkowitego (OR), w przypadku porównania, w którym po stronie brygatynibu uwzględniono dane w oparciu o wyniki dwóch badań (ALTA i Study 101), wszystkie wyniki wskazują na statystycznie istotną przewagę brygatynibu względem każdego z uwzględnionych komparatorów. Brygatynib był najskuteczniejszy w porównaniu z BSC (HR = 0,20; model efektów losowych), a następnie kryzotynibem (HR = 0,28; model efektów losowych), cerytynibem (HR = 0,47; model efektów losowych), chemioterapią (HR = 0,48; model efektów losowych) i alektynibem (HR = 0,61; model efektów losowych). Również w przypadku porównania, gdy dane dla brygatynibu oparto wyłącznie na badaniu ALTA, wszystkie wyniki wskazują na statystycznie istotną przewagę brygatynibu względem każdego z uwzględnionych komparatorów.
- W zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS), w przypadku porównania sieciowego, gdzie po stronie brygatynibu uwzględniono wyniki oparte na danych z połączonych badań ALTA i Study 101, wszystkie wyniki wskazują na statystycznie istotną przewagę brygatynibu względem każdego komparatora. Brygatynib był najskuteczniejszy w stosunku do chemioterapii (HR = 0,11; model efektów losowych), cerytynibu (HR = 0,38; model efektów losowych), a następnie alektynibu (HR = 0,67; model efektów losowych). W przypadku porównania, w ramach którego po stronie brygatynibu uwzględniono wyłącznie dane z badania ALTA, wyniki wskazują na statystycznie istotną przewagę brygatynibu w porównaniu z każdym komparatorem, który był również uwzględniony w przypadku porównania obejmującego dane z połączonych badań ALTA i Study 101. Porównanie sieciowe oparte na danych ALTA obejmowało dodatkowy komparator (kryzotynib); wynik porównania z kryzotynibem nie jest statystycznie istotny, jednak należy mieć na uwadze, iż nie jest to komparator uwzględniony w niniejszej analizie.
- W zakresie odsetka obiektywnych odpowiedzi (ORR), wszystkie wyniki wskazują statystycznie istotną przewagę brygatynibu względem każdego komparatora. Brygatynib był najskuteczniejszy w porównaniu z chemioterapią (OR = 22,63; model efektów losowych), a następnie cerytynibem (OR = 2,26; model efektów losowych) i alektynibem (OR = 1,81; model efektów losowych).
- W zakresie częstości przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych; dla porównania z żadnym z komparatorów nie uzyskano wyniku istotnego statystycznie.
- W zakresie częstości doświadczania co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego stopnia 3. lub 4., istnieje wiele różnic pomiędzy poszczególnymi wynikami MAIC, a wynikami metaanalizy sieciowej, które odzwierciedlają niepewność wokół wartości OR. Z tego względu odstąpiono od interpretacji wyniku, gdyż byłaby ona obarczona zbyt dużym ryzykiem błędu.

Wnioski

W kontekście powyższych wyników zastosowanie brygatynibu stanowi skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuc z rearanzacją genu ALK. W przypadku porównania brygatynibu z alektynibem, w zakresie większości zmiennych ciągłych uzyskano wyniki istotne statystycznie na korzyść brygatynibu, natomiast w przypadku większości zmiennych binarnych wyniki były porównywalne pomiędzy terapiami. Co więcej, w populacji pacjentów z przerzutami do

ośrodkowego układu nerwowego, uzyskano również korzystne wyniki, co wynika z bardzo dobrej penetracji brygatynibu przez barierę krew-mózg. Wnioski płynące z niniejszej analizy są spójne z wynikami uzyskanymi w porównaniu pośrednim Reckamp 2018 oraz w zidentyfikowanym badaniu z zakresu efektywności praktycznej - Hochmair 2018 oraz opracowaniach wtórnych - metaanalizie Fan 2018 i Hou 2019.

1 Cel pracy

Celem niniejszej analizy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania brygatynibu (Alunbrig®) w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją genu ALK u pacjentów, u których nastąpiła progresja po leczeniu kryzotynibem.

Zamieszczony w Tab. 1. schemat PICOS ustalono w wyniku przeprowadzonej wcześniej analizy problemu decyzyjnego [APD Alunbrig].

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z rearanżacją genu ALK po nieskuteczności terapii kryzotynibem.
Interwencja (I)	Brygatynib (Alunbrig®) 90 mg raz na dobę przez pierwszych 7 dni, następnie 180 mg raz na dobę.
Komparator (C)	Alektynib (Alecensa®) 600 mg (cztery kapsułki 150 mg) przyjmowane dwa razy na dobę.
Efekty zdrowotne (O)	<p>W zakresie skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none">• przeżycie całkowite (OS);• przeżycie wolne od progresji choroby (PFS);• odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami RECIST (całkowita, częściowa, stabilna choroba) - oceniane ogólnie oraz w odniesieniu do przerzutów do OUN;• czas odpowiedzi;• wyniki końcowe dotyczące objawów (kwestionariusz EORTC QLQ-C30). <p>W zakresie bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none">• poszczególne zdarzenia niepożądane o jakimkolwiek nasileniu;• poszczególne zdarzenia niepożądane ≥ 3. stopnia.
Typ badań (S)	<p>W zakresie badań pierwotnych:</p> <ul style="list-style-type: none">• badania kontrolowane;• prospektywne badania jednoramienne. <p>W zakresie opracowań wtórnych:</p> <ul style="list-style-type: none">• przeglądy systematyczne; <p>W zakresie opracowań dot. efektywności praktycznej:</p> <ul style="list-style-type: none">• wszelkie doniesienia opublikowane w postaci pełnego tekstu odnoszące się do skuteczności w warunkach realnej praktyki.

2 Metodyka

2.1 Strategia poszukiwania badań klinicznych

Przeszukano następujące bibliograficzne bazy danych w zakresie danych pierwotnych, badań efektywności praktycznej, przeglądów systematycznych i metaanaliz:

- PubMed (Medline),
- EMBASE,
- The Cochrane Library.

Przeprowadzono również przeszukiwanie pod względem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA).

Dodatkowo przeszukano bibliografię prac przeglądowych i oryginalnych pod względem kontrolowanych badań klinicznych.

Strategię poszukiwania baz Medline, The Cochrane Library oraz EMBASE przedstawiono w Aneksie 1.

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień pierwotnych,
- wyszukiwarek internetowych,
- rejestrów badań klinicznych w systemach baz danych <http://www.clinicaltrials.gov> oraz <https://www.clinicaltrialsregister.eu>,
- materiałów dostarczonych przez Wnioskodawcę.

W trakcie przeszukiwania nie stosowano filtrów językowych oraz nie ograniczono przedziału czasowego. Ostatnią aktualizację przeprowadzono 14.01.2019.

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy ██████████. Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

2.2 Kryteria włączenia i wykluczenia

Prace zidentyfikowane w powyższym procesie były wstępnie oceniane pod względem zgodności tytułu i abstraktu z celem analizy. Ocenie poddano prace opublikowane w języku angielskim. Pełne teksty prac, które przeszły wstępną kwalifikację, były oceniane pod względem zgodności z kryteriami selekcji przedstawionymi w Tab. 2., Tab. 3., i Tab. 4., odpowiednio dla badań pierwotnych, opracowań wtórnych i badań z zakresu efektywności praktycznej.

Tab. 2. Kryteria selekcji badań pierwotnych w przeglądzie systematycznym.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Wiek ≥ 18 lat. Pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z rearanżacją genu ALK, którzy wcześniej byli leczeni kryzotynibem.	Badania na zdrowych ochotnikach. Wiek < 18 lat. Pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca bez rearanżacji genu ALK. Pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z rearanżacją genu ALK, którzy wcześniej nie byli leczeni kryzotynibem.
Interwencja	Brygatynib stosowany w populacji pacjentów, u których nastąpiła progresja po leczeniu kryzotynibem, stosowany w monoterapii lub w połączeniu z inną dowolną interwencją w dawce 180 mg raz dziennie z 7-dniowym wprowadzeniem w dawce 90 mg.	Brygatynib bez wcześniejszego leczenia kryzotynibem. Brygatynib w innej dawce niż zarejestrowana.
Komparatory	Alektynib stosowany w populacji pacjentów, u których nastąpiła progresja po leczeniu kryzotynibem, w dawce 600 mg (cztery kapsułki 150 mg) przyjmowane dwa razy na dobę.	Inne preparaty i terapie nielekowe.
Punkty końcowe	W zakresie skuteczności: <ul style="list-style-type: none"> • wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ORR); • przeżycie wolne od progresji (PFS); • całkowity czas przeżycia (OS); • czas do odpowiedzi (TTR); • czas trwania odpowiedzi (DOR); • jakość życia zależna od stanu zdrowia (HRQL). W zakresie bezpieczeństwa: <ul style="list-style-type: none"> • poszczególne zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia nasilenia; • poszczególne zdarzenia niepożądane ≥ 3. stopnia. 	Nie zdefiniowano.
Typ badań	Badania z grupą kontrolną. Badania randomizowane z grupą kontrolną. Badania jednoramienne.	Opisy przypadków. Odpowiedzi na badania /komentarze. Badania poglądowe. Badania retrospektywne. Abstrakty konferencyjne badań, które nie zostały włączone do niniejszego przeglądu.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		Abstrakty konferencyjne badań włączonych do niniejszego przeglądu, które nie niosą informacji innych niż uwzględnione w publikacjach pełno tekstowych (dane z publikacji pełno tekstowe traktowano jako nadrzędne).

Tab. 3. Kryteria selekcji opracowań wtórnych w przeglądzie systematycznym.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Zgodne z kryteriami dla przeglądu badań pierwotnych.	
Interwencja		
Komparatory		
Punkty końcowe		
Typ badań	Opracowania, w których przeszukano co najmniej 2 bazy danych spośród następujących: Medline/PubMed, Cochrane, Embase. Opracowania, w których przegląd prac przeprowadzony został przez co najmniej 2 badaczy.	Opracowania nie mające cech przeglądu wtórnego (tj. wszelkie badania pierwotne). Opracowania o niejasnej lub nieopisanej metodyce (brak informacji o przeszukiwanych bazach, metodach badania, strategii). Opracowania, w których wykonano przegląd mniej niż 2 baz danych spośród następujących: Medline/PubMed, Cochrane, Embase. Opracowania, w których przegląd wykonało mniej niż 2 badaczy. Odpowiedzi na badania. Abstrakty konferencyjne, które nie zostały opublikowane w formie pełnej publikacji.

Tab. 4. Kryteria selekcji badań efektywności praktycznej w przeglądzie systematycznym.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Zgodne z kryteriami dla przeglądu badań pierwotnych.	
Interwencja		
Komparatory	Zgodne z kryteriami dla przeglądu badań pierwotnych.	Nie ograniczono przeszukiwania ze względu na komparator.
Punkty końcowe	Zgodne z kryteriami dla przeglądu badań pierwotnych.	

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Typ badań	Badania rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. <i>real world data</i> , <i>real world evidence</i>): <ul style="list-style-type: none"> • prospektywne; • retrospektywne; • obserwacyjne; • bazy danych (w tym rejestry, bazy danych płatnika lub innych podmiotów). 	Badania mające cechy badań klinicznych (np. wyznaczenie wielkości próby, kryteria włączenia i wykluczenia do badania obejmujące cechy inne niż związane bezpośrednio z badaną chorobą, randomizowane badania kontrolowane placebo). Opisy przypadków. Prace poglądowe. Odpowiedzi na badania.

2.3 Strategia ekstrakcji danych

Dane dotyczące badań były ekstrahowane przez jednego z autorów opracowania [REDAKTOR] do arkusza bazy danych (Microsoft Excel 2016), a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego z autorów opracowania [REDAKTOR] pod względem dokładności. Dane ekstrahowano w oparciu o uprzednio przygotowany protokół i formularz (wzór formularza w aneksie 14). Ekstrahowano przede wszystkim informacje z publikacji pełnotekstowych i ich suplementów, traktując je jako dane o wyższej wiarygodności w stosunku do tych pochodzących z abstraktów lub wyników opublikowanych na stronach rejestrów badań klinicznych^{*}. Informacje z abstraktów lub stron rejestrów badań klinicznych ekstrahowano jedynie w przypadku, gdy metodyka badań wskazywała na ocenę punktów końcowych, których wyników nie opublikowano w publikacji pełnotekstowej lub w przypadku poszukiwania wyników dla subpopulacji z badania (tylko jeśli z wnioskowanego wskazania wynikała potrzeba poszukiwania danych dla subpopulacji), a także dla poparcia i umotywowania danych nieopublikowanych, dostarczonych przez Zleceniodawcę. W przypadku danych przedstawionych na wykresach wykorzystywano program WebPlotDigitizer.

W analizie przedstawiono wyłącznie te punkty końcowe, w przypadku których możliwe było przeprowadzenie analizy porównawczej. Nie przedstawiano punktów końcowych w sytuacji, gdy dane dostępne były tylko dla interwencji lub tylko dla komparatora, a także w sytuacji, gdy sposób zdefiniowania punktu końcowego lub przedstawienia wyniku uniemożliwił przeprowadzenie porównania.

W przypadku zmiennych binarnych liczby pacjentów w poszczególnych grupach przyjmowano zgodnie z analizą *intention-to-treat* (ITT), natomiast w przypadku zmiennych ciągłych, tam, gdzie była podana taka informacja, przyjmowano liczby pacjentów realnie leczonych w danym punkcie czasowym.

W przypadku opracowań wtórnych i badań efektywności praktycznej uwzględniono najważniejsze wnioski i wyniki wskazywane przez autorów opracowań w formie opisowej.

^{*} <http://www.clinicaltrials.gov> oraz <https://www.clinicaltrialsregister.eu>.

2.4 Ocena jakości informacji

Przeprowadzono ocenę jakości informacji w celu określenia ich wiarygodności wewnętrznej i zewnętrznej. W ramach oceny rozważano kwestie takie jak [AOTMiT 2016]:

- metodyka poszczególnych badań,
- ryzyko błędu systematycznego,[†]
- spójność między wynikami poszczególnych badań włączonych do przeglądu,
- stopień, w jakim wyniki z badań można uogólnić na populację objętą wnioskiem (np. podobieństwo populacji z badań, interwencji, znaczenie punktów końcowych, m.in. problem surogatów).

2.5 Metody oceny skuteczności leczenia (badania kliniczne pierwotne)

Szczegółowe dane ekstrahowane z badań włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach. W przypadku zmiennych kategoriowych, wyniki dotyczące leczenia przedstawiono w formie ilorazu szans (ang. *odds ratio*, OR) oraz różnicy ryzyka (ang. *risk difference*, RD) i 95% przedziału ufności (95% CI), wartości p (Chi Square Mantel Haenszel) oraz wartości NNTB. Liczbę NNTB obliczano jedynie dla różnic istotnych statystycznie. Dane ciągłe przedstawiano w formie mediany i 95% przedziału ufności oraz, tam, gdzie była taka możliwość, przedstawiano wartość ryzyka względnego (ang. *hazard ratio*, HR).

Nie zidentyfikowano badań porównujących bezpośrednio skuteczność brygantynibu z alektynibem (badania typu *head-to-head*), jak również jakichkolwiek badań dotyczących zastosowania brygantynibu z grupą kontrolną, przez co niemożliwe było przeprowadzenie typowego porównania pośredniego. Na użytek analizy przeprowadzono naiwne porównania obejmujące zestawienie grupy brygantynibu i grupy alektynibu z różnych badań. W przypadku zmiennych binarnych przeprowadzono własne obliczenia statystyczne przy wykorzystaniu oprogramowania Excel 2016, natomiast w przypadku zmiennych ciągłych zestawiono ze sobą mediany oraz 95% przedziały ufności, a także [REDACTED] - wyniki w zakresie ryzyka względnego uzyskane z naiwnego porównania, a także wyniki ryzyka względnego uzyskane z analizy porównawczej przeprowadzonej metodą MAIC (ang. *matching adjusted indirect comparison*) [REDACTED]

[REDACTED]

[†] Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT 2016, w przypadku prospektywnych badań randomizowanych wg skali Cochrane, badania z grupą kontrolną bez randomizacji lub retrospektywne wg skali NOS, badania jednoramienne wg skali NICE. Opracowania wtórne podlegają ocenie wg skali AMSTAR.

[‡]

https://www.tlv.se/download/18.1fb46dd3167c074da4813409/1545208900563/bes181213_underlag_a_lunbrig.pdf

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED].

Ekstrahowano dane tylko dla tych punktów końcowych, które były przedstawione w badaniu ALTA oraz występowały w którymkolwiek z badań dla alektynibu.

Dodatkowo, przedstawiono także wyniki porównania sieciowego (NMA, ang. *network meta-analysis*) [REDACTED]

[REDACTED] Porównania sieciowe przeprowadzono oddzielnie dla poszczególnych punktów końcowych w celu oszacowania względnej skuteczności między brygatynibem i alektynibem. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

2.6 Metody oceny bezpieczeństwa leczenia (badania kliniczne pierwotne)

Szczegółowe dane ekstrahowane z badań włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach oraz omówiono w tekście. Nie było możliwości przedstawienia danych z zakresu bezpieczeństwa pochodzących z badania Study 101 ze względu na brak wyszczególnienia takich danych dla wnioskowanej populacji, tj. pacjentów po niepowodzeniu leczenia kryzotynibem, stosujących brygatynib w dawce 180 mg raz na dobę z 7-dniowym wprowadzeniem w dawce 90 mg raz na dobę.

Ze względu na zbyt dużą heterogeniczność włączonych badań w zakresie analizy bezpieczeństwa odstąpiono od przedstawiania statystyk. Heterogeniczność w zakresie analizy bezpieczeństwa przejawiała się pod względem rodzaju raportowanych zdarzeń niepożądanych w poszczególnych badaniach włączonych do niniejszej analizy, tj. w przypadku:

- badania ALTA, raportowano zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *treatment emergent adverse events*, TEAE) dla wszystkich stopni nasilenia oraz zdarzenia niepożądane ≥ 3 . stopnia nasilenia, które wystąpiły u co najmniej 10% pacjentów z grupy;
- badania ALUR, raportowano zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *treatment emergent adverse events*, TEAE), które wystąpiły u co najmniej 10% pacjentów z grupy; dodatkowo w przypadku badania ALUR, część wyników pochodzi clinicaltrials.gov i jest sumą poważnych zdarzeń niepożądanych i innych

niekorzystnych zdarzeń; próg powyżej którego zgłaszane były inne niepożądane zdarzenia wynosi 5%;

- badania NP28761, raportowano zdarzenia niepożądane niezależnie od przyczyny z podziałem na poszczególne stopnie nasilenia; w przypadku zdarzeń niepożądanych 1-2. stopnia raportowano te, które wystąpiły u $\geq 10\%$ pacjentów, natomiast w przypadku stopni 3., 4. oraz 5., raportowano wszystkie zdarzenia niepożądane;
- badania NP28673, raportowano zdarzenia niepożądane niezależnie od przyczyny, które wystąpiły u co najmniej 10% pacjentów, oraz zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, które wystąpiły u co najmniej 5% pacjentów; zdarzenia niepożądane raportowano z podziałem na poszczególne stopnie natężenia.

Ponadto, pacjenci z poszczególnych badań uwzględnionych w ramach niniejszej analizy stosowali badane substancje czynne przez różny czas, w przypadku:

- badania ALTA, mediana czasu leczenia wyniosła 7,8 miesiąca,
- badania ALUR, średni czas leczenia wynosił 6,0 tygodni (1,5 miesiąca),
- badania NP28761 mediana czasu leczenia wyniosła 20,7 tygodnia (5,2 miesiąca),
- badania NP28673 mediana czasu leczenia wyniosła 27,1 tygodnia (6,8 miesiąca).

Z powyższych względów odstąpiono od przedstawiania statystyk, a częstość występowania poszczególnych analizowanych zdarzeń niepożądanych dla ocenianych interwencji przedstawiono w formie tabelarycznej.

W przypadku oceny bezpieczeństwa, ekstrahowano dane tylko dla tych punktów końcowych, które były przedstawione w badaniu ALTA oraz występowały w którymkolwiek z badań dla chemioterapii lub uwzględnionych w analizie terapii celowanych.

3 Wyniki przeglądu systematycznego

3.1 Liczba dostępnych badań pierwotnych, efektywności praktycznej i opracowań wtórnych

3.1.1 Opracowania pierwotne

Pierwszym etapem przeszukiwania baz danych była identyfikacja dostępnych badań klinicznych oceniających bezpieczeństwo i skuteczność terapii brygatynibem z uwzględnieniem kryteriów włączenia i wykluczenia opisanych w rozdziale 2.2.

W toku przeszukiwań baz danych 1014 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 30 pełnych tekstów zostało poddanych szczegółowej analizie pod względem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Do opracowania włączono 9 prac (zarówno pełno tekstowych, jak i abstraktów konferencyjnych), które opisywały 2 RCT i 3 obserwacyjne badania kliniczne dotyczące zastosowania brygatynibu oraz alektynibu w analizowanej populacji.

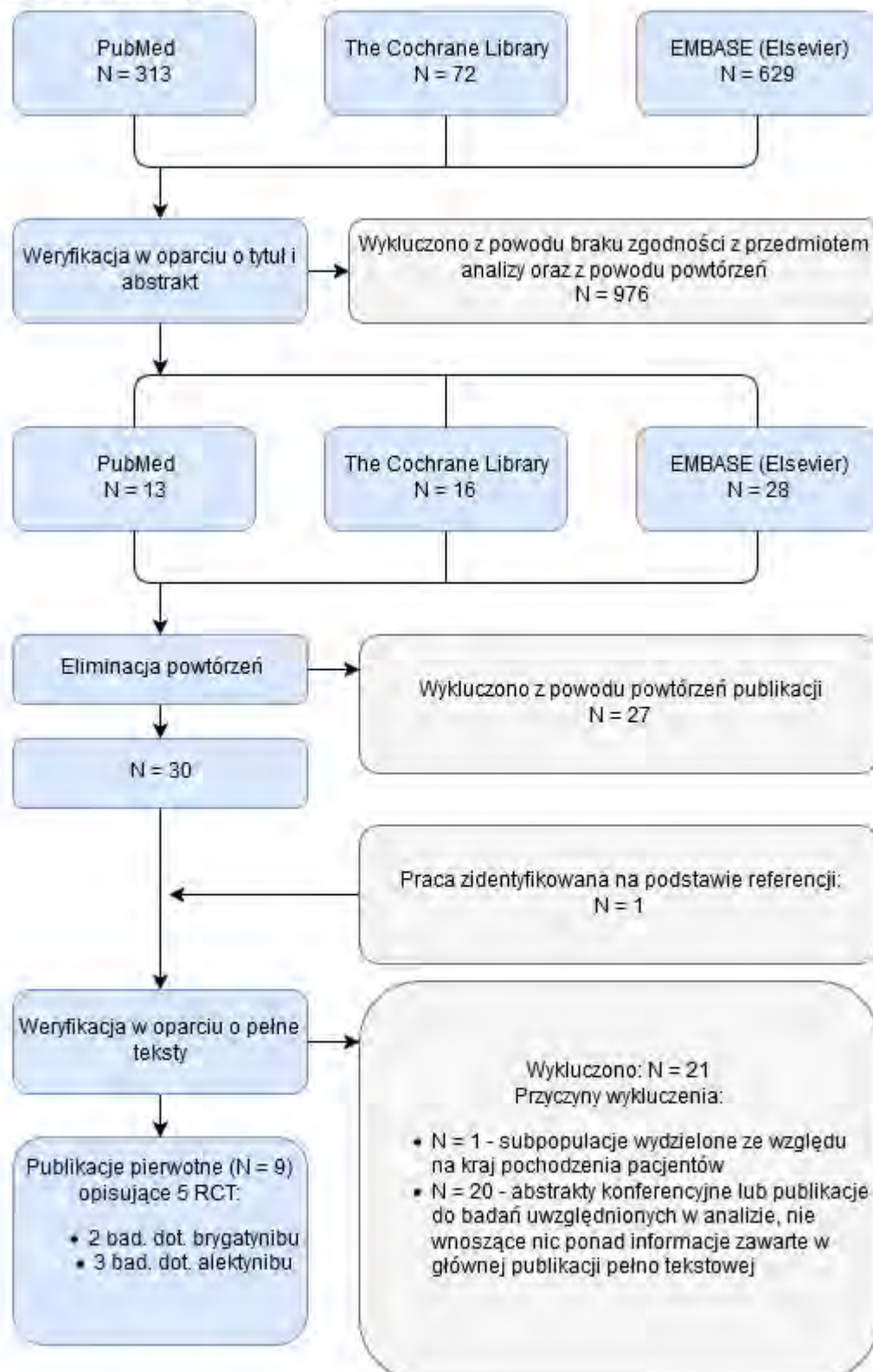
Podsumowując, do analizy skuteczności i bezpieczeństwa brygatynibu włączono:

- badania dotyczące brygatynibu:
 - badanie ALTA;
 - badanie Study 101;
- badania dotyczące alektynibu:
 - NP28673;
 - NP28761;
 - ALUR.

Strategię przeszukiwania baz danych przedstawiono w Aneksie 1. Wykaz prac włączonych do opracowania znajduje się w Aneksie 2. Przyczyny wykluczenia pozostałych prac przedstawiono w Aneksie 3, natomiast wyniki przeszukiwania rejestru badań klinicznych U.S. National Institutes of Health, dostępnego na stronie <https://clinicaltrials.gov>, przedstawiono w Aneksie 4.

Diagram przedstawiający proces selekcji badań pierwotnych włączonych do opracowania przedstawiono na **Rys. 1**.

Rys. 1. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania pierwotne) – diagram PRISMA [Moher 2009].



3.1.2 Opracowania wtórne

W ramach strategii przeszukiwania badań wtórnych spełniających predefiniowane kryteria (przedstawione w rozdziale 2.2), w toku przeszukiwań baz danych 345 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania.

Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 4 pełne teksty zostały poddane szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania.

Do opracowania włączono 2 prace pełno tekstowe, które opisywały 2 opracowania wtórne dotyczące zastosowania brygatynibu w analizowanej populacji.

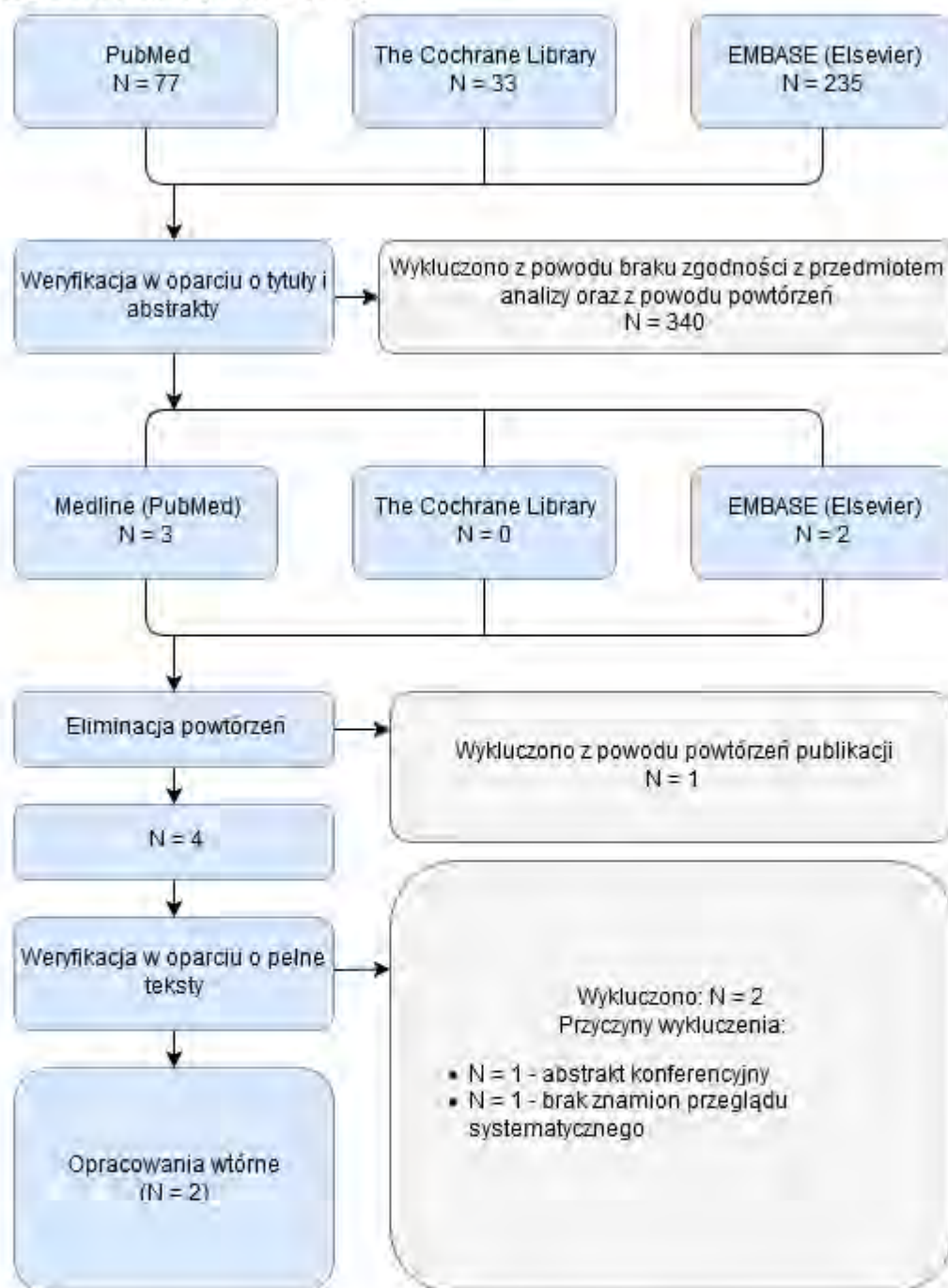
Podsumowując, do przeglądu opracowań wtórnych włączono:

- Fan 2018;
- Hou 2019.

Strategię przeszukiwania baz danych przedstawiono w Aneksie 1. Wykaz prac włączonych do opracowania znajduje się w Aneksie 2. Przyczyny wykluczenia pozostałych prac przedstawiono w Aneksie 3.

Diagram przedstawiający proces selekcji opracowań wtórnych włączonych do przeglądu przedstawiono na Rys. 2.

Rys. 2. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania wtórne) – diagram PRISMA [Moher 2009].



3.1.3 Badania efektywności praktycznej

Selekcji badań dokonywała niezależnie od siebie dwójce badaczy (M.D., T.M.). Między analitykami, dokonującymi selekcji prac na etapie analizy pełnych tekstów publikacji, nie była niezgodności.

W toku przeszukiwań baz danych 245 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie po weryfikacji zgodności tytułu

i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, zidentyfikowano 1 opracowanie spełniające założone kryteria włączenia i wykluczenia.

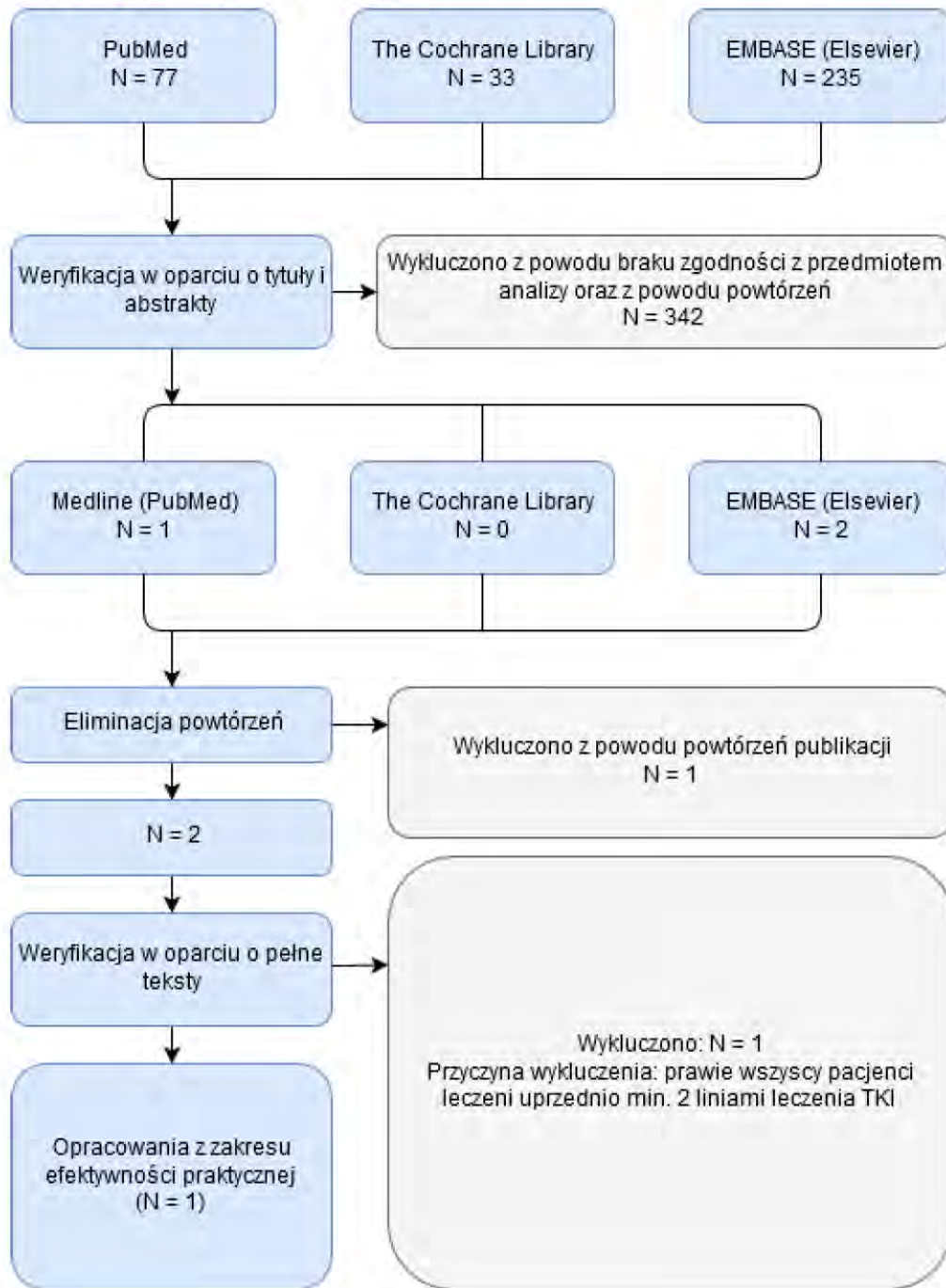
Podsumowując, do przeglądu opracowań z zakresu efektywności praktycznej włączono:

- Hochmair 2018 (abstrakt konferencyjny).

Strategię przeszukiwania baz danych przedstawiono w Aneksie 1. Wykaz prac włączonych do opracowania znajduje się w Aneksie 2. Przyczyny wykluczenia pozostałych prac przedstawiono w Aneksie 3, natomiast wyniki przeszukiwania rejestru badań klinicznych U.S. National Institutes of Health, dostępnego na stronie <https://clinicaltrials.gov>, przedstawiono w Aneksie 4.

Diagram przedstawiający proces selekcji badań pierwotnych włączonych do opracowania przedstawiono na Rys. 3.

Rys. 3. Selekcja prac włączonych do opracowania (efektywność praktyczna) – diagram PRISMA [Moher 2009].



3.2 Opracowania wtórne zidentyfikowane w trakcie przeglądu baz danych

W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano dwa opracowania wtórne które spełniły predefiniowane kryteria włączenia przedstawione w rozdziale 2.2 w Tab. 3.:

- Fan 2018, stanowiące metaanalizę sieciową dotyczącą skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów ALK w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuc z rearanżacją genu ALK, uwzględniające wszystkie badania włączone do niniejszej analizy,
- Hou 2019, stanowiące metaanalizę pod względem bezpieczeństwa inhibitorów ALK w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuc z rearanżacją genu ALK, uwzględniające wszystkie badania włączone do niniejszej analizy.

Zidentyfikowane opracowanie wtórne podsumowano w Tab. 5.

Tab. 5. Opracowania wtórne.

Badanie	Źródło finansowania	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
Fan 2018	Badanie finansowane przez dwa granty naukowe rządu chińskiego	<p>Cel Ocena zastosowania inhibitorów ALK wśród pacjentów z NDRP z rearanżacją genu ALK.</p> <p>Przeszukane bazy Pubmed, Cochrane, Web of Science</p> <p>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem Do 1 marca 2018 r.</p>	<p>Populacja Pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuc z rearanżacją genu ALK.</p> <p>Interwencje Brygatynib Certynib Alektynib Kryzotynib Lorlatynib Ensartynib Chemioterapia</p> <p>Metodyka Czas przeżycia bez progresji choroby (PFS), wskaźnik kontroli choroby (DCR), wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ORR) oraz ORR w OUN i DCR zostały zebrane w celu oceny skuteczności każdego inhibitora ALK. Częstość przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych zsumowano w celu oceny ich bezpieczeństwa. Metaanalizy sieci bayesowskich zostały użyte do porównania ORR, DCR, PFS i wskaźnika przerwania leczenia u pacjentów leczonych alektynibem, certynibem, kryzotynibem i chemioterapią.</p>	<p>Włączone badania Włączono 33 badania (w analizie uwzględniano też pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami ALK).</p> <p>Wyniki W przypadku pacjentów leczonych uprzednio inhibitorami ALK ci, którzy byli leczeni brygatynibem (12,51 m-cy, 95% CI: 9,39; 15,63), przeżyli dłużej niż pacjenci leczeni alektynibem (8,90 m-cy, 95% CI: 6,77; 11,02) i certynibem (6,42 m-cy, 95% CI: 5,80; 7,03). W przypadku skuteczności inhibitorów ALK u pacjentów z przerzutami do mózgu na początku leczenia, u pacjentów leczonych uprzednio inhibitorami ALK, obecnie leczonych alektynibem (48%, 95% CI: 37%; 59%) i brygatynibem (46%, 95% CI: 36%; 57%) częściej odnotowywano ORR niż u leczonych certynibem (29%, 95% CI: 17%; 40%). Łączny wskaźnik przerywania leczenia wyniósł 7% (95% CI: 6%; 9%). Analizy podgrup wykazały, że około 8% pacjentów otrzymujących certynib (95% CI: 6%; 9%) i kryzotynib (95% CI: 5%; 11%) przerwało leczenie z powodu działań niepożądanych, podczas gdy 7% pacjentów leczonych alektynibem (95% CI: 4%; 10%) i brygatynibem (95% CI: 3% -11%) wymagało stałego przerwania leczenia.</p> <p>Wnioski Pacjenci z ALK + NDRP leczeni inhibitorami ALK mają zwykle dłuższe PFS niż pacjenci leczeni chemioterapią.</p>
Hou 2019	Badanie finansowane przez: Taishan Scholar Foundation of Shandong Province (No. tshw201502061), the Qingdao People's Livelihood Science and Technology	<p>Cel Ocena bezpieczeństwa inhibitorów ALK, szczególnie pod względem SAE związanych z leczeniem.</p> <p>Przeszukane bazy</p>	<p>Populacja Pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuc z rearanżacją genu ALK.</p> <p>Interwencje Brygatynib Certynib Alektynib Kryzotynib</p> <p>Metodyka</p>	<p>Włączone badania Włączono 19 badań (w analizie uwzględniano też pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami ALK oraz pacjentów leczonych uprzednio min. 2 liniami leczenia).</p> <p>Wyniki</p>

	Program (16-6-2-3-nsh) oraz the Qingdao Entrepreneurial Innovation Leading Talent Program	PubMed, Science Direct, ClinicalTrials.gov i Cochrane Library Przedział czasu objęty wyszukiwaniem do czerwca 2018 r.	Metaanaliza objęta 19 badań z 4 baz danych. Wszystkie analizy statystyczne w tej metaanalizie przeprowadzono za pomocą oprogramowania STATA 14.0. Przeanalizowano AE ogółem, SAE ogółem i SAE dla różnych inhibitorów ALK.	Działania niepożądane inhibitorów ALK wystąpiły u prawie wszystkich pacjentów, a poważne działania niepożądane wystąpiły u ponad 20% uczestników. W przypadku certynibu i brygatinibu SAE wystąpiły u ponad 40% uczestników. Alekтынib jest prawdopodobnie najbezpieczniejszym z dwóch generacji inhibitorów ALK. Ogólnie inhibitory ALK wykazały znaczną toksyczność w płucach. Wnioski Należy przykładać dużą wagę do SAE związanych z inhibitorami ALK, szczególnie jeśli chodzi o toksyczność płuc. Według tej metaanalizy alekтынib wydaje się najbezpieczniejszym inhibitorem ALK.
--	---	---	--	---

3.3 Raporty opublikowane na stronach agencji

Poniżej przedstawiono przegląd raportów dla brygatinibu opublikowanych na stronach agencji HTA. Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia (data ostatniego przeszukiwania: 17.10.2019 r.):

- Polska - <http://www.aotm.gov.pl/www/>;
- Wielka Brytania - <http://www.nice.org.uk/>, <http://gmmmg.nhs.uk/>, <https://www.york.ac.uk/crd/> oraz <https://www.nihr.ac.uk/>;
- Szkocja - <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia - <http://www.awmsg.org/>;
- Irlandia - <http://www.ncpe.ie/>;
- Francja - <http://www.has-sante.fr/>;
- Holandia - <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Niemcy - <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>;
- Szwecja - <https://www.sbu.se/en/>;
- Australia - <http://www.health.gov.au/> oraz <http://www.pbs.gov.au/>;
- Nowa Zelandia - <http://www.pharmac.health.nz/>;
- Kanada - <https://www.cadth.ca/>;

Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 6.

Tab. 6. Raporty abencji HTA dla brygatynibu.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
AOTMiT,	Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10:C34)”	Dostępne dowody naukowe na skuteczność i bezpieczeństwo brygatynibu we wnioskowanym wskazaniu pochodzą z dwóch badań klinicznych ALTA (Huber 2018, Kim 2017) i badania 101 (Bazhenova 2017, Gettinger 2016). Przeprowadzone porównanie (analiza MAIC, analiza sieciowa) z aktualnie finansowanym w Polsce komparatorem (alektynibem) wykazało, że brygatynib ma przewagę nad komparatorem pod względem przeżycia całkowitego (OS), przeżycia wolnego od progresji (PFS) oraz wskaźnika obiektywnych odpowiedzi (ORR). Nie wykazano różnic, między innymi pod względem wskaźnika kontroli choroby (DCR), odpowiedzi całkowitej (CR) oraz częściowej (PR). Podsumowując, dostępne dane wskazują, że brygatynib jest co najmniej tak samo skuteczny jak obecnie finansowany komparator, tj. alektynib.
NICE, marzec 2019	zaawansowany niedrobnokomórkowy rak płuc u pacjentów z anaplastyczną kinazą chłoniaka (ALK) u dorosłych, którzy byli już uprzednio leczeni kryzotynibem	Dowody kliniczne oparte na pośrednich porównaniach badań sugerują, że pacjenci stosujący brygatynib mają dłuższy czas przeżycia całkowitego (OS), jak również czas do progresji (TTP), niż pacjenci stosujący cerytynib. Brygatynib może być bardziej skuteczny w przypadku przerzutów do mózgu i lepiej tolerowany niż dotychczasowe leczenie.
SMC, maj 2019	zaawansowany niedrobnokomórkowy rak płuc u pacjentów z anaplastyczną kinazą chłoniaka (ALK) u dorosłych, którzy byli już uprzednio leczeni kryzotynibem	Brygatynib był związany z odsetkiem obiektywnych odpowiedzi (ORR) wynoszącym 56% w otwartym, jednoramiennym badaniu fazy II u pacjentów z NSCLC z dodatnim wynikiem ALK, u których wystąpiła progresja w trakcie leczenia pierwszego rzutu kryzotynibem.
CADTH, sierpień 2019	zaawansowany niedrobnokomórkowy rak płuc u pacjentów z anaplastyczną kinazą chłoniaka (ALK) u dorosłych, którzy byli już uprzednio leczeni kryzotynibem	Brak dowodów na korzyść kliniczną z zastosowania brygatynibu w porównaniu z alektynibem i cerytynibem, jak również chemioterapią jednoskładnikową. Mimo braku wątpliwości co do korzystnych wyników brygatynibu pod względem odpowiedzi guza, brak jest dostatecznych danych porównawczych.

3.4 Skrócowa charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy

Do analizy włączono 5 kontrolowanych badań klinicznych, które szczegółowo opisano w Aneksach 5-9. W Tab. 7. zestawiono najważniejsze informacje dotyczące badań włączonych do analizy.

Tab. 7. Skrótowa charakterystyka badań włączonych do analizy.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Akronim badania: ALTA</p> <p>Źródło finansowania: Ariad Pharmaceuticals</p>	<p>Badanie II fazy: Badanie randomizowane, wieloośrodkowe, otwarte.</p> <p>Porównywane interwencje: Brygatynib 90 mg/doba doustnie Brygatynib 180 mg/doba doustnie, z 7-dniowym wprowadzeniem 90 mg</p> <p>Czas obserwacji: Do 20 miesięcy</p> <p>Hipoteza: Nie określono</p>	<p>Kryteria włączenia</p> <ul style="list-style-type: none"> potwierdzona histologicznie lub cytologicznie diagnoza lokalnie zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca ALK-dodatniego postępująca choroba podczas leczenia kryzotynibem. co najmniej jedna mierzalna zmiana wg RECIST (wersja 1.1). oczekiwana długość życia ≥ 3 miesiące. odpowiednia funkcja narządowa i hematologiczna. ECOG ≤ 2. <p>Kryteria wykluczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> otrzymanie wcześniejszego dowolnego inhibitora ALK innego niż kryzotynib otrzymanie kryzotynibu w ciągu 3 dni od pierwszej dawki brygatynibu (dzień 1, cykl 1). otrzymanie cytotoksycznej chemioterapii, badanego produktu leczniczego lub radioterapii w ciągu 14 dni, z wyjątkiem SRS. otrzymanie przeciwciał monoklonalnych lub poważna operacja w ciągu 30 dni od pierwszej dawki brygatynibu (dzień 1, cykl 1). w ciągu ostatnich 3 lat zdiagnozowany inny pierwotny nowotwór złośliwy. objawowe przerzuty w OUN, które są neurologicznie niestabilne lub wymagają zwiększenia dawki kortykosteroidów. jakiegokolwiek stan lub choroba, która w opinii badacza mogłaby narazić bezpieczeństwo pacjentów lub wpłynąć na ocenę badania leku. <p>Liczba pacjentów N=222 (ITT) Brygatynib 90 mg/d: n=112 Brygatynib 180 mg/d: n=110</p>	<p>Pierwszorzędowy Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) w ocenie badacza</p> <p>Pozostałe Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) w ocenie niezależnej komisji Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) w OUN u pacj. z przerzutami do mózgu Czas do odpowiedzi (TTR) Czas trwania odpowiedzi (DOR) Czas trwania leczenia (DOT) Wskaźnik kontroli choroby (DCR) Przeżycie wolne od progresji (PFS) Przeżycie całkowite (OS) Zdarzenia niepożądane Jakość życia</p>
<p>Akronim badania: Study 101</p> <p>Źródło finansowania: Ariad Pharmaceuticals</p>	<p>Badanie I/II fazy: Badanie jednoramienne, wieloośrodkowe, otwarte.</p> <p>Porównywane interwencje: Brygatynib 30 lub 60 mg/doba doustnie Brygatynib 90 mg/doba doustnie Brygatynib 90 mg/doba doustnie lub 2x 60 mg/doba Brygatynib 180 mg/doba doustnie, z 7-dniowym wprowadzeniem 90 mg Brygatynib 180 mg/doba doustnie lub 2x 90 mg/doba Brygatynib 240 mg/doba doustnie lub 2x 120 mg/doba lub 300 mg/doba</p>	<p>Kryteria włączenia</p> <ul style="list-style-type: none"> dostępna do analizy tkankę guza. mierzalna choroba według RECIST. stopień sprawności 0 lub 1 w skali ECOG. minimalna oczekiwana długość życia 3 miesiące. właściwa funkcja nerek i wątroby oraz szpiku kostnego. normalny odstęp QT w ocenie przesiewowej elektrokardiogramu (EKG). <p>Kryteria wykluczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> otrzymanie badanego leku ≤ 14 dni przed rozpoczęciem stosowania brygatynibu. przyjmowanie ogólnoustrojowej terapii przeciwnowotworowej lub radioterapii ≤ 14 dni przed rozpoczęciem leczenia brygatynibem (z wyjątkiem erlotynibu, gefitynibu lub kryzotynibu, które są dozwolone do 72 godzin przed rozpoczęciem stosowania brygatynibu, pod warunkiem, że uczestnik nie ma toksyczności związanej z leczeniem). wcześniejsze otrzymywanie jakiegokolwiek leku skierowanego przeciw ALK, z wyjątkiem kryzotynibu lub otrzymywanie więcej niż 1 TKI EGFR. przebieg poważnej operacji w ciągu 28 dni przed rozpoczęciem stosowania brygatynibu. 	<p>Pierwszorzędowy Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR)</p> <p>Pozostałe Zdarzenia niepożądane Maksymalna tolerowana dawka Liczba pacjentów z toksycznościami ograniczającymi dawkę Parametry farmakokinetyczne Najlepsza odpowiedź Czas trwania odpowiedzi (DOR) Przeżycie wolne od progresji (PFS) Przeżycie całkowite (OS) Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) w OUN Czas trwania odpowiedzi (DOR) w OUN Przeżycie wolne od progresji (PFS) w OUN</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>Czas obserwacji: Do 50 miesięcy</p> <p>Hipoteza: Nie określono</p>	<ul style="list-style-type: none"> obecne przerzuty do mózgu, które są neurologicznie niestabilne lub wymagają leków przeciwdrgawkowych lub zwiększenia dawki kortykosteroidów. jakikolwiek stan lub choroba, która zdaniem badacza naruszy bezpieczeństwo uczestników lub przeszkodzi w ocenie bezpieczeństwa leku. <p>Liczba pacjentów N=137 (ITT) Pacjenci z rearanżacją ALK: n=79</p>	
<p>Akronim badania: NP28761</p> <p>Źródło finansowania: Hoffmann La Roche</p>	<p>Badanie I/II fazy: Badanie dot. dostosowywania dawki, jednoramienne.</p> <p>Porównywane interwencje: Alektynib 600 mg dwa razy na dobę</p> <p>Czas obserwacji: Do 31 tygodni</p> <p>Hipoteza: Nie określono</p>	<p>Kryteria włączenia</p> <ul style="list-style-type: none"> potwierdzony histologicznie, miejscowo zaawansowany, niepoddający się leczeniu, lub przerzutowy NDRP. rearanżacja ALK potwierdzona przez test zatwierdzony przez FDA. NDRP, w przypadku którego leczenie kryzotynibem zakończyło się niepowodzeniem. mierzalna choroba zdefiniowana przez RECIST v1.1. stan sprawności wg Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) mniejszy lub równy 2. odpowiednia funkcja hematologiczna, wątrobowa i nerek. <p>Kryteria wykluczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> wcześniejsze leczenie inhibitorem ALK innym niż kryzotynib. przerzuty do mózgu lub opon mózgowo-rdzeniowych, które są objawowe i/lub wymagają leczenia. wywiad w kierunku poważnych zaburzeń czynności serca. aktywne zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B, wirusowym zapaleniem wątroby typu C lub ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) aktualnie lub w wywiadzie. klinicznie istotne nieprawidłowości w układzie pokarmowym, które mogą wpływać na wchłanianie leku. <p>Liczba pacjentów N=87 (ITT) Alektynib 600 mg/d: n=87</p>	<p>Pierwszorzędowy</p> <p>Odsetek pacjentów z toksycznościami ograniczającymi dawkę</p> <p>Odsetek pacjentów z obiektywną odpowiedzią (ORR) w ocenie niezależnego komitetu</p> <p>Pozostałe</p> <p>Odsetek pacjentów z obiektywną odpowiedzią (ORR) w ocenie badacza</p> <p>Czas trwania odpowiedzi (DOR)</p> <p>Odsetek pacjentów z kontrolą choroby (DCR)</p> <p>Odsetek pacjentów z progresją choroby lub zgonem</p> <p>Przeżycie wolne od progresji (PFS)</p> <p>Odsetek zgonów</p> <p>Przeżycie całkowite (OS)</p> <p>Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) w OUN</p> <p>Parametry farmakokinetyczne</p> <p>Jakość życia</p> <p>Zdarzenia niepożądane</p> <p>Poważne zdarzenia niepożądane</p>
<p>Akronim badania: NP28673</p> <p>Źródło finansowania: Hoffmann La Roche</p>	<p>Badanie II fazy: Badanie międzynarodowe, jednoramienne.</p> <p>Porównywane interwencje: Alektynib 600 mg dwa razy na dobę</p> <p>Czas obserwacji: Do 73 tygodni</p> <p>Hipoteza: Nie określono</p>	<p>Kryteria włączenia</p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci dorośli, tj. ≥ 18 lat. miejscowo zaawansowany lub przerzutowy niedrobnokomórkowy rak płuca (stadium IIIB lub IV według AJCC). stan sprawności wg Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0-2. udokumentowana rearanżacja genu ALK na podstawie testu zatwierdzonego przez FDA. wcześniejsze leczenie kryzotynibem i progresja zgodnie z kryteriami RECIST v1.1; pacjenci mogą być albo nieleczeni chemioterapią, albo otrzymać przynajmniej jedną linię chemioterapii opartej na związkach platyny. odpowiednia funkcja hematologiczna, wątrobowa i nerek. pacjenci z przerzutami do mózgu lub opon mózgowych byli dopuszczeni do badania, jeśli zmiany są bez objawów neurologicznych i klinicznie stabilne przez co najmniej 2 tygodnie. 	<p>Pierwszorzędowy</p> <p>Odsetek pacjentów z toksycznościami ograniczającymi dawkę</p> <p>AUC</p> <p>Odsetek pacjentów osiagających obiektywną odpowiedź (ORR) w ocenie badacza</p> <p>Odsetek pacjentów osiagających obiektywną odpowiedź (ORR) w ocenie niezależnego komitetu</p> <p>Pozostałe</p> <p>Czas trwania odpowiedzi (DOR)</p> <p>Odsetek pacjentów z progresją lub zgonem</p> <p>Przeżycie wolne od progresji (PFS)</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> • mierzalna choroba zgodnie z RECIST v1.1 przed podaniem badanego leku. <p>Kryteria wykluczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • otrzymywanie innych inhibitorów ALK oprócz kryzotyningu. • otrzymanie jakiegokolwiek wcześniejszej chemioterapii cytotoksycznej z powodu NDRP z pozytywnym wynikiem testu ALK w ciągu 4 tygodni przed dniem 1. badania. • pacjenci, którzy otrzymali kryzotyning lub jakiegokolwiek inne inhibitory kinazy tyrozynowej, muszą mieć minimalny 2-tygodniowy okres wymywania przed pierwszą dawką. • aktywne niekontrolowane choroby zakaźne wymagające leczenia. • toksyczność 3. stopnia lub wyższa z powodu wcześniejszej terapii. • wywiad w kierunku przeszczepu narządu. • równoczesne stosowanie terapii przeciwnowotworowych innych niż podawane w tym badaniu. • wyjściowy QTc > 470 ms lub wyjściowa objawowa bradykardia < 45 uderzeń na minutę. • każda klinicznie istotna współistniejąca choroba lub stan, które mogą zakłócać lub w przypadku których leczenie może zaburzać prowadzenie badań lub wchłanianie leków doustnych, lub które, zdaniem głównego badacza, stanowią niedopuszczalne ryzyko dla pacjenta. <p>Liczba pacjentów N=138 (ITT) Alektynib 600 mg/d: n=138</p>	<p>Odsetek zgonów Przeżycie całkowite (OS) Obiektywna odpowiedź (ORR) w OUN Czas trwania odpowiedzi (DOR) w OUN Odsetek pacjentów z progresją w OUN Zdarzenia niepożądane Poważne zdarzenia niepożądane</p>
<p>Akronim badania: ALUR Źródło finansowania: grant NIH 5R01CA164273 oraz Hoffmann La Roche</p>	<p>Badanie III fazy: Badanie randomizowane, kontrolowane, wieloosrodkowe, otwarte. Porównywane interwencje: Alektynib 600 mg dwa razy na dobę Docetaksel 75 mg/m² powierzchni ciała dożylnie co 3 tygodnie Pemetreksed 500 mg/m² powierzchni ciała dożylnie co 3 tygodnie Czas obserwacji: Do 24 miesięcy Hipoteza: Nie określono</p>	<p>Kryteria włączenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • histologicznie lub cytologicznie potwierdzone rozpoznanie zaawansowanego lub nawracającego NDRP (stadium IIIB) lub z przerzutami (stopień IV), ALK-dodatniego. Pozytywność ALK musi być określona za pomocą zatwierdzonego testu fluorescencyjnej hybrydyzacji in situ (FISH) lub testu immunohistochemicznego (IHC). • pacjent otrzymał dwie linie leczenia, które musiały obejmować jedną linię chemioterapii opartej na związkach platyny i jedną linię kryzotyningu. • wcześniejsze przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego lub przerzuty do opon mózgowo rdzeniowych objawów. • pacjenci z objawowymi przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego, w przypadku których nie można zastosować radioterapii, mogą uczestniczyć w badaniu. • mierzalna choroba wg RECIST (wersja 1.1) przed podaniem badanego leku. • stan sprawności Eastern Cooperative Oncology (ECOG) 0-2. <p>Kryteria wykluczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci z wcześniejszym nowotworem złośliwym w ciągu ostatnich 3 lat (poza leczonym podstawno-komórkowym rakiem skóry, wczesnym nowotworem przewodu pokarmowego [GI] po resekcji endoskopowej lub rakiem szyjki macicy in situ). • pacjenci, którzy otrzymali wcześniej dowolny inhibitor ALK inny niż kryzotyning. 	<p>Pierwszorzędowy Przeżycie wolne od progresji (PFS) Pozostałe Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) w OUN u pacjentów z przerzutami Odsetek pacjentów z kontrolą choroby Czas trwania odpowiedzi (DOR) Przeżycie całkowite (OS) Parametry farmakokinetyczne Jakość życia Zdarzenia niepożądane Poważne zdarzenia niepożądane</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> • jakiegokolwiek zaburzenie przewodności pokarmowej, które może wpływać na wchłanianie leków doustnych. <p>Liczba pacjentów N=107 (ITT) Chemioterapia: n=35 Alektynib 600 mg/d: n=72</p>	

3.5 Ocena jakości informacji

Oceny jakości danych wg skali opisowej Cochrane dla badań randomizowanych (badania ALUR i ALTA), skali NICE dla badań jednoramiennych (badania NP28761, NP28673) oraz kwestionariusza NOS dla badań bez randomizacji (badanie Study 101) dokonano dla wszystkich uwzględnionych w analizie badań prospektywnych.

Badanie ALTA oceniono jako niosące niskie ryzyko błędu systematycznego wg Cochrane, w przypadku badania ALUR ryzyko błędu systematycznego oceniono na nieznanie. Przyczyną obniżenia punktacji był brak informacji na temat ukrycia kodu randomizacji w badaniu ALUR. Badania NP28761 oraz NP28673 uzyskały po 6/8 punktów w skali NICE. Obniżenie punktacji było związane przede wszystkim z brakiem informacji na temat włączania pacjentów do badań kolejno, a także z brakiem jasno określonej hipotezy badawczej. Szczegółowe oceny badań we wszystkich trzech skalach przedstawiono w Aneksach 10, 11 i 12.

Opracowania wtórne Fan 2018 i Hou 2019 oceniono w skali AMSTAR. Oba opracowania oceniono jako umiarkowanej jakości ze względu na odjęcie punktów w niekrytycznych domenach, co oznacza, iż przegląd systematyczny nie ma krytycznych wad i może dostarczyć dokładnego podsumowania wyników dostępnych badań, które zostały uwzględnione w przeglądzie. Szczegółowe oceny poszczególnych domen zawarto w Aneksie 13.

3.6 Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Ogółem, przedstawiony zakres danych, poprzez zgodność populacji biorącej udział we włączonych badaniach z populacją określoną w kryteriach wnioskowanego programu lekowego, jak również we wskazaniu refundacyjnym, pozwala na uogólnienie wniosków płynących z analizy na rzeczywistą praktykę medyczną.

Oceniane w badaniach włączonych do niniejszej analizy punkty końcowe mają duże znaczenie kliniczne w kontekście leczenia choroby onkologicznej, jaką jest niedrobnokomórkowy rak płuc z rearanżacją genu ALK (zgodnie z wytycznymi EMA i FDA dotyczącymi oceny przeciwnowotworowych produktów leczniczych [EMA 2012, FDA 2007], a także z wytycznymi klinicznymi postępowania w NDRP ALK+, takich organizacji, jak NCCN, NCI, ASCO, czy ESMO [APD Alunbrig]). Punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej dotyczą ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, a także mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji co do wyboru lub finansowania danej terapii.

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu ALTA, głównym badaniu dla brygatynibu, na którym oparto analizę, jest odsetek obiektywnych odpowiedzi. Inne, oceniane we wszystkich włączonych badaniach punkty końcowe obejmują przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji choroby, wskaźnik kontroli choroby, odpowiedź całkowita, odpowiedź częściową, czas trwania odpowiedzi, czas do odpowiedzi - te punkty końcowe pozwalają na obiektywne stwierdzenie odpowiedzi, są istotne z punktu widzenia pacjenta oraz lekarza, a wybór takich punktów w opinii analityków jest zasadny i wynika z wytycznych oraz z APD.

Zgodnie z wytycznymi EMA [EMA 2012] dotyczącymi oceny przeciwnowotworowych produktów leczniczych, do akceptowalnych pierwszorzędownych punktów końcowych zaliczane są: odsetek wyleczeń, przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji choroby/przeżycie wolne od choroby (ang. *disease-free survival*, DFS). Zgodnie z załącznikiem do wspomnianych wytycznych EMA, dotyczącym konkretnych nowotworów, w badaniach wstępnych obiektywna odpowiedź na leczenie może być akceptowalnym punktem końcowym we wczesnej ocenie leku, pomimo że mała częstość odpowiedzi na leczenie może powodować niedoszacowanie rzeczywistych korzyści klinicznych wynikających ze stosowania danego leku.

W wytycznych EMA wskazano także, że niezależnie od wyboru pierwszorzędownego punktu końcowego (OS lub PFS), powinny być raportowane: odsetek odpowiedzi obiektywnych (ang. *objective response rate*, ORR; tj. odsetek chorych, u których obserwowano całkowitą lub częściową odpowiedź) i odsetek stabilizacji nowotworu (np. w 3 i 6 m-cu). Jako dodatkowe punkty końcowe w przypadku paliatywnego leczenia, przydatna jest ocena jakości życia zależnej od zdrowia lub samoocena wyników leczenia przez pacjenta. Zgodnie z wytycznymi FDA z 2007 r., dotyczącymi wyników końcowych w badaniach klinicznych dla leków stosowanych w nowotworach i terapiach biologicznych, do ważnych punktów końcowych w przypadku badań z jednym analizowanym ramieniem należą [FDA 2007]: odsetek odpowiedzi obiektywnych; odpowiedź całkowita i przeżycie wolne od progresji. Punkty końcowe oceniane w badaniach uwzględnionych w niniejszej analizie pokrywają się z efektami zdrowotnymi, które zostały uznane przez wyżej wymienione instytucje za istotne w przypadku chorób nowotworowych.

Podsumowując, spójność zarówno wewnętrzną, jak i zewnętrzną badań włączonych do niniejszej analizy można określić jako relatywnie wysoką. Mimo iż nie zidentyfikowano badań randomizowanych porównujących brygatynib z alektynibem, ani badań, które można byłoby wykorzystać na użytek tradycyjnego porównania pośredniego, badania włączone do niniejszej analizy cechuje zgodność z analizowaną populacją, podobieństwo założeń i konstrukcji, relatywna homogeniczność populacji wejściowych, a także spójność pod względem analizowanych punktów końcowych z zakresu skuteczności terapii i ich definicji oraz uzyskanych wyników. Brak badań randomizowanych z aktywnym komparatorem nie dziwi w obliczu faktu, iż brygatynib, a także alektynib to technologie nowe, które wciąż jeszcze poddawane są badaniom, a dodatkowo wskazanie zawężone do pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc z rearanżacją genu ALK i dodatkowo po uprzedniej nieskuteczności kryzotyribu obejmuje dość małą liczbę pacjentów. W przypadku analizowanego wskazania brak randomizacji czy zaślepienia badań nie powinny mieć dużego znaczenia w kontekście uzyskanych wyników.

4 Analiza wyników badań pierwotnych

Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące porównania skuteczności leczenia chemioterapią i brygatynibem. Szczegółowe dane na temat uwzględnionych i nieuwzględnionych w analizie punktów końcowych przedstawiono w Aneksie 8.

W analizie uwzględniono wyłącznie dane dla grupy przyjmującej brygatynib w dawce 90 mg przez 7 dni, a następnie 180 mg przez kolejne dni leczenia. Jest to podyktowane zapisami ChPL.

W zakresie skuteczności leczenia, dostępne są wyniki dla dwóch dat odcięcia. Publikacje główne dotyczą danych dla pierwszej analizy okresowej (ang. *interim analysis*), tj. uzyskanych 31.05.2016. Dostępne są również finalne wyniki, z dnia 29.09.2017, przedstawione w postaci plakatu konferencyjnego [Huber 2018], ale również dostępne w dokumencie CHMP [CHMP Alunbrig] i ChPL [ChPL Alunbrig]. Wyniki dla drugiego punktu czasowego przedstawiono w przypadku krzywych przeżycia (OS, PFS), a także w przypadku czasu trwania odpowiedzi (DOR). Statystyczna część analizy porównawczej została przeprowadzona tylko dla najaktualniejszych wyników. W przypadku zmiennych binarnych wartości dla obu punktów czasowych są takie same i z tego względu nie zostały wyodrębnione w ramach niniejszej analizy.

4.1 Naiwne porównanie wyników i po korekcie o różnice w charakterystyce populacji (MAIC)

A large rectangular area of the document is completely redacted with black bars, obscuring any text or data that might have been present in a table or figure.

Liczby pacjentów oraz mediany dla poszczególnych badań zostały odczytane z publikacji. Medianę OS i PFS dla najnowszego punktu odcięcia, tj. z września 2017 r., opublikowano w postaci doniesienia konferencyjnego Huber 2018, a także w ramach dokumentów CHMP i ChPL.

W powyższym raporcie, ze względu na brak danych dla komparatora dotyczących poszczególnych pacjentów (IPD, ang. *individual patient data*) opublikowane krzywe Kaplana-Meiera dla całkowitego przeżycia (OS, ang. *overall survival*) i przeżycia wolnego od progresji (PFS, ang. *progression-free survival*) odczytano za pomocą oprogramowania GetData Graph Digitiser, a następnie wykorzystano w algorytmie opracowanym przez Guyota i wsp. [Guyot 2012] przy użyciu oprogramowania statystycznego R. Wskutek tego procesu otrzymano zrekonstruowane wirtualne IPD dla każdego z badań dla komparatorów, które następnie

można było uwzględnić w kolejnych porównaniach pośrednich. Zrekonstruowane krzywe przedstawiono na rysunkach w rozdziałach dotyczących OS i PFS.

W ramach porównania skorygowanego o różnice w charakterystyce populacji, przeprowadzonego metodą MAIC, w analizach statystycznych uwzględniono czynniki prognostyczne dostępne w badaniu ALTA. Łącznie 20 potencjalnych czynników prognostycznych i modyfikatorów efektów leczenia oceniano pod kątem włączenia do analizy metodą MAIC. Wskutek analizy informacji dostarczonych przez klinicystów określono 6 czynników, z których 4 ostatecznie przejęto do analizy MAIC. Porównania skorygowano o różnice pod względem następujących cech: stan sprawności wg ECOG, przerzuty do mózgu, liczba wcześniejszych schematów terapii przeciwnowotworowych i najlepsza wcześniejsza odpowiedź na kryzotynib. W tabeli poniżej przedstawiono czynniki prognostyczne i badania, w których te czynniki były dostępne do analizy.

Tab. 8. Czynniki prognostyczne zastosowane w porównaniu metodą MAIC oraz dostępność danych w poszczególnych badaniach.

	NP28673	NP28761	ALUR
Wiek*	+	+	+
Płeć	+	+	+
ECOG PS*	+	+	-
Status palenia tytoniu	+	+	+
Przerzuty do mózgu	+	+	+
Wcześniejsza chemioterapia	+	+	-
Kryzotynib jako ostatnia wcześniejsza terapia	-	-	+
Najlepsza odpowiedź na wcześniejszy kryzotynib*	-	-	-
Liczba wcześniejszych terapii przeciwnowotworowych*	-	-	+
Liczba zmiennych uwzględnionych w analizie MAIC	8	6	6

4.1.1 Skuteczność leczenia

Skuteczność leczenia analizowano pod względem następujących punktów końcowych:

- przeżycie całkowite (OS, ang. *overall survival*) - zdefiniowane jako czas od podania pierwszej dawki badanej interwencji do zgonu z dowolnej przyczyny;
- przeżycie wolne od progresji (PFS, ang. *progression-free survival*) - definiowane jako czas od daty podania pierwszej dawki badanego leczenia do pierwszej dokumentacji obiektywnej progresji choroby lub do zgonu w trakcie trwania badania z powodu jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego, które zdarzenie nastąpi wcześniej;
- obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR, ang. *objective response rate*) - zdefiniowana jako liczba pacjentów z odpowiedzią całkowitą lub częściową według kryteriów RECIST v1.1, w stosunku do całej populacji pacjentów. Potwierdzone odpowiedzi to te, które utrzymywały się na powtarzanym obrazowaniu co najmniej 4 tygodnie po pierwotnej dokumentacji odpowiedzi;
- wskaźnik kontroli choroby (DCR, ang. *disease control rate*) - zdefiniowany jako liczba pacjentów z potwierdzoną odpowiedzią całkowitą (CR), potwierdzoną odpowiedzią częściową (PR) lub stabilną chorobą (SD) przez 6 tygodni lub dłużej po rozpoczęciu stosowania badanego leku,

- odpowiedź całkowita (CR, ang. *complete response*) - zdefiniowana zgodnie z kryteriami RECIST v1.1: dla zmian mierzalnych: ustąpienie wszystkich zmian mierzalnych i wymiar krótki wszystkich zajętych węzłów chłonnych <10 mm; dla zmian niemierzalnych: ustąpienie wszystkich zmian niemierzalnych; wymiar krótki wszystkich zajętych węzłów chłonnych <10 mm; normalizacja markerów nowotworowych, gdy w ocenie odpowiedzi uwzględnia się stężenia markerów nowotworowych;
- odpowiedź częściowa (PR, ang. *partial response*) - zdefiniowana zgodnie z kryteriami RECIST v1.1 jako zmniejszenie sumy najdłuższych wymiarów zmian docelowych o $\geq 30\%$ w stosunku do badania wstępnego; zmiana ta również musi zostać potwierdzona po 4 tygodniach;
- czas trwania odpowiedzi (DOR, ang. *duration of response*) - zdefiniowany jako czas od pierwszego potwierdzenia obiektywnej odpowiedzi guza (CR lub PR - w zależności od tego, co nastąpi wcześniej, aż do momentu pierwszej dokumentacji obiektywnej progresji choroby lub do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego, które zdarzenie wystąpi wcześniej; dane dla pacjentów, którzy nie spełnili tych kryteriów, zostały poddane cenzurowaniu w momencie ostatniej prawidłowej oceny odpowiedzi;
- czas do odpowiedzi (TTR, ang. *time to response*) - zdefiniowany jako czas do pierwszego potwierdzenia obiektywnej odpowiedzi guza (CR lub PR - w zależności od tego, co nastąpi wcześniej).

4.1.1.1 Przeżycie całkowite

Podsumowanie wyników z zakresu HR uzyskanych wskutek naiwnego porównania (bez korekty o różnice w charakterystyce populacji) i MAIC-HR, tj. HR skorygowanego o różnice w charakterystyce populacji metodą MAIC, z wykorzystaniem zarówno wyników z badania ALTA, jak i wyników z połączonych badań ALTA i Study 101, przedstawiono w Tab. 9.

Dla większości porównań odnotowano istotne statystycznie różnice na korzyść brygatynibu - wyjątek stanowi porównanie z alektynibem na podstawie danych z badania NP28673, w przypadku którego różnica pomiędzy porównywanymi technologiami nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej.

Wyniki istotne statystycznie zaznaczono poprzez pogrubienie.

Tab. 9. Przeżycie całkowite - brygatynib vs alektynib.

Punkt końcowy	Badania	Brygatynib		Alektynib		Naiwne HR (95% CI)	MAIC-HR (95% CI)
		N	mediana (95% CI) [mies.]	N	mediana (95% CI) [mies.]		
<i>Data odcięcia danych 29.09.2017</i>							
OS	ALTA vs ALUR	110	34,1 (27,7; n.o.)	72	12,6 (9,7; n.o.)	0,45 (0,23; 0,87)	0,36 (0,16; 0,77)
	ALTA/Study 101 vs ALUR	135	34,1 (27,7; n.o.)	72	12,6 (9,7; n.o.)	0,45 (0,24; 0,86)	0,46 (0,23; 0,92)
	ALTA vs NP28673	110	34,1 (27,7; n.o.)	138	29,2 (21,5; 44,4)	0,70 (0,46; 1,05)	0,70 (0,45; 1,09)
	ALTA/Study 101 vs NP28673	135	34,1 (27,7; n.o.)	138	29,2 (21,5; 44,4)	0,71 (0,49; 1,03)	0,71 (0,49; 1,04)

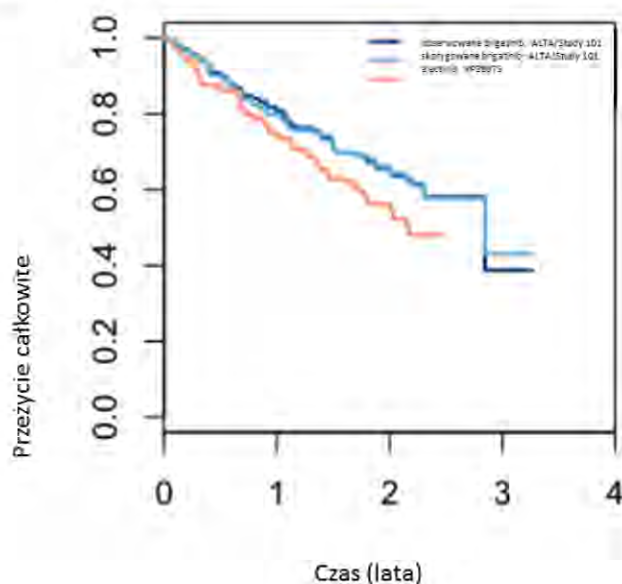
Punkt końcowy	Badania	Brygatynib		Alektynib		Naiwne HR (95% CI)	MAIC-HR (95% CI)
		N	mediana (95% CI) [mies.]	N	mediana (95% CI) [mies.]		
	ALTA vs NP28761	110	34,1 (27,7; n.o.)	87	27,9 (17,2; n.o.)*	0,59 (0,37; 0,95)	0,61 (0,38; 0,98)
	ALTA/Study 101 vs NP28761	135	34,1 (27,7; n.o.)	87	27,9 (17,2; n.o.)*	0,60 (0,38; 0,93)	0,63 (0,41; 0,98)

OS - przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); N - liczba wszystkich pacjentów uwzględniona podczas oceny danego punktu końcowego; IRC - (ang. *Independent Review Committee*) ocena Niezależnego Komitetu Oceniającego; INV - (ang. *Investigator*) ocena badacza; CI - przedział ufności (ang. *Confidence Interval*); HR - współczynnik ryzyka (ang. *Hazard Ratio*); naiwne - wynik bez korekty o różnice w charakterystyce populacji; MAIC - porównanie pośrednie z dopasowaniem (ang. *Matching Adjusted Indirect Comparison*); n.o. - nie osiągnięto; b.d. - brak danych.

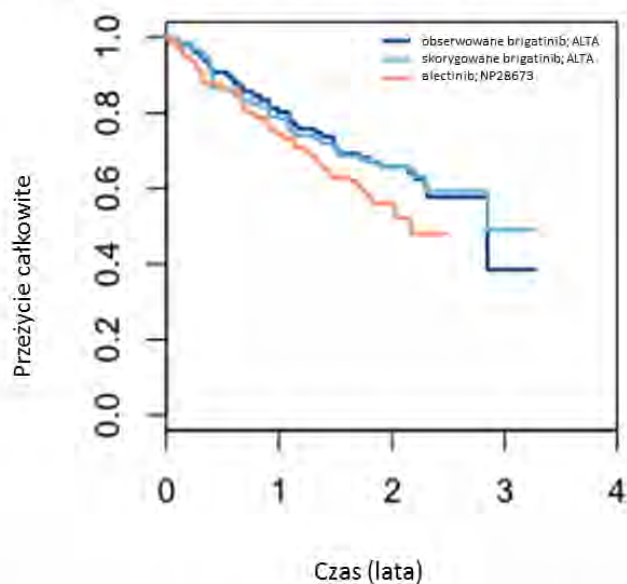
* wynik z clinicaltrials.gov.

Krzywe Kaplana-Meiera pokazujące odtworzone dane dotyczące alektynibu z badania NP28673 oraz dane nieskorygowane (obserwowane) i dane dopasowane przy użyciu metody MAIC (ze względu na populację) dla brygatynibu przedstawiono na Rys. 4. i Rys. 5.

Rys. 4. Odtworzone dane z badania NP28673 dotyczące alektynibu oraz dane nieskorygowane (obserwowane) i dane dopasowane metodą MAIC (ze względu na populację) dla brygatynibu z połączonych badań ALTA i Study 101 dla całkowitego przeżycia.

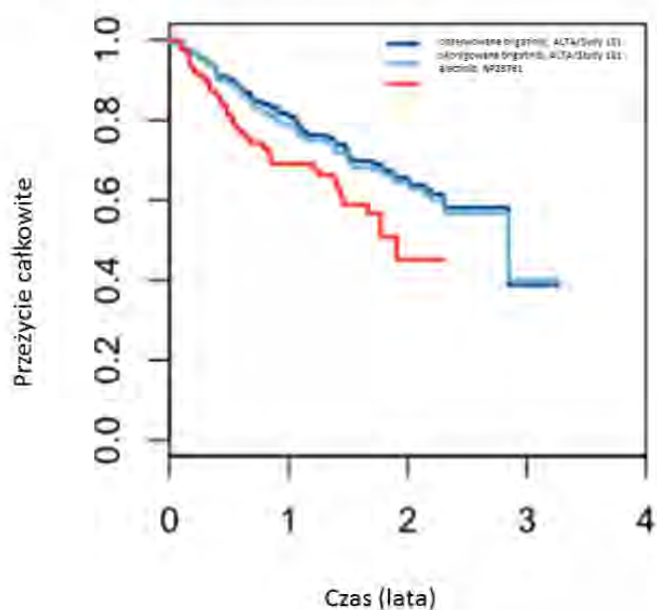


Rys. 5. Odtworzone dane z badania NP28673 dotyczące alektynibu oraz dane nieskorygowane (obserwowane) i dane dopasowane metodą MAIC (ze względu na populację) dla brygatynibu z badania ALTA dla całkowitego przeżycia.

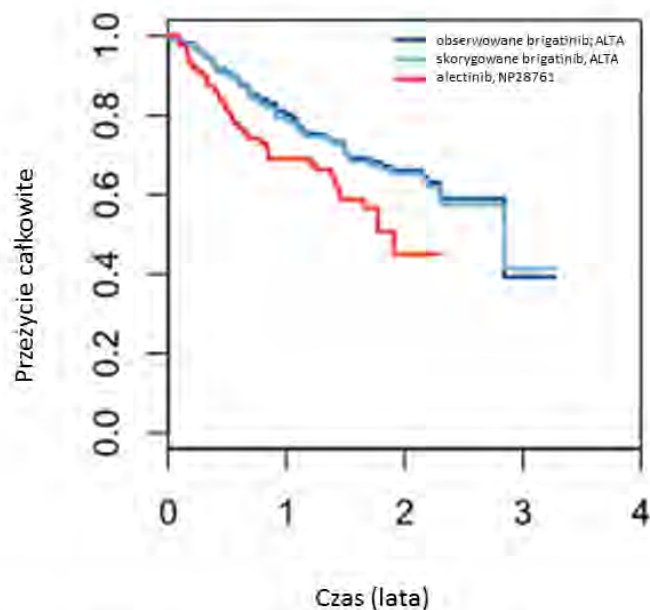


Krzywe Kaplana-Meiera pokazujące odtworzone dane dotyczące alektynibu z badania NP28761 oraz dane nieskorygowane (obserwowane) i dane dopasowane przy użyciu metody MAIC (ze względu na populację) dla brygatynibu przedstawiono na Rys. 6. i Rys. 7.

Rys. 6. Odtworzone dane z badania NP28761 dotyczące alektynibu oraz dane nieskorygowane (obserwowane) i dane dopasowane metodą MAIC (ze względu na populację) dla brygatynibu z połączonych badań ALTA i Study 101 dla całkowitego przeżycia.

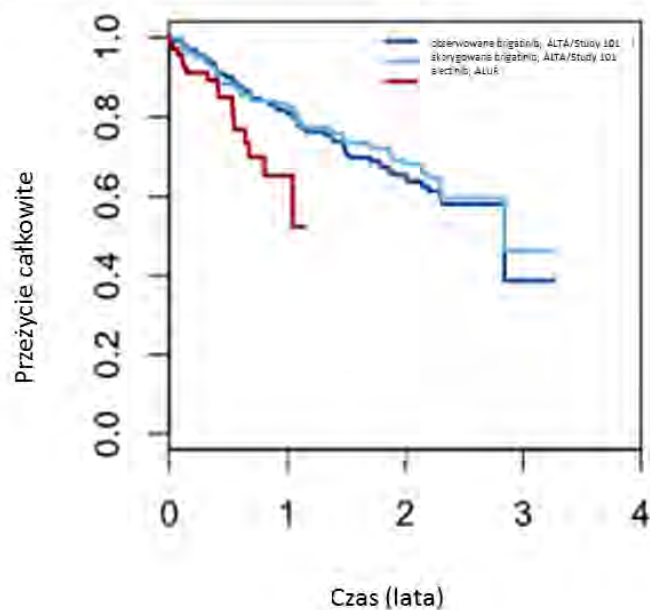


Rys. 7. Odtworzone dane z badania NP28761 dotyczące alektynibu oraz dane nieskorygowane (obserwowane) i dane dopasowane metodą MAIC (ze względu na populację) dla brygatynibu z badania ALTA dla całkowitego przeżycia.

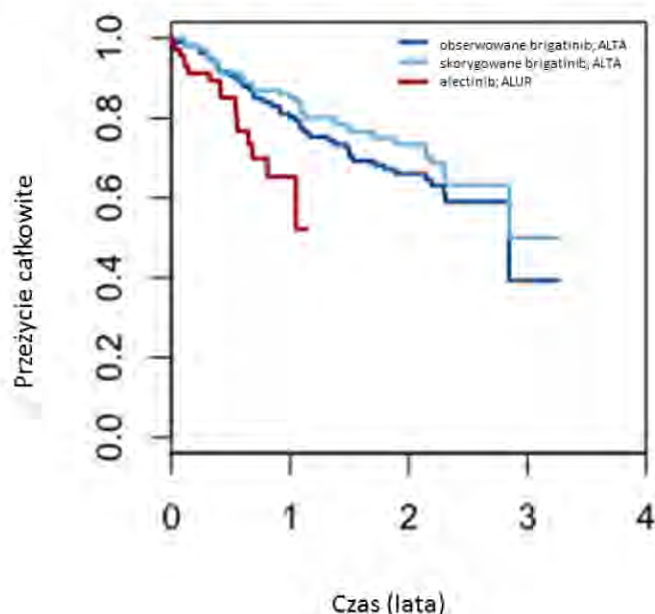


Krzywe Kaplana-Meiera obrazujące odtworzone dane dla alektynibu z badania ALUR oraz nieskorygowane (obserwowane) dane i dane dopasowane metodą MAIC (ze względu na populację) dla brygatynibu przedstawiono poniżej na Rys. 8. i Rys. 9.

Rys. 8. Odtworzone dane z badania ALUR dotyczące alektynibu oraz dane nieskorygowane (obserwowane) i dane dopasowane metodą MAIC (ze względu na populację) dla brygatynibu z połączonej badań ALTA i Study 101 dla całkowitego przeżycia.



Rys. 9. Odtworzone dane z badania ALUR dotyczące alektynibu oraz dane nieskorygowane (obserwowane) i dane dopasowane metodą MAIC (ze względu na populację) dla brygatynibu z badania ALTA dla całkowitego przeżycia.



4.1.1.2 Przeżycie wolne od progresji choroby

Podsumowanie wyników w zakresie HR uzyskanych z naiwnego porównania (tzn. bez korekty o różnice w charakterystyce populacji) i MAIC-HR, tj. HR skorygowanego o różnice w charakterystyce populacji metodą MAIC, przedstawiono w Tab. 10.

Dla wszystkich porównań, dla których dostępne były dane z zakresu ryzyka względnego (HR), odnotowano istotne statystycznie różnice na korzyść brygatynibu.

Wyniki istotne statystycznie zaznaczono poprzez pogrubienie.

Tab. 10. Przeżycie wolne od progresji - brygatynib vs alektynib.

Punkt końcowy	Badania	Brygatynib		Alektynib		Naiwne HR (95% CI)	MAIC-HR (95% CI)
		N	mediana (95% CI) [mies.]	N	mediana (95% CI) [mies.]		
<i>Data odcięcia danych 31.05.2016</i>							
PFS INV	ALTA vs ALUR	110	12,9 (11,1; n.o.)	72	9,6 (6,9; 12,2)	Analiza porównawcza została przeprowadzona tylko dla najbardziej aktualnych danych	
	ALTA vs NP28673	110	12,9 (11,1; n.o.)	138	8,9 (5,6; 12,8)		
	ALTA vs NP28761	110	12,9 (11,1; n.o.)	87	8,1 (6,2; 12,6)		
PFS IRC	ALTA vs ALUR	110	15,6 (11,0; n.o.)	72	7,1 (6,3; 10,8)		
	ALTA vs NP28673	110	15,6 (11,0; n.o.)	138	8,9 (5,6; 11,3)		
	ALTA vs NP28761	110	15,6 (11,0; n.o.)	87	8,2 (6,3; 12,6)*		
<i>Data odcięcia danych 29.09.2017</i>							
PFS INV	ALTA vs ALUR	110	15,6 (11,1; 21,0)	72	9,6 (6,9; 12,2)	0,54 (0,32; 0,91)	0,48 (0,27; 0,85)
	ALTA/Study 101 vs ALUR	135	15,6 (12,6; 21,1)	72	9,6 (6,9; 12,2)	0,54 (0,33; 0,89)	0,53 (0,31; 0,92)

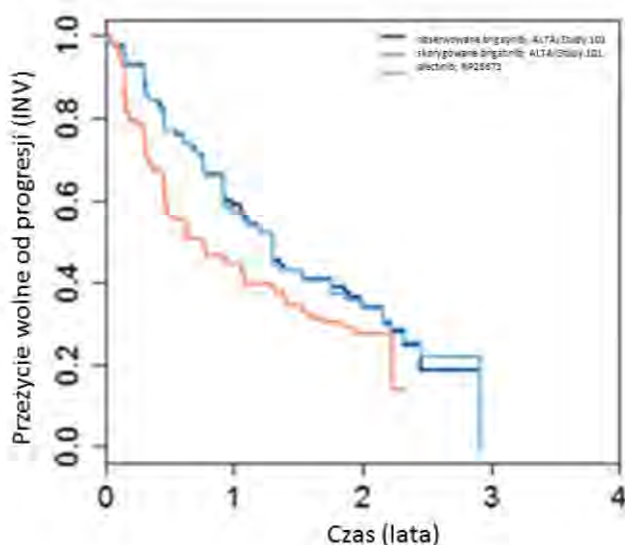
Punkt końcowy	Badania	Brygatynib		Alektynib		Naiwne HR (95% CI)	MAIC-HR (95% CI)
		N	mediana (95% CI) [mies.]	N	mediana (95% CI) [mies.]		
	ALTA vs NP28673	110	15,6 (11,1; 21,0)	138	9,1 (7,4; 11,2)*	0,68 (0,49; 0,95)	0,62 (0,43; 0,90)
	ALTA/Study 101 vs NP28673	135	15,6 (12,6; 21,1)	138	9,1 (7,4; 11,2)*	0,71 (0,52; 0,95)	0,72 (0,53; 0,98)
PFS IRC	ALTA vs NP28761	110	16,7 (11,6; 21,4)	87	8,2 (6,3; 12,6)*	0,59 (0,40; 0,86)	0,59 (0,40; 0,86)

PFS - przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *Progression-Free Survival*); N - liczba wszystkich pacjentów uwzględniona podczas oceny danego punktu końcowego; IRC - (ang. *Independent Review Committee*) ocena Niezależnego Komitetu Oceniającego; INV - (ang. *Investigator*) ocena badacza; CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); HR - współczynnik ryzyka; naiwne - wynik bez korekty o różnice w charakterystyce populacji; MAIC - porównanie pośrednie z dopasowaniem (ang. *Matching Adjusted Indirect Comparison*); n.o. - nie osiągnięto; b.d. - brak danych.

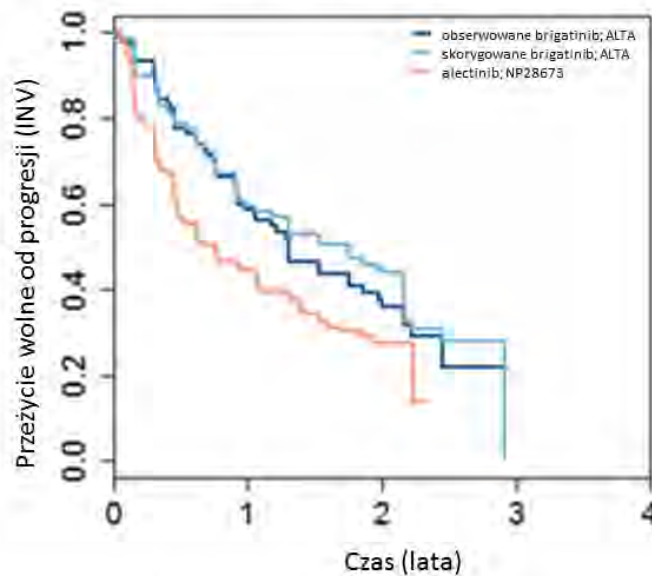
Krzywe Kaplana-Meiera pokazujące odtworzone dane dotyczące alektynibu z badania NP28673 oraz dane nieskorygowane (obserwowane) i dane dopasowane metodą MAIC (ze względu na populację) dla brygatynibu przedstawiono na Rys. 10. i Rys. 11.

PFS z badania ALTA oparto na ocenie badacza, aby dopasować definicję PFS z NP28673.

Rys. 10. Odtworzone dane z badania NP28673 dotyczące alektynibu oceniane przez badacza oraz dane nieskorygowane (obserwowane) i dane dopasowane metodą MAIC (ze względu na populację) dla brygatynibu z połączonych badań ALTA i Study 101 dla oceny czasu przeżycia bez progresji choroby.



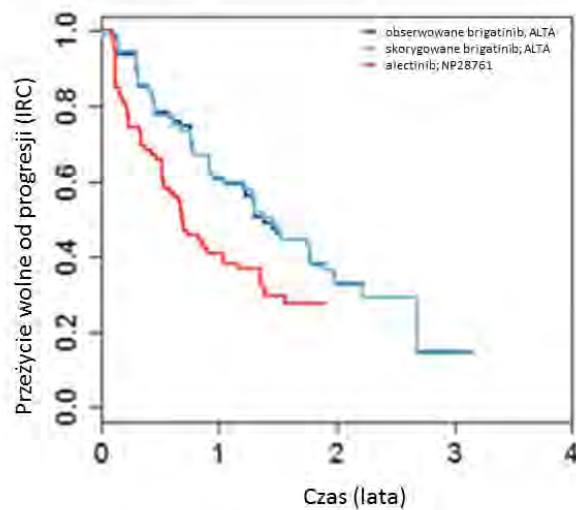
Rys. 11. Odtworzone dane z badania NP28673 dotyczące alektynibu oceniane przez badacza oraz dane nieskorygowane (obserwowane) i dane dopasowane metodą MAIC (ze względu na populację) dla brygatynibu z badania ALTA dla oceny czasu przeżycia bez progresji choroby.



Krzywe Kaplana-Meiera pokazujące zrekonstruowane dane dotyczące alektynibu z badania NP28761 oraz dane nieskorygowane (obserwowane) i dane dopasowane metodą MAIC (ze względu na populację) dla brygatynibu przedstawiono na Rys. 12.

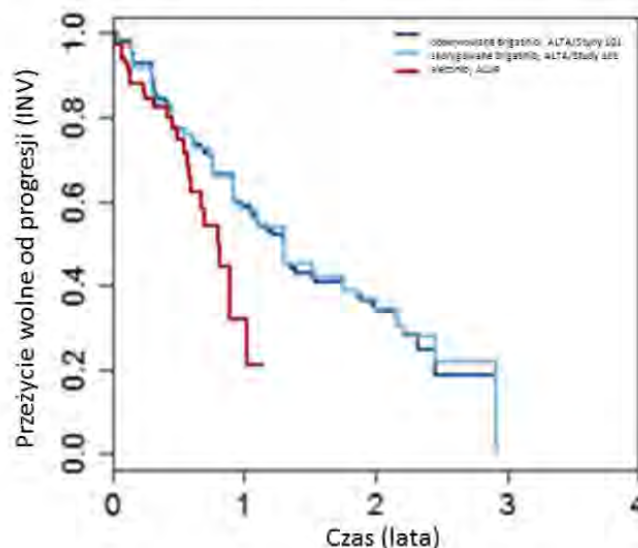
PFS z ALTA oparto na ocenie IRC, aby dopasować definicję PFS z NP28761. Nie można było przeprowadzić analizy połączonych danych z badań ALTA i Study 101 dla PFS ze względu na brak danych dotyczących PFS ocenianych przez Niezależny Komitet Oceniający w badaniu Study 101.

Rys. 12. Odtworzone dane z badania NP28761 dotyczące alektynibu oraz nieskorygowane (obserwowane) i dopasowane metodą MAIC (ze względu na populację) dane z badania ALTA dotyczące brygatynibu dla oceny czasu przeżycia bez progresji choroby.

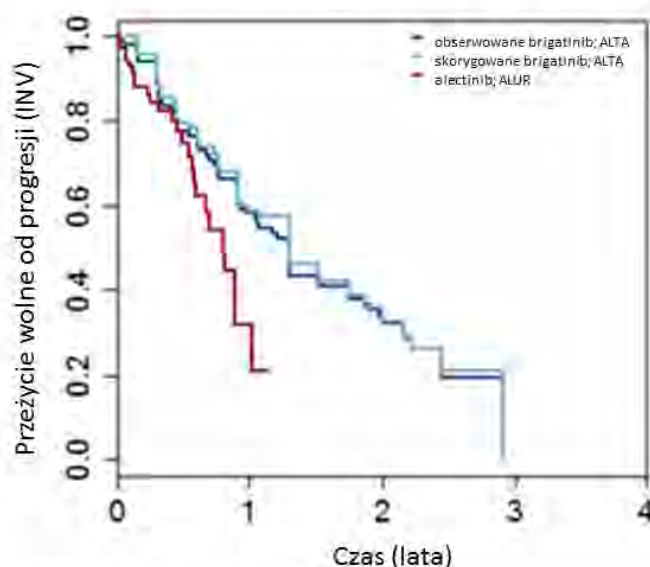


Krzywe Kaplana-Meiera obrazujące odtworzone dane dotyczące alektynibu z badania ALUR i nieskorygowane (obserwowane) dane oraz dane dopasowane metodą MAIC (ze względu na populację) dla brygatynibu przedstawiono poniżej na Rys. 13. i Rys. 14. PFS z badania ALTA oparto na ocenie badacza, aby dopasować się do definicji PFS z badania ALUR.

Rys. 13. Odtworzone dane z badania ALUR dotyczące alektynibu oceniane przez badacza oraz dane nieskorygowane (obserwowane) i dane dopasowane metodą MAIC (ze względu na populację) z połączonych badań ALTA i Study 101 dla brygatynibu dla oceny czasu przeżycia bez progresji choroby.



Rys. 14. Odtworzone dane z badania ALUR dotyczące alektynibu oceniane przez badacza oraz dane nieskorygowane (obserwowane) i dane dopasowane metodą MAIC (ze względu na populację) z badania ALTA dotyczące brygatynibu dla oceny czasu przeżycia bez progresji choroby.



4.1.1.3Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi

W przypadku badania ALTA, obiektywna odpowiedź na leczenie oceniana przez badacza (INV, ang. *investigator*) w czasie od podania pierwszej dawki badanego leku do pierwszej udokumentowanej całkowitej lub częściowej odpowiedzi (CR, ang. *complete response* lub PR, ang. *partial response*), była pierwszorzędnym punktem końcowym. W momencie odcięcia danych obiektywną odpowiedź na leczenie, ocenianą zarówno przez badacza, jak i Niezależny Komitet Oceniający, uzyskało 56,4% pacjentów w tym badaniu.

W zakresie odsetka pacjentów osiągających obiektywną odpowiedź ocenianą przez badacza (INV), odnotowano istotną statystycznie różnicę na niekorzyść grupy pacjentów stosujących alektynib w odniesieniu do brygatynibu w przypadku porównania danych z badania ALTA z badaniem ALUR oraz ze wszystkimi trzema badaniami dla alektynibu (ALUR, NP28673, NP28761), zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). W przypadku pozostałych porównań wyniki pomiędzy technologiami były porównywalne, jakkolwiek w przypadku porównania częstości występowania ORR w ocenie Niezależnego Komitetu Oceniającego w badaniach ALTA i NP28761, uzyskano istotny statystycznie wynik na korzyść brygatynibu w zakresie ilorazu szans oszacowanego metodą MAIC.

Wyniki przedstawiono w Tab. 11.

Wyniki istotne statystycznie zaznaczono poprzez pogrubienie.

Tab. 11. Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi - brygatynib vs alektynib.

Punkt końcowy	Badania	Brygatynib n/N (%)	Alektynib n/N (%)	OR		RD		NNTB (95%CI)	MAIC-OR (95%CI)
				OR (95%CI)	Wartość p	RD (95%CI)	Wartość p		
ORR INV	ALTA vs ALUR	62/110 (56,4%)	27/72 (37,5%)	2,15 (1,17; 3,95)	0,0134	18,86 (4,34; 33,39)	0,0109	5,30 (3,00; 23,04)	1,88 (0,98; 3,66)
	ALTA vs NP28673	62/110 (56,4%)	66/138 (47,8%)	1,41 (0,85; 2,33)	0,1819	8,54 (-3,93; 21,00)	0,1794	-	b.d.
	ALTA vs NP28761	62/110 (56,4%)	40/87 (46,0%)	1,52 (0,86; 2,67)	0,1482	10,39 (-3,60; 24,37)	0,1455	-	b.d.
	ALTA vs ALUR/NP28673/NP28761	62/110 (56,4%)	133/297 (44,8%)	1,59 (1,02; 2,48)	0,0385	11,58 (0,73; 22,44)	0,0365	8,63 (4,46; 137,88)	b.d.
ORR IRC	ALTA vs NP28673	62/110 (56,4%)	61/122 (50,0%)	1,29 (0,77; 2,17)	0,3325	6,36 (-6,47; 19,19)	0,3310	-	1,72 (0,99; 3,02)
	ALTA vs NP28761	62/110 (56,4%)	33/69 (47,8%)	1,41 (0,77; 2,58)	0,2660	8,54 (-6,46; 23,53)	0,2644	-	1,98 (1,12; 3,54)
	ALTA vs NP28673/NP28761	62/110 (56,4%)	94/191 (49,2%)	1,33 (0,83; 2,14)	0,2324	7,15 (-4,52; 18,82)	0,2298	-	b.d.
ORR w OUN IRC (Pacjenci z mierzalnymi przerzutami do mózgu na początku badania)	ALTA vs ALUR	12/18 (66,7%)	13/24 (54,2%)	1,69 (0,48; 6,01)	0,4157	12,50 (-17,02; 42,02)	0,4066	-	b.d.
	ALTA vs NP28673	12/18 (66,7%)	20/35 (57,1%)	1,50 (0,46; 4,92)	0,5031	9,52 (-17,74; 36,78)	0,4935	-	b.d.
	ALTA vs NP28761	12/18 (66,7%)	12/16 (75,0%)	0,67 (0,15; 2,98)	0,5955	-8,33 (-38,74; 22,07)	0,5911	-	b.d.
	ALTA vs ALUR/NP28673/NP28761	12/18 (66,7%)	45/75 (60,0%)	1,33 (0,45; 3,94)	0,6028	6,67 (-17,77; 31,10)	0,5929	-	b.d.
ORR w OUN IRC (Pacjenci z dowolnymi przerzutami do mózgu na początku badania)	ALTA vs ALUR	22/74 (29,7%)	18/50 (36,0%)	0,75 (0,35; 1,61)	0,4643	-6,27 (-23,17; 10,63)	0,4670	-	b.d.
	ALTA vs NP28673	22/74 (29,7%)	36/84 (42,9%)	0,56 (0,29; 1,09)	0,0890	-13,13 (-27,98; 1,72)	0,0831	-	b.d.
	ALTA vs ALUR/NP28673	22/74 (29,7%)	54/134 (40,3%)	0,63 (0,34; 1,15)	0,1310	-10,57 (-23,89; 2,75)	0,1199	-	b.d.

n - liczba zdarzeń danego typu występujących w danej grupie pacjentów; N - liczba wszystkich pacjentów w danej grupie; OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); ORR - obiektywny wskaźnik odpowiedzi (ang. *Objective Response Rate*); IRC - (ang. *Independent Review Committee*) ocena Niezależnego Komitetu Oceniającego; INV - (ang. *Investigator*) ocena badacza; CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby otrzymać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *number needed to treat for an additional beneficial endpoint*).

4.1.1.4 Wskaźnik kontroli choroby

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 12.

Tab. 12. Wskaźnik kontroli choroby - brygatynib vs alektynib.

Punkt końcowy	Badania	Brygatynib n/N (%)	Alektynib n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
				OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
DCR INV	ALTA vs ALUR	95/110 (86,4%)	58/72 (80,6%)	1,53 (0,69; 3,40)	0,2973	5,81 (-5,36; 16,98)	0,3080	-
DCR IRC	ALTA vs NP28673	92/110 (83,6%)	96/122 (78,7%)	1,38 (0,71; 2,69)	0,3383	4,95 (-5,08; 14,98)	0,3336	-
DCR IRC (Pacjenci z mierzalnymi przerzutami do mózgu na początku badania)	ALTA vs ALUR	15/18 (83,3%)	19/24 (79,2%)	1,32 (0,27; 6,41)	0,7341	4,17 (-19,51; 27,84)	0,7301	-
	ALTA vs NP28761	15/18 (83,3%)	16/16 (100,0%)	0,13 (0,01; 2,81)	0,1958	-16,67 (-35,86; 2,53)	0,0887	-
	ALTA vs ALUR/NP28761	15/18 (83,3%)	35/40 (87,5%)	0,71 (0,15; 3,38)	0,6713	-4,17 (-24,20; 15,87)	0,6836	-
DCR IRC (Pacjenci z dowolnymi przerzutami do mózgu na początku badania)	ALTA vs ALUR	63/74 (85,1%)	40/50 (80,0%)	1,43 (0,56; 3,68)	0,4559	5,14 (-8,60; 18,87)	0,4637	-
	ALTA vs NP28673	63/74 (85,1%)	70*/84 (83,3%)	1,15 (0,48; 2,71)	0,7569	1,80 (-9,57; 13,17)	0,7560	-
	ALTA vs NP28761	63/74 (85,1%)	46/52 (88,5%)	0,75 (0,26; 2,17)	0,5914	-3,33 (-15,21; 8,55)	0,5831	-
	ALTA vs ALUR/NP28673/ NP28761	63/74 (85,1%)	156/186 (83,9%)	1,10 (0,52; 2,33)	0,8008	1,26 (-8,41; 10,94)	0,7979	-

n - liczba zdarzeń danego typu występujących w danej grupie pacjentów; N - liczba wszystkich pacjentów w danej grupie; OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); DCR - wskaźnik kontroli choroby (ang. *Disease Control Rate*); IRC - (ang. *Independent Review Committee*) ocena Niezależnego Komitetu Oceniającego; INV - (ang. *Investigator*) ocena badacza; CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby otrzymać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *number needed to treat for an additional beneficial endpoint*).

* wyliczone z wartości procentowej.

4.1.1.5 Odpowiedź całkowita

W zakresie odsetka pacjentów osiągających odpowiedź całkowitą oraz odpowiedź całkowitą w OUN, w przypadku większości porównań, odnotowano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami. Jedynie w przypadku oceny odpowiedzi w OUN w subpopulacji pacjentów z jakimikolwiek przerzutami na początku badania przy porównaniu badania ALTA z badaniem NP28673 uzyskano wynik na niekorzyść grupy pacjentów stosujących brygatynib w odniesieniu do alektynibu.

Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 13.

Wyniki istotne statystycznie zaznaczono przy użyciu pogrubienia.

Tab. 13. Odpowiedź całkowita - brygatynib vs alektynib.

Punkt końcowy	Badania	Brygatynib n/N (%)	Alektynib n/N (%)	OR		RD		NNTB (95%CI)
				OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
CR INV	ALTA vs ALUR	4/110 (0,4%)	0/72 (0,0%)	0,06 (0,00; 1,16)	<0,000 1	0,04 (0,00; 0,08)	<0,000 1	-
CR IRC	ALTA vs NP28673	5/110 (4,5%)	0/122 (0,0%)	12,77 (0,70; 233,71)	0,0859	4,55 (0,35; 8,74)	0,0335	22,00 (11,45; 282,02)
	ALTA vs ALUR	0/18 (0,0%)	1/24 (4,2%)	0,42 (0,02; 11,01)	0,6052	-4,17 (-15,93; 7,60)	0,4877	-

Punkt końcowy	Badania	Brygaty nib n/N (%)	Alektynib n/N (%)	OR		RD		NNTB (95%CI)
				OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
CR w OUN IRC (Pacjenci z mierzalnymi przerzutami do mózgu na początku badania)	ALTA vs NP28673	0/18 (0,0%)	7/35 (20,0%)	0,10 (0,01; 1,91)	0,1268	-20,00 (-35,09; -4,91)	0,0094	5,00 (2,85; 20,38)
	ALTA vs NP28761	0/18 (0,0%)	4/16 (25,0%)	0,08 (0,00; 1,52)	0,0916	-25,00 (-47,17; -2,83)	0,0271	4,00 (2,12; 35,37)
	ALTA vs ALUR/NP28673/NP28761	0/18 (0,0%)	12/75 (16,0%)	0,14 (0,01; 2,43)	0,1757	-16,00 (-27,01; -4,99)	0,0044	6,25 (3,70; 20,05)
CR w OUN IRC (Pacjenci z dowolnymi przerzutami do mózgu na początku badania)	ALTA vs ALUR	10/74 (13,5%)	6/50 (12,0%)	1,15 (0,39; 3,38)	0,8053	1,51 (-10,39; 13,42)	0,8033	-
	ALTA vs NP28673	10/74 (13,5%)	23/84 (27,4%)	0,41 (0,18; 0,94)	0,0355	-13,87 (-26,18; -1,55)	0,0273	7,21 (3,82; 64,33)
	ALTA vs NP28761	10/74 (13,5%)	13/52 (25,0%)	0,47 (0,19; 1,17)	0,1048	-11,49 (-25,60; 2,63)	0,1107	-
	ALTA vs ALUR/NP28673/NP28761	10/74 (13,5%)	42/186 (22,6%)	0,54 (0,25; 1,13)	0,1028	-9,07 (-18,90; 0,77)	0,0708	-

n - liczba zdarzeń danego typu występujących w danej grupie pacjentów; N - liczba wszystkich pacjentów w danej grupie; OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); CR - odpowiedź całkowita (ang. *complete response*); IRC - (ang. *Independent Review Committee*) ocena Niezależnego Komitetu Oceniającego; INV - (ang. *Investigator*) ocena badacza; NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby otrzymać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *number needed to treat for an additional beneficial endpoint*).

4.1.1.6 Odpowiedź częściowa

W przypadku większości porównań nie odnotowano różnic istotnych statystycznie, z wyjątkiem odpowiedzi częściowej w OUN w subpopulacji pacjentów z mierzalnymi przerzutami do mózgu na początku badania, w przypadku porównania badań ALTA i NP28673, dla którego uzyskano wynik istotny statystycznie na korzyść brygatyribu, wyrażony zarówno w postaci ilorazu szans (OR), jak i różnicy ryzyka (RD).

Wyniki zostały zaprezentowane w Tab. 14.

Wyniki istotne statystycznie zaznaczono przy użyciu pogrubienia.

Tab. 14. Odpowiedź częściowa - brygatyrib vs alektynib.

Punkt końcowy	Badania	Brygaty nib n/N (%)	Alektynib n/N (%)	OR		RD		NNTB (95%CI)
				OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
PR INV	ALTA vs ALUR	55/110 (5,0%)	27/72 (3,8%)	0,02 (0,01; 0,03)	<0,0001	0,13 (-0,02; 0,27)	<0,0001	-
PR IRC	ALTA vs NP28673	53/110 (48,2%)	61/122 (50,0%)	0,93 (0,56; 1,56)	0,7821	-1,82 (-14,70; 11,06)	0,7820	-
	ALTA vs NP28761	53/110 (48,2%)	33/69 (47,8%)	1,01 (0,56; 1,85)	0,9630	0,36 (-14,68; 15,39)	0,9630	-
	ALTA vs NP28673/NP28761	53/110 (48,2%)	94/191 (49,2%)	0,96 (0,60; 1,53)	0,8629	-1,03 (-12,76; 10,69)	0,8629	-
	ALTA vs ALUR	12/18 (66,7%)	12/24 (50,0%)	2,00 (0,56; 7,09)	0,2829	16,67 (-12,90; 46,24)	0,2693	-
	ALTA vs NP28673	12/18 (66,7%)	13/35 (37,1%)	3,38 (1,02; 11,19)	0,0457	29,52 (2,50; 56,55)	0,0323	3,39 (1,77; 40,07)

Punkt końcowy	Badania	Brygatynib n/N (%)	Alektynib n/N (%)	OR		RD		NNTB (95%CI)
				OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
PR w OUN IRC (Pacjenci z mierzalnymi przerzutami do mózgu na początku badania)	ALTA vs NP28761	12/18 (66,7%)	8/16 (50,0%)	2,00 (0,50; 8,00)	0,3270	16,67 (-16,11; 49,45)	0,3190	-
	ALTA vs ALUR/NP28673/NP28761	12/18 (66,7%)	33/75 (44,0%)	2,55 (0,86; 7,50)	0,0902	22,67 (-1,84; 47,17)	0,0698	-
PR w OUN IRC (Pacjenci z dowolnymi przerzutami do mózgu na początku badania)	ALTA vs ALUR	12/74 (16,2%)	12/50 (24,0%)	0,61 (0,25; 1,50)	0,2844	-7,78 (-22,30; 6,73)	0,2932	-
	ALTA vs NP28673	12/74 (16,2%)	13/84 (15,5%)	1,06 (0,45; 2,49)	0,8988	0,74 (-10,68; 12,16)	0,8989	-
	ALTA vs ALUR/NP28673	12/74 (16,2%)	25/134 (18,7%)	0,84 (0,40; 1,80)	0,6597	-2,44 (-13,12; 8,24)	0,6542	-

n - liczba zdarzeń danego typu występujących w danej grupie pacjentów; N - liczba wszystkich pacjentów w danej grupie; OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); PR - odpowiedź częściowa (ang. *partial response*); IRC - (ang. *Independent Review Committee*) ocena Niezależnego Komitetu Oceniającego; INV - (ang. *Investigator*) ocena badacza; CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby otrzymać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *number needed to treat for an additional beneficial endpoint*).

4.1.1.7 Czas trwania odpowiedzi

Ze względu na sposób przedstawienia danych, niemożliwe było przeprowadzenie statystycznej analizy porównawczej.

Szczegółowe dane przedstawiono w

Tab. 15.

Tab. 15. Czas trwania odpowiedzi - brygatynib vs alektynib.

Punkt końcowy	Badania	Brygatynib		Alektynib	
		N	mediana (95% CI) [mies.]	N	mediana (95% CI) [mies.]
Data odcięcia danych 31.05.2016					
DOR INV	ALTA vs ALUR	59	11,1 (9,2; 13,8)	72	9,3 (6,9; n.o.)
	ALTA vs NP28673	59	11,1 (9,2; 13,8)	66	7,8 (7,4; 9,2)*
	ALTA vs NP28761	59	11,1 (9,2; 13,8)	46	13,3 (8,8; 18,2)*
DOR IRC	ALTA vs ALUR	110	13,8 (9,3; n.o.)	26	9,7 (5,6; n.o.)*
	ALTA vs NP28673	110	13,8 (9,3; n.o.)	61	11,2 (9,6; n.o.)
	ALTA vs NP28761	110	13,8 (9,3; n.o.)	69	13,5 (6,7; n.e.)
DOR w OUN IRC (Pacjenci z dowolnymi przerzutami do mózgu na początku badania)	ALTA vs ALUR	14	n.r. (5,6; n.o.)	50	n.r. (3,6; n.o.)
	ALTA vs NP28673	14	n.r. (5,6; n.o.)	84	10,3 (7,6; 11,2)
	ALTA vs NP28761	14	n.r. (5,6; n.o.)	52	11,1 (10,8; n.e.)
Data odcięcia danych 29.09.2017					
DOR INV	ALTA vs ALUR	110	13,8 (10,2; 19,3)	72	9,7 (6,9; n.o.)
	ALTA vs NP28673	110	13,8 (10,2; 19,3)	66	7,8 (7,4; 9,2)*
	ALTA vs NP28761	110	13,8 (10,2; 19,3)	46	13,3 (8,8; 18,2)*
DOR IRC	ALTA vs ALUR	110	15,7 (12,8; 21,8)	26	9,7 (5,6; n.o.)*
	ALTA vs NP28673	110	15,7 (12,8; 21,8)	61	11,2 (9,6; n.o.)

Punkt końcowy	Badania	Brygatynib		Alektynib	
		N	mediana (95% CI) [mies.]	N	mediana (95% CI) [mies.]
	ALTA vs NP28761	110	15,7 (12,8; 21,8)	69	13,5 (6,7; n.e.)
DOR w OUN IRC (Pacjenci z dowolnymi przerzutami do mózgu na początku badania)	ALTA vs ALUR	18	16,6 (3,7; n.o.)	50	n.r. (3,6; n.o.)
	ALTA vs NP28673	18	16,6 (3,7; n.o.)	84	10,3 (7,6; 11,2)
	ALTA vs NP28761	18	16,6 (3,7; n.o.)	52	11,1 (10,8; n.e.)

N - liczba wszystkich pacjentów w danej grupie; DOR - czas trwania odpowiedzi (ang. *Duration of Response*); IRC - (ang. *Independent Review Committee*) ocena Niezależnego Komitetu Oceniającego; INV - (ang. *Investigator*) ocena badacza; CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); n.o. - nie osiągnięto; n.e. - niemożliwe do obliczenia (ang. *not evaluable*).

* wynik z clinicaltrials.gov.

4.1.1.8 Czas do odpowiedzi

Ze względu na sposób prezentacji danych nie było możliwe przeprowadzenie analizy statystycznej, jednak zestawienie median z badań ALTA i ALUR wskazuje na znacznie krótszy czas do odpowiedzi w przypadku brygatynibu.

Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 16.

Tab. 16. Czas do odpowiedzi - brygatynib vs alektynib.

Punkt końcowy	Badania	Brygatynib		Alektynib	
		N	mediana (95% CI) [mies.]	N	mediana (95% CI) [mies.]
TTR INV	ALTA vs ALUR	59	1,9 (1,0; 11,0)	72	9,3 (6,9; n.r.)

N - liczba wszystkich pacjentów w danej grupie; TTR - czas do odpowiedzi (ang. *time to response*); INV - (ang. *Investigator*) ocena badacza; CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*).

4.1.2 Profil bezpieczeństwa

Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące porównania profilu bezpieczeństwa leczenia brygatynibem i chemioterapią (pemetreksed lub docetaksel), a także cerytynibem i alektynibem, które potencjalnie mogą zostać objęte refundacją w analizowanym wskazaniu.

Ocena bezpieczeństwa leczenia brygatynibem w badaniu ALTA objęta następujące punkty końcowe:

- zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*);
- zdarzenia niepożądane ≥ 3 . stopnia.

Dla badań dla komparatorów, tj. ALUR, NP28673 oraz NP28761 przedstawiono wyłącznie te punkty końcowe, które zostały wyszczególnione w badaniu ALTA.

Dodatkowo, po stronie interwencji przedstawiono najnowsze dane, z datą odcięcia 29.09.2017, pochodzące z dokumentu CHMP. [CHMP Alunbrig]

Odstąpiono od przedstawienia danych z zakresu bezpieczeństwa pochodzących z badania Study 101 ze względu na brak wyszczególnienia takich danych dla wnioskowanej populacji, tj. pacjentów po niepowodzeniu leczenia kryzotynibem, stosujących brygatynib w dawce 180 mg raz na dobę z 7-dniowym wprowadzeniem w dawce 90 mg raz na dobę.

Pomiędzy badaniami włączonymi do niniejszej analizy, istniały różnice w rodzaju raportowanych zdarzeń niepożądanych, w przypadku:

- badania ALTA, raportowano zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *treatment emergent adverse events*, TEAE) dla wszystkich stopni nasilenia oraz zdarzenia niepożądane ≥ 3 . stopnia nasilenia, które wystąpiły u co najmniej 10% pacjentów z grupy;
- badania ALUR, raportowano zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *treatment emergent adverse events*, TEAE), które wystąpiły u co najmniej 10% pacjentów z grupy; dodatkowo w przypadku badania ALUR, część wyników pochodzi clinicaltrials.gov i jest sumą poważnych zdarzeń niepożądanych i innych niekorzystnych zdarzeń; próg powyżej którego zgłaszane były inne niepożądane zdarzenia wynosi 5%;
- badania NP28761, raportowano zdarzenia niepożądane niezależnie od przyczyny z podziałem na poszczególne stopnie nasilenia; w przypadku zdarzeń niepożądanych 1-2. stopnia raportowano te, które wystąpiły u $\geq 10\%$ pacjentów, natomiast w przypadku stopni 3., 4. oraz 5., raportowano wszystkie zdarzenia niepożądane;
- badania NP28673, raportowano zdarzenia niepożądane niezależnie od przyczyny, które wystąpiły u co najmniej 10% pacjentów, oraz zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, które wystąpiły u co najmniej 5% pacjentów; zdarzenia niepożądane raportowano z podziałem na poszczególne stopnie natężenia.

Pacjenci z poszczególnych badań uwzględnionych w ramach niniejszej analizy stosowali badane substancje czynne przez różny czas, w przypadku:

- badania ALTA, mediana czasu leczenia wyniosła 7,8 miesiąca,
- badania ALUR, średni czas leczenia wynosił 6,0 tygodni,
- badania NP28761 mediana czasu leczenia wyniosła 20,7 tygodnia,
- badania NP28673 mediana czasu leczenia wyniosła 27,1 tygodnia.

Ze względu na zbyt dużą heterogeniczność włączonych badań w zakresie analizy bezpieczeństwa odstąpiono od przedstawiania statystyk. Częstość występowania poszczególnych analizowanych zdarzeń niepożądanych dla ocenianych interwencji przedstawiono w formie tabelarycznej.

Do analizy włączono badania:

- dla brygatynibu:
 - ALTA;
- dla alektynibu:
 - ALUR;
 - NP28673;
 - NP28761.

Po stronie komparatora przedstawiono oddzielne wyniki dla każdego z badań, a także sumę z obu włączonych badań, która stanowi obliczenia własne analityków. W badaniu Study 101 dotyczącym brygatynibu nie zidentyfikowano danych z zakresu bezpieczeństwa dla analizowanej populacji.

4.1.2.1 Zdarzenia niepożądane

W badaniu ALTA dotyczącym brygatynibu najczęstsze zdarzenia niepożądane pojawiające się podczas leczenia o dowolnym stopniu natężenia obejmowały nudności (40%), biegunkę (38%), kaszel (34%) oraz zwiększony poziom fosfokinazy kreatynowej we krwi (30%). W przypadku badań dla komparatora, tj. alektynibu, w badaniu ALUR najczęściej odnotowanymi zdarzeniami były: zaparcia (19%), duszność (9%) i zmniejszenie apetytu (7%), w badaniu NP28673 najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami były zmęczenie (26%), ból głowy (16%) i zaparcia (15%), natomiast w badaniu NP28761 – zaparcia (36%), zmęczenie (33%) oraz podwyższony poziom fosfokinazy kreatynowej we krwi.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 17.

Tab. 17. Zdarzenia niepożądane - brygatynib vs alektynib.

Punkt końcowy	Brygatynib						Alektynib											
	ALTA			ALTA data odcięcia: 29.09.2017			ALUR			NP28673			NP28761			ALUR + NP28673 + NP28761		
	N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%
Nudności	110	44	40	110	55	50	70	1	1	138	16	12	87	19	22	295	36	12
Biegunka	110	42	38	110	50	46	70	2	3	138	14	10	87	18	21	295	34	12
Wymioty	110	25	23	110	38	35	70	2*	3	138	15	11	87	10	12	295	27	9
Zaparcie	110	17	15	110	25	23	70	13	19	138	20	15	87	31	36	295	64	22
Ból brzucha	110	9	8	110	17	16	70	0*	0	138	8*	6	87	0*	0	295	8	3
Ból głowy	110	30	27	110	43	39	70	3*	4	138	22	16	87	18	21	295	43	15
Zmęczenie	110	30	27	110	38	35	70	4	6	138	36	26	87	29	33	295	69	23
Gorączka	110	7	6	110	12	11	70	2*	3	138	11*	8	87	5*	6	295	18	6
Kaszel	110	37	34	110	45	41	70	3*	4	138	19	14	87	15	17	295	37	13
Duszność	110	23	21	110	30	27	70	6	9	138	18	13	87	16	18	295	40	14
Skurcze mięśni	110	19	17	110	26	24	-	-	-	138	16	12	-	-	-	138	16	12
Ból stawów	110	15	14	110	19	17	-	-	-	138	12*	9	87	12*	14	225	24	11
Ból pleców	110	17	15	110	26	24	70	4*	6	138	12*	9	87	9	10	295	25	8
Podwyższona fosfokinaza kreatynowa we krwi	110	33	30	110	39	36	70	1*	1	-	-	-	87	20*	23	157	21	13
Podwyższony poziom amylazy	110	16	15	110	20	18	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej (AST)	110	16	15	110	22	20	-	-	-	138	17*	12	87	18	21	225	35	16
Wysypka	110	18	16	110	23	21	-	-	-	138	16	12	87	8*	9	225	24	11

Zmniejszony apetyt	110	17	15	110	27	25	70	5*	7	-	-	-	87	9*	10	157	14	9
Nadciśnienie	110	23	21	110	31	28	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

n - liczba zdarzeń danego typu występujących w danej grupie pacjentów; N - liczba wszystkich pacjentów w danej grupie;
* wyniki z clinicaltrials.gov.

4.1.2.2 Zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia

W badaniu ALTA dla brygatynibu najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi ≥ 3 stopnia były podwyższony poziom fosfokinazy kreatynowej we krwi (9%) oraz nadciśnienie (6%). W publikacji do badania ALUR dla alektynibu raportowano jedynie zmęczenie jako zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia, jednak odnotowano 0 zdarzeń. W badaniu NP28761 jedynymi raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi ≥ 3 stopnia (w przypadku których odnotowano minimum 1 przypadek) były duszność (3%) i zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej (5%). W badaniu NP28673 u 1% pacjentów odnotowano takie zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia, jak biegunka, wymioty, ból głowy, zmęczenie i skurcze mięśni. Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym ≥ 3 stopnia w tym badaniu była duszność, którą odnotowano u 3% pacjentów.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 18.

Tab. 18. Zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia - brygatynib vs alektynib.

Punkt końcowy	Brygatynib						Alektynib											
	ALTA			ALTA data odcięcia: 29.09.2017			ALUR			NP28673			NP28761			ALUR + NP28673 + NP28761		
	N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%
Nudności	110	1	1	-	-	-	-	-	-	138	0	0	87	0	0	225	0	0
Biegunka	110	0	0	-	-	-	-	-	-	138	1	1	87	0	0	225	1	0
Wymioty	110	0	0	-	-	-	-	-	-	138	1	1	87	0	0	225	1	0
Zaparcie	110	0	0	-	-	-	-	-	-	138	0	0	87	0	0	225	0	0
Ból brzucha	110	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ból głowy	110	1	1	-	-	-	-	-	-	138	2	1	87	0	0	225	2	1
Zmęczenie	110	0	0	-	-	-	70	0	0	138	2	1	87	0	0	295	2	1
Gorączka	110	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Kaszel	110	0	0	-	-	-	-	-	-	138	0	0	-	-	-	138	0	0
Duszność	110	2	2	110	3	3	-	-	-	138	4	3	87	3	3	225	7	3
Skurcze mięśni	110	0	0	-	-	-	-	-	-	138	2	1	-	-	-	138	2	1
Ból stawów	110	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ból pleców	110	2	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	87	0	0	87	0	0
Podwyższona fosfokinaza kreatynowa we krwi	110	10	9	110	16	15	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Podwyższony poziom amylazy	110	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Punkt końcowy	Brygatynib						Alektynib											
	ALTA			ALTA data odcięcia: 29.09.2017			ALUR			NP28673			NP28761			ALUR + NP28673 + NP28761		
	N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%
Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej (AST)	110	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	87	4	5	87	4	5
Wysypka	110	3	3	110	1	1	-	-	-	138	0	0	-	-	-	138	0	0
Zmniejszony apetyt	110	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Nadciśnienie	110	7	6	110	11	10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

n - liczba zdarzeń danego typu występujących w danej grupie pacjentów; N - liczba wszystkich pacjentów w danej grupie.

*** dodatkowe zdarzenia niepożądane nieraportowane w tabeli i częstotliwość (%): progresja nowotworu (70,9), podwyższony poziom lipazy (5,5), zapalenie płuc (ang. *pneumonia*) (5,5), wysięk w opłucnej o charakterze złośliwym (3,6), zapalenie płuc (ang. *pneumonitis*) (3,6), zmniejszenie liczby neutrofilii (1,8), hipotoniemia (2,7).

4.1.3 Jakość życia

W badaniu ALTA oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania brygatynibu, jakość życia oceniano przy użyciu kwestionariusza jakości życia Europejskiej Organizacji Badań i Leczenia Raka EORTC QLQ-C30. Wynik z zakresu globalnej przekształconej oceny jakości życia w badaniu ALTA przedstawiono na podstawie pytań 29 i 30 kwestionariusza EORTC QLQ-C30 - wzór kwestionariusza przedstawiono w Aneksie 18 niniejszej analizy.

Wartości skorygowane o wartości wyjściowe dla globalnej przekształconej oceny jakości życia (QoL) zmieniające się w czasie zobrazowano na Rys. 15. Model losowych efektów dla przekształconego globalnego stanu zdrowia/wyniku QoL w czasie obejmował łącznie 1952 obserwacji od 216 pacjentów, dla których dostępne były oceny wyjściowe. Przedziały błędów reprezentują 95% przedział ufności z modelu. Wyjściowo średnie wartości (odchylenie standardowe, SD) globalnej przekształconej oceny jakości życia (w oparciu o pytania 29 i 30 kwestionariusza oceny jakości życia EORTC QLQ-C30, skala 1-100, przy czym 100 oznacza najlepszy wynik) wynosiły 52,39 (27,42) dla ramienia A (tj. brygatynibu 90 mg/1 raz dziennie) i 58,49 (23,40) dla ramienia B (tj. brygatynibu 180 mg/1 raz dziennie z 7-dniowym wprowadzeniem w dawce 90 mg na dobę - grupa stanowiąca przedmiot niniejszej analizy). Wartości wyjściowe są porównywalne z opublikowanymi wartościami referencyjnymi dla raka płuca w stadium III-IV (wartości referencyjne QoL dla QLQ EORTC QLQ-C30, dane z lipca 2008⁵).

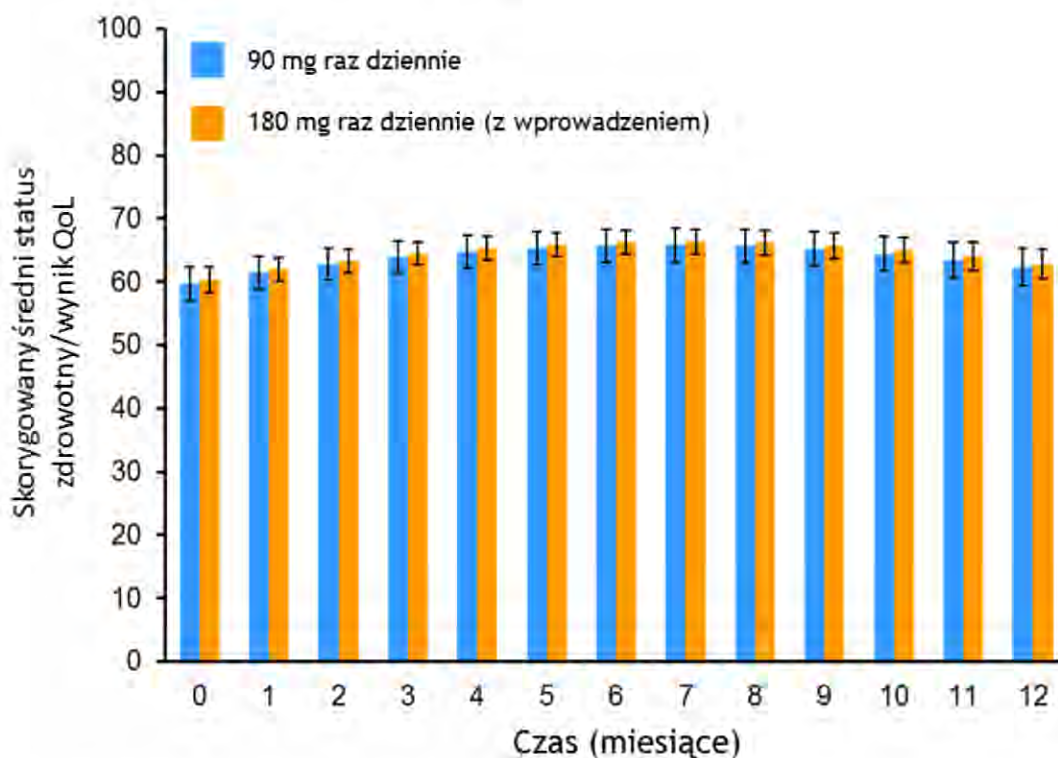
Ze względu na sposób prezentacji danych w publikacji oraz brak wartości zmiany pomiędzy wartością końcową a początkową, przeprowadzenie analizy statystycznej było niemożliwe i tym samym odstępiono od ekstrakcji analogicznych danych dla technologii opcjonalnych ze względu na brak możliwości przeprowadzenia analizy porównawczej.

Szczegółowe dane z zakresu wartości jakości życia uzyskanych w poszczególnych miesiącach badania zobrazowano na Rys. 15.

⁵ Dane dostępne na stronie internetowej:

http://groups.eortc.be/qol/sites/default/files/img/newsletter/reference_values_manual2008.pdf.

Rys. 15. Wartości jakości życia uzyskane poprzez analizę kwestionariusza EORTC QLQ-C30 w badaniu ALTA.



4.2 Analiza sieciowa

Dodatkowo, przedstawiono wyniki porównania sieciowego (NMA, ang. *network meta-analysis*) pomiędzy brygatynibem a komparatorami uwzględnionymi w niniejszej analizie, tj. chemioterapią, cerytynibem i alektynibem. Porównanie sieciowe obejmuje także dodatkowe komparatory, niestanowiące technologii opcjonalnych w niniejszej analizie (kryzotynib zastosowany po kryzotynibie, najlepsze leczenie wspomagające), co należy mieć na wadze podczas interpretacji wyników.

W ramach porównania metodą analizy sieciowej uwzględniono pięć punktów końcowych: przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ORR), przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych i doświadczenie co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego 3. lub 4. stopnia. Dla tych punktów końcowych możliwe było skonstruowanie analizy wykorzystującej szacunki MAIC do odtworzenia danych, które umożliwiły oszacowanie względnej skuteczności między terapiami.

Wyniki każdego z porównań przedstawiono w dwóch wariantach - jako model efektów stałych (ang. *fixed effect*, FE) oraz model zmiennych losowych (ang. *random effect*, RE). Oba modele, FE i RE, zostały dopasowane do danych dla każdego punktu końcowego, a wybór najlepszego dopasowania modelu oparto na wartościach DIC (ang. *Deviance Information Criterion*), przy czym niższa wartość DIC, wskazuje na lepsze dopasowanie modelu. Dodatkowo, oceniano zbieżność za pomocą wykresów Brooks-Gelman-Rubin (po zainicjowaniu dwóch łańcuchów o różnych wartościach początkowych) w celu określenia

całkowitego odchylenia resztowego (ang. *total residual deviance*) dla każdego modelu porównania sieciowego. Wyniki analizy dopasowania modeli zobrazowano w Tab. 19.

Modele analizy sieciowej dopasowane do wyników ciągłych, tj. z zakresu czasu do wystąpienia zdarzenia (OS, PFS) zapewniają zadowalające dopasowanie do danych, jednak w przypadku wyników dychotomicznych modele z efektem stałym zapewniają niski stopień dopasowania do danych.

Tab. 19. Parametry dopasowania modeli w porównaniu sieciowym.

Punkt końcowy	Model efektów stałych			Model efektów zmiennych		
	Punkty	Całkowite odchylenie resztowe	DIC	Punkty	Całkowite odchylenie resztowe	DIC
OS (ALTA/Study 101)	11	7,2	3,7	11	7,7	5,6
OS (ALTA)	11	8,3	7,7	11	8,6	9,5
PFS (ALTA/Study 101)	5	4,1	2,1	5	4,2	3,4
PFS (ALTA)	10	8,8	3,8	10	8,5	5,6
ORR (ALTA)	9	4,2	9,3	9	5,0	11,2
Przerwanie leczenia z powodu AE	9	12,8	20,4	9	8,5	21,6
Doświadczenie 1+ AE stopnia 3/4	8	28,7	34,0	8	8,2	15,0

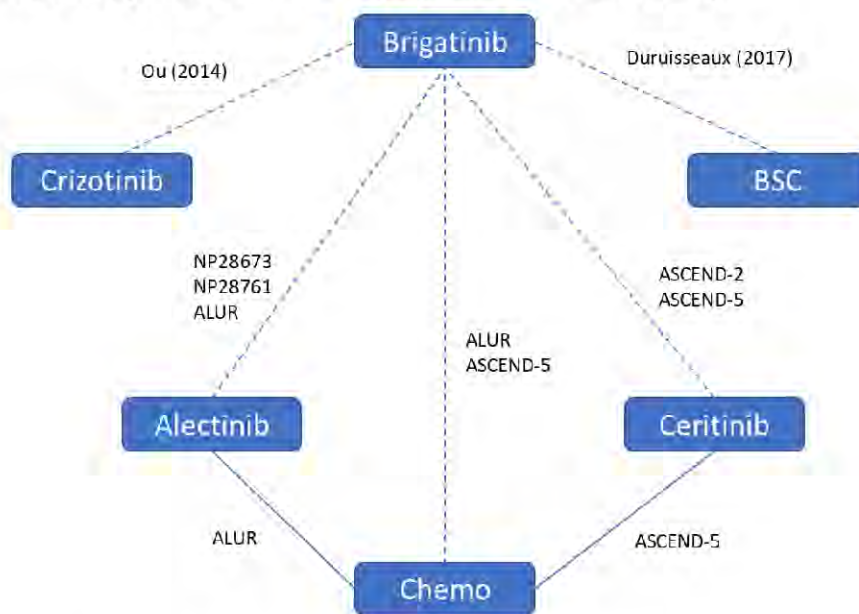
DIC - Deviance Information Criterion; AE - zdarzenia niepożądane (ang. *adverse event*); ORR - wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ang. *objective/overall response rate*); OS - przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); PFS - przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression-free survival*).

4.2.1 Skuteczność leczenia

4.2.1.1 Przeżycie całkowite

Schemat sieci dla porównania sieciowego z zakresu przeżycia całkowitego zobrazowano na poniższym rysunku. Zarówno w przypadku uwzględnienia danych dla brygatynibu opartych na obu badaniach (ALTA i Study 101), jak i wyłącznie na badaniu ALTA, schemat sieci wyglądał tak samo. Wyniki porównania poszczególnych komparatorów vs brygatynib, w formie wartości HR i 95% CI, przedstawiono w tabelach poniżej.

Rys. 16. Schemat sieci - przeżycie całkowite (dane z badań ALTA/Study 101 traktowane łącznie oraz dane wyłącznie z badania ALTA).



W zakresie analizy pod względem długości przeżycia całkowitego należy mieć na uwadze, iż prezentacja wyników jest w sposób odwrotny, niż zwyczajowy, tj. HR dotyczy nie prawdopodobieństwa zgonu, ale prawdopodobieństwa braku zgonu dla ocenianego komparatora względem brygatynibu (niższa wartość HR odpowiada gorszemu efektowi leczenia). W przypadku porównania, w którym po stronie brygatynibu uwzględniono dane w oparciu o wyniki dwóch badań (ALTA i Study 101), wszystkie wyniki wskazują na statystycznie istotną przewagę brygatynibu względem każdego z uwzględnionych komparatorów. Brygatynib był najskuteczniejszy w porównaniu z BSC (HR = 0,20; model efektów losowych), a następnie kryzotynibem (HR = 0,28; model efektów losowych), cerytynibem (HR = 0,47; model efektów losowych), chemioterapią (HR = 0,48; model efektów losowych) i alektynibem (HR = 0,61; model efektów losowych). Szczegółowe dane przedstawiono w

Tab. 20.

Tab. 20. Wyniki porównania sieciowego - przeżycie całkowite - wartości HR dla poszczególnych komparatorów vs dane dla brygatynibu (dane z badań ALTA/Study 101 traktowane łącznie).

Komparator vs brygatynib	Model efektów stałych		Model efektów losowych	
	HR	95% CI	HR	95% CI
Chemioterapia	0,48	(0,35; 0,65)	0,48	(0,33; 0,72)
Cerytynib	0,47	(0,35; 0,64)	0,47	(0,33; 0,69)
Alektynib	0,62	(0,48; 0,80)	0,61	(0,43; 0,84)
Kryzotynib	0,28	(0,18; 0,43)	0,28	(0,15; 0,50)
Najlepsze leczenie wspomagające	0,20	(0,13; 0,30)	0,20	(0,11; 0,35)

HR - ryzyko względne (ang. *hazard ratio*); CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*).

Również w przypadku porównania, gdy dane dla brygatynibu oparto wyłącznie na badaniu ALTA, wszystkie wyniki wskazują na statystycznie istotną przewagę brygatynibu względem każdego z uwzględnionych komparatorów. Szczegółowe dane zobrazowano w Tab. 21.

Tab. 21. Wyniki porównania sieciowego - przeżycie całkowite - wartości HR dla poszczególnych komparatorów vs dane dla brygatynibu (dane wyłącznie z badania ALTA).

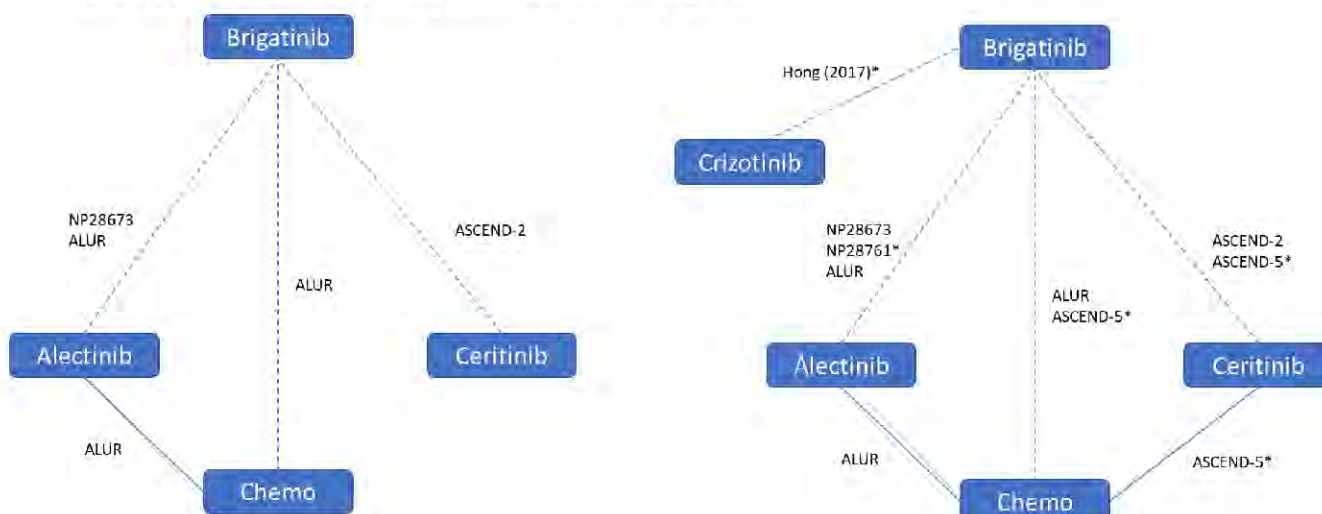
Komparator vs brygatynib	Model efektów stałych		Model efektów losowych	
	HR	95% CI	HR	95% CI
Chemioterapia	0,42	(0,29; 0,61)	0,42	(0,27; 0,68)
Cerytynib	0,41	(0,29; 0,59)	0,41	(0,26; 0,55)
Alektynib	0,57	(0,43; 0,77)	0,56	(0,36; 0,81)
Kryzotynib	0,24	(0,14; 0,41)	0,24	(0,12; 0,49)
Najlepsze leczenie wspomagające	0,18	(0,11; 0,29)	0,17	(0,09; 0,36)

HR - ryzyko względne (ang. *hazard ratio*); CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*).

4.2.1.2 Przeżycie wolne od progresji choroby

Schemat sieci dla porównania sieciowego z zakresu przeżycia wolnego od progresji choroby zobrazowano na poniższym rysunku. Sieć dla analizy opartej na danych z połączonych badań ALTA i Study 101 obejmuje mniej badań z powodu braku danych z zakresu PFS ocenionych przez niezależną komisję (IRC) w badaniu Study 101. Wyniki porównania poszczególnych komparatorów vs brygatynib, w formie wartości HR i 95% CI, przedstawiono w tabelach poniżej.

Rys. 17. Schemat sieci - przeżycie wolne od progresji choroby (schemat po lewej stronie: dane z badań ALTA/Study 101 traktowane łącznie; schemat po prawej stronie: dane wyłącznie z badania ALTA).



W zakresie analizy pod względem długości przeżycia wolnego od progresji należy mieć na uwadze, iż prezentacja wyników jest w sposób odwrotny niż zwyczajowy, tj. HR dotyczy nie prawdopodobieństwa progresji lub zgonu, ale prawdopodobieństwa braku progresji lub zgonu dla ocenianego komparatora względem brygatynibu (niższa wartość HR odpowiada gorszemu efektowi leczenia). W przypadku porównania sieciowego, gdzie po stronie brygatynibu uwzględniono wyniki oparte na danych z połączonych badań ALTA i Study 101, wszystkie wyniki wskazują na statystycznie istotną przewagę brygatynibu względem każdego komparatora. Brygatynib był najskuteczniejszy w stosunku do chemioterapii (HR = 0,11; model efektów losowych), cerytynibu (HR = 0,38; model efektów losowych), a następnie alektynibu (HR = 0,67; model efektów losowych). Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 22.

Tab. 22. Wyniki porównania sieciowego - przeżycie wolne od progresji choroby - wartości HR dla poszczególnych komparatorów vs dane dla brygatynibu (dane z badań ALTA/Study 101 traktowane łącznie).

Komparator vs brygatynib	Model efektów stałych		Model efektów losowych	
	HR	95% CI	HR	95% CI
Chemioterapia	0,11	(0,07; 0,17)	0,11	(0,06; 0,20)
Cerytynib	0,38	(0,26; 0,57)	0,38	(0,20; 0,70)
Alektynib	0,68	(0,52; 0,88)	0,67	(0,44; 1,00)

HR - ryzyko względne (ang. *hazard ratio*); CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*).

W przypadku porównania, w ramach którego po stronie brygatynibu uwzględniono wyłącznie dane z badania ALTA, wyniki wskazują na statystycznie istotną przewagę brygatynibu w porównaniu z każdym komparatorem, który był również uwzględniony w przypadku porównania obejmującego dane z połączonych badań ALTA i Study 101. Porównanie sieciowe oparte na danych ALTA obejmowało dodatkowy komparator (kryzotynib); wynik porównania z kryzotynibem nie jest statystycznie istotny, jednak należy mieć na uwadze, iż nie jest to komparator uwzględniony w niniejszej analizie. Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 23.

Tab. 23. Wyniki porównania sieciowego - przeżycie wolne od progresji choroby - wartości HR dla poszczególnych komparatorów vs dane dla brygatynibu (dane wyłącznie z badania ALTA).

Komparator vs brygatynib	Model efektów stałych		Model efektów losowych	
	HR	95% CI	HR	95% CI
Chemioterapia	0,12	(0,09; 0,16)	0,12	(0,08; 0,17)
Cerytynib	0,27	(0,20; 0,36)	0,27	(0,18; 0,38)
Alektynib	0,60	(0,48; 0,76)	0,60	(0,44; 0,82)
Kryzotynib	1,11	(0,64; 2,00)	1,12	(0,56; 2,23)

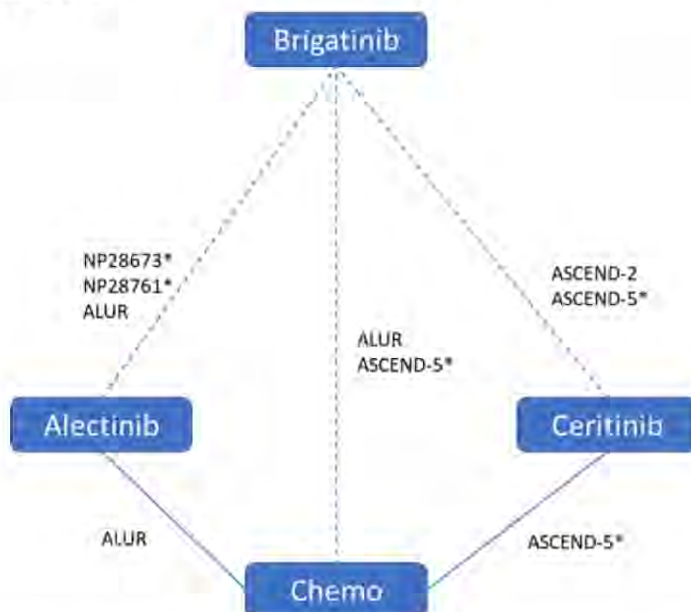
HR - ryzyko względne (ang. *hazard ratio*); CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*).

4.2.1.3 Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi

Schemat sieci dla porównania sieciowego z zakresu odsetka obiektywnych odpowiedzi zobrazowano na poniższym rysunku. Ze względu na dostępność danych, sieć po stronie brygatynibu obejmuje wyłącznie badanie ALTA. Wyniki porównania brygatynibu

z poszczególnymi komparatorami, w formie wartości OR i 95% CI, przedstawiono w tabeli poniżej.

Rys. 18. Schemat sieci - wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (dane wyłącznie z badania ALTA).



Wszystkie wyniki wskazują statystycznie istotną przewagę brygatynibu względem każdego komparatora. Brygatynib był najskuteczniejszy w porównaniu z chemioterapią (OR = 22,63; model efektów losowych), a następnie cerytynibem (OR = 2,26; model efektów losowych) i alektynibem (OR = 1,81; model efektów losowych). Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 24.

Tab. 24. Wyniki porównania sieciowego - wskaźnik obiektywnych odpowiedzi - wartości OR dla brygatynibu (dane wyłącznie z badania ALTA) vs dane dla poszczególnych komparatorów.

Brygatynib vs komparatory	Model efektów stałych		Model efektów losowych	
	OR	95% CI	OR	95% CI
Chemioterapia	21,98	(11,97; 39,92)	22,63	(11,36; 47,17)
Cerytynib	2,20	(1,43; 3,36)	2,26	(1,34; 3,98)
Alektynib	1,82	(1,30; 2,57)	1,81	(1,15; 2,87)

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*).

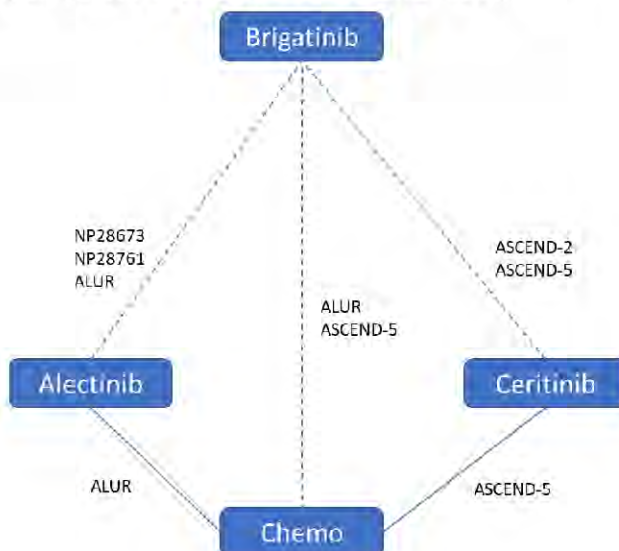
4.2.2 Profil bezpieczeństwa

4.2.2.1 Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych

Schemat sieci dla porównania sieciowego z zakresu częstości przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych zobrazowano na poniższym rysunku. Ze względu na dostępność danych, sieć po stronie brygatynibu obejmuje wyłącznie badanie ALTA. Wyniki porównania

brygatynibu i poszczególnych komparatorów, w formie wartości OR i 95% CI, przedstawiono w tabeli poniżej.

Rys. 19. Schemat sieci - przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (dane wyłącznie z badania ALTA).



Dla porównania z żadnym z komparatorów nie uzyskano wyniku istotnego statystycznie. Szczegółowe dane zobrazowano w Tab. 25.

Tab. 25. Wyniki porównania sieciowego - przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych - wartości OR dla brygatynibu (dane wyłącznie z badania ALTA) vs dane dla poszczególnych komparatorów.

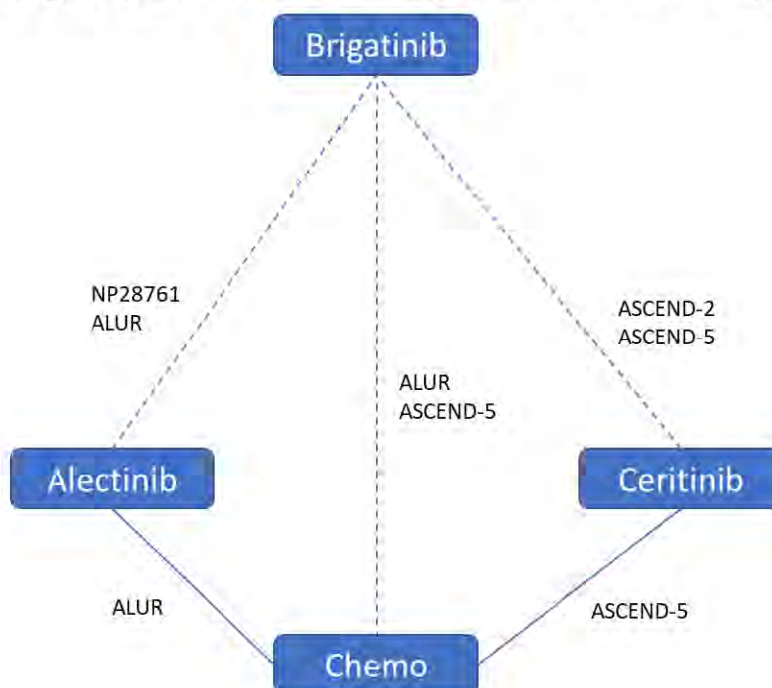
Brygatynib vs komparatory	Model efektów statycznych		Model efektów losowych	
	OR	95% CI	OR	95% CI
Chemioterapia	1,46	(0,72; 2,89)	1,42	(0,51; 3,63)
Cerytynib	0,75	(0,38; 1,47)	0,72	(0,25; 1,94)
Alektynib	2,00	(1,06; 5,33)	2,08	(0,86; 5,33)

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*).

4.2.2.2 Doświadczenie co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego stopnia 3. lub 4.

Schemat sieci dla porównania sieciowego z zakresu częstości doświadczania co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego 3. lub 4. stopnia zobrazowano na poniższym rysunku. Ze względu na dostępność danych, sieć po stronie brygatynibu obejmuje wyłącznie badanie ALTA. Wyniki porównania brygatynibu i poszczególnych komparatorów, w formie wartości OR i 95% CI, przedstawiono w tabeli poniżej.

Rys. 20. Schemat sieci - doświadczenie co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego stopnia 3. lub 4. (dane wyłącznie z badania ALTA).



Istnieje wiele różnic pomiędzy poszczególnymi wynikami MAIC, a wynikami metaanalizy sieciowej, które odzwierciedlają niepewność wokół wartości OR. Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 26.

Tab. 26. Wyniki porównania sieciowego - doświadczenie co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego stopnia 3. lub 4. - wartości OR dla brygatynibu (dane wyłącznie z badania ALTA) vs dane dla poszczególnych komparatorów.

Brygatynib vs komparator	Model efektów stałych		Model efektów losowych	
	OR	95% CI	OR	95% CI
Chemioterapia	1,07	(0,69; 1,63)	1,17	(0,34; 4,21)
Cerytynib	0,90	(0,59; 1,37)	0,87	(0,22; 3,41)
Alektynib	3,64	(2,51; 5,52)	3,72	(0,94; 15,11)

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*).

5 Poszerzona analiza skuteczności

Dodatkowo w toku przeszukiwania referencji zidentyfikowano opracowanie Reckamp 2018, zawierające porównawczą analizę skuteczności brygatynibu oraz alektynibu u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z rearanzacją genu ALK i z opornością na kryzotynib.

W ramach analizy przeprowadzono porównanie pośrednie metodą MAIC (ang. *matching adjusted indirect comparison*) w celu oszacowania względnej skuteczności tych trzech technologii w warunkach oporności na kryzotynib.

MAIC jest metodą porównawczą, która koryguje różnice w wyjściowych charakterystykach pomiędzy badaniami w celu oszacowania względnej skuteczności. Analizy w opracowaniu Reckamp 2018 oparto na danych pacjentów z badania ALTA dotyczącego zastosowania brygatynibu oraz badań NP28761 i NP28673 dla alektynibu. Porównywano odsetek odpowiedzi obiektywnych (ORR), przeżycie wolne od progresji (PFS) i czas przeżycia całkowitego (OS).

Po dopasowaniu, wszystkie kluczowe cechy wyjściowe zostały zrównoważone między próbami.

W porównaniu z alektynibem, brygatynib wiązał się z dłuższym PFS (NP28761: mediana = 17,6 vs 8,2 miesiąca, HR = 0,56 [0,36; 0,86], NP28673: mediana = 17,6 w porównaniu z 8,9 miesiąca, HR = 0,61 [0,40-0,93]); wyniki dla OS były niejednoznaczne (NP28761: mediana 27,6 vs 22,7 miesiąca, HR = 0,70 [0,42-1,16], NP28673: mediana 27,6 vs 26,0 miesiące, HR = 0,66 [0,39-1,09]). ORR był porównywalny.

Szczegółowe dane zobrazowano w tabeli poniżej.

Tab. 27 Porównanie relatywnej skuteczności w badaniu ALTA vs badania dla alektynibu.

Badanie dla komparatora	Status dopasowania	ORR [OR (95% CI), wartość p]	PFS [HR (95% CI), wartość p]	OS [HR (95% CI), wartość p]
NP28761	Brygatynib przed dopasowaniem (n = 110)	1,78 (1,01; 3,17), 0,047	0,59* (0,40; 0,87), 0,009	0,60* (0,37; 0,97), 0,037
	Brygatynib po dopasowaniu (ESS = 77,5)	1,69 (0,91; 3,15), 0,096	0,56* (0,36; 0,86), 0,009	0,70 (0,42; 1,16), 0,163
NP28673	Brygatynib przed dopasowaniem (n = 110)	1,47 (0,89; 2,44), 0,133	0,64* (0,45; 0,92), 0,015	0,69 (0,45; 1,06), 0,091
	Brygatynib po dopasowaniu (ESS = 70,7)	1,44 (0,81-2,58), 0,212	0,61* (0,40; 0,93), 0,023	0,66 (0,39; 1,09), 0,104

ORR - odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. *overall response rate*); PFS - przeżycie wolne od progresji (ang. *progression free survival*); OS - przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); HR - ryzyko względne (ang. *hazard ratio*); CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); n - liczba pacjentów; n.d. - nie dotyczy; ESS - efektywna wielkość próby (ang. *effective sample size*)

^ kohorta pacjentów z rearanzacją genu ALK leczonych wcześniej inhibitorami kinazy tyrozynowej.

* p < 0,05.

HR < 1 i OR > 1 sugeruje lepszy wynik uzyskany w badaniu dla brygatynibu.

OR dla ORR w przypadku alektynibu są oparte na populacjach ITT z badań NP28761 i NP28673.

Podsumowując, u pacjentów z opornym na kryzotynib niedrobnokomórkowym rakiem płuc z rearanzacją genu ALK, względne oceny skuteczności przeprowadzone w ramach opracowania Reckamp 2018 sugerują, że brygatynib może wydłużyć PFS i OS w stosunku do certynibu oraz przedłużyć PFS w porównaniu do alektynibu.

6 Poszerzona analiza bezpieczeństwa

Przeszukano strony internetowe baz danych:

- międzynarodowej bazy danych zgłoszeń o działaniach niepożądanych leków (WHO Uppsala Monitoring Centre) [vigiaccess.org];
- europejskiej bazy danych Adrreports [adrreports.eu].

Data ostatniego przeszukiwania: 18.10.2019. Na ten dzień zidentyfikowano dane z zakresu bezpieczeństwa wyłącznie z jednej z wymienionych wyżej baz, tj. w bazie WHO.

Na stronie internetowej międzynarodowej bazy danych zgłoszeń o działaniach niepożądanych leków (WHO Uppsala Monitoring Centre) zidentyfikowano zestawienie zdarzeń niepożądanych, które odnotowano w trakcie stosowania brygatynibu. Działania niepożądane zestawiono z podziałem na kategorie zgodne z klasyfikacją układów narządowych wg MedDRA.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 28.

Tab. 28. Międzynarodowa baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane na dzień 18.10.2019). [vigiaccess.org]

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie VigiAccess
Choroby krwi i układu limfatycznego	6
Choroby serca	15
Wrodzone, rodzinne i genetyczne zaburzenia	1
Zaburzenia ucha i błędnika	2
Zaburzenia endokrynologiczne	1
Choroby oka	13
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	89
Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania	178
Choroby wątroby i dróg żółciowych	8
Choroby układu immunologicznego	1
Infekcje i choroby pasożytnicze	28
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	60
Odchylenia w parametrach badań	118
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	19
Choroby mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	28
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	147
Choroby układu nerwowego	57
Choroby psychiatryczne	15
Choroby nerek i dróg moczowych	5
Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	84

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie VigiAccess
Choroby skóry i tkanki podskórnej	48
Zaburzenia społeczne	3
Procedury chirurgiczne i medyczne	13
Choroby naczyniowe	25

Zidentyfikowano zestawienie działań niepożądanych na stronie europejskiej bazy danych, które odnotowano w czasie stosowania produktu Alunbrig®. Zdarzenia niepożądane przedstawiono w podziale na kategorie zgodnie z klasyfikacją układów narządów wg MedDRA.

Zestawienie przedstawiono w Tab. 29.

Tab. 29. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane na dzień 18.10.2019). [adrreports.eu]

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie EudraVigilance
Choroby krwi i układu limfatycznego	0
Choroby serca	3
Choroby dziedziczne, rodzinne i genetyczne	1
Choroby ucha i błędnika	0
Choroby endokrynologiczne	0
Choroby oka	1
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	10
Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania	23
Choroby wątroby i dróg żółciowych	0
Choroby układu odpornościowego	0
Infekcje i choroby pasożytnicze	3
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	8
Odchylenia w parametrach badań	11
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	2
Choroby mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	3
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	22
Choroby układu nerwowego	9
Stany związane z ciążą, porodem i okresem okołoporodowym	0
Kwestie związane z produktem	0
Choroby psychiatryczne	0
Choroby nerek i dróg moczowych	0
Choroby układu rozrodczego i piersi	0
Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	10

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie EudraVigilance
Choroby skóry i tkanki podskórnej	6
Zaburzenia społeczne	0
Procedury chirurgiczne i medyczne	2
Choroby naczyniowe	3
ŁĄCZNIE	60

7 Analiza wyników efektywności praktycznej

Nie zidentyfikowano pełno tekstowych danych z zakresu efektywności praktycznej zastosowania brygatynibu w terapii niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją genu ALK. Wynika to z faktu, iż brygatynib jest technologią nową, dopiero zarejestrowaną. Jedynym źródłem danych pod względem wiedzy z zakresu efektywności praktycznej brygatynibu jest zidentyfikowane w toku przeszukiwań baz danych doniesienie konferencyjne Hochmair 2018.

Badanie dotyczyło doświadczeń z brygatynibem u pacjentów z NSCLC z translokacją EML4-ALK, którzy stali się oporni na alektynib, cerytynib lub kryzotynib.

Badanie ogółem objęło 35 pacjentów z NSCLC z translokacją EML4-ALK leczonych za pomocą brygatynibu. Zebrano charakterystyki wyjściowe pacjentów, w tym takie dane, jak płeć, wiek, rasę, obecność/brak przerzutów do mózgu i historię palenia u pacjentów z ALK+ NSCLC. Wszystkie dane uzyskano ze szpitala Otto-Wagnera od sierpnia 2015 r. do kwietnia 2018 r. 15 pacjentów przed otrzymaniem brygatynibu było leczonych wyłącznie kryzotynibem i na użytek niniejszej analizy skoncentrowano się wyłącznie na tej subpopulacji, jako zgodnej z kryteriami włączenia do niniejszej analizy. Wszyscy pacjenci byli leczeni dzienną dawką 180 mg brygatynibu doustnie po 7-dniowym wprowadzeniu w dawce 90 mg.

Spośród 15 pacjentów, którzy otrzymywali wyłącznie kryzotynib przed brygatynibem, 2 pacjentów uzyskało odpowiedź całkowitą (CR), 12 uzyskało odpowiedź częściową (PR), natomiast 1 pacjent miał progresję choroby (PD). Brygatynib był ogólnie dobrze tolerowany.

Podsumowując, można uznać, iż brygatynib był bardzo skuteczny u wstępnie leczonych pacjentów NSCLC z translokacją EML4-ALK w praktyce klinicznej. Wyniki uzyskane w badaniu przeprowadzonym w warunkach realnej praktyki wzmacniają wnioskowanie płynące z danych uzyskanych z badań klinicznych i pozwalają sądzić, że wyniki z badań znajdują swoje odzwierciedlenie w rzeczywistej praktyce lekarskiej, po wprowadzeniu refundacji leku.

8 Dyskusja i ograniczenia

8.1 Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki

Celem niniejszej analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania brygatynibu (Alunbrig®) w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją genu ALK po uprzednim niepowodzeniu terapii kryzotyribem w porównaniu do alektynibu.

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w systemach baz danych Medline (przez Pubmed), Embase, The Cochrane Library. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia. Przeszukano również rejestry badań klinicznych clinicaltrials.gov oraz EU Clinical Trials Register.

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania klinicznych badań pierwotnych oceniono przy użyciu skali opisowej wg Cochrane dla badań randomizowanych, skali NICE dla badań jednoramiennych oraz kwestionariusza NOS dla badań bez randomizacji. Ocenę opracowań wtórnych przeprowadzono wg skali AMSTAR. Porównanie przeprowadzono poprzez naiwne porównanie pośrednie naiwne, oraz tam, gdzie dostępne były dane, przytaczano wyniki porównania metodą MAIC (ang. *matching adjusted indirect comparison*), dostarczonego przez Zleceniodawcę. Przedstawiono także wyniki analizy sieciowej.

Do dnia 21.10.2019 r., w toku przeszukiwania baz danych odnaleziono i włączono do analizy skuteczności i bezpieczeństwa brygatynibu 6 prac pełnotekstowych opisujących 5 pierwotnych badań klinicznych oraz 2 pracę opisujące 2 opracowania wtórne. Zidentyfikowano jedno doniesienie konferencyjne opisujące badanie efektywności praktycznej. Ponadto, w procesie opracowywania analizy efektywności klinicznej wykorzystano z danych nieopublikowanych, dostarczonych przez firmę Takeda w postaci raportu z badania.

Oceny jakości danych wg skali opisowej wg Cochrane dla badań randomizowanych (badania ALUR i ALTA), skali NICE dla badań jednoramiennych (badania NP28761, NP28673) oraz kwestionariusza NOS dla badań bez randomizacji (badanie Study 101) dokonano dla wszystkich uwzględnionych w analizie badań prospektywnych.

Badanie ALTA oceniono jako niosące niskie ryzyko błędu systematycznego wg Cochrane, w przypadku badania ALUR ryzyko błędu systematycznego oceniono na nieznanie. Przyczyną obniżenia punktacji była kwestia niedostatecznego opisu ukrycia kodu randomizacji w badaniu ALUR. Badania NP28761 oraz NP28673 uzyskały po 6/8 punktów w skali NICE. Obniżenie punktacji było związane przede wszystkim z brakiem informacji na temat włączania pacjentów do badań kolejno, a także z brakiem jasno określonej hipotezy badawczej. Opracowania wtórne Fan 2018 i Hou 2019 oceniono w skali AMSTAR jako umiarkowanej jakości. Obniżenie punktacji wynikało z niedostatecznych danych z zakresu niekrytycznych domen, co oznacza, iż przegląd systematyczny nie ma krytycznych wad i może dostarczyć dokładnego podsumowania wyników dostępnych badań, które zostały uwzględnione w przeglądzie.

Zidentyfikowano opracowanie wtórne, stanowiące metaanalizę badań dotyczących zastosowania inhibitorów ALK w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuc z rearanżacją genu ALK, opracowanie Fan 2018. Opracowanie objęło swoim zakresem łącznie 33 badania -

oprócz badań uwzględnionych również w niniejszej analizie, włączano także badania przeprowadzone wśród pacjentów, u których nie stosowano wcześniej inhibitorów ALK (dane przedstawiono rozdzielnie dla obu subpopulacji). W opracowaniu tym wykazano, iż w przypadku pacjentów leczonych uprzednio inhibitorami ALK ci, którzy byli leczeni brygatynibem (12,51 m-cy, 95% CI: 9,39; 15,63), przeżyli dłużej niż pacjenci leczeni alektynibem (8,90 m-cy, 95% CI: 6,77; 11,02) i certynibem (6,42 m-cy, 95% CI: 5,80; 7,03). W przypadku skuteczności inhibitorów ALK u pacjentów z przerzutami do mózgu na początku leczenia, u pacjentów leczonych uprzednio inhibitorami ALK, obecnie leczonych alektynibem (48%, 95% CI: 37%; 59%) i brygatynibem (46%, 95% CI: 36%; 57%) częściej odnotowywano ORR niż u leczonych certynibem (29%, 95% CI: 17%; 40%). Łączny wskaźnik przerwania leczenia wynosił 7% (95% CI: 6%; 9%). Analizy podgrup wykazały, że około 8% pacjentów otrzymujących certynib (95% CI: 6%; 9%) i kryzotynib (95% CI: 5%; 11%) przerwało leczenie z powodu działań niepożądanych, podczas gdy 7% pacjentów leczonych alektynibem (95% CI: 4%; 10%) i brygatynibem (95% CI: 3% -11%) wymagało stałego przerwania leczenia.

Do metaanalizy Hou 2019, której celem była ocena aspektów związanych z bezpieczeństwem leczenia inhibitorami TKI pacjentów z NSCLC z rearanżacją genu ALK, włączono 19 badań (w analizie uwzględniano też pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami ALK oraz pacjentów leczonych uprzednio min. 2 liniami leczenia). Działania niepożądane inhibitorów ALK wystąpiły u prawie wszystkich pacjentów, a poważne działania niepożądane wystąpiły u ponad 20% uczestników. W przypadku certynibu i brygatynibu SAE wystąpiły u ponad 40% uczestników. Alektynib jest prawdopodobnie najbezpieczniejszym z dwóch generacji inhibitorów ALK. Ogólnie inhibitory ALK wykazały znaczną toksyczność w płucach.

Dodatkowo zidentyfikowano opracowanie Reckamp 2018, stanowiące porównawczą analizę skuteczności brygatynibu oraz certynibu i alektynibu u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z rearanżacją genu ALK i z opornością na kryzotynib, które włączono do niniejszej analizy w celu poszerzenia danych z zakresu bezpieczeństwa terapii brygatynibem na tle terapii opcjonalnych. W ramach analizy przeprowadzono porównanie pośrednie metodą MAIC (ang. *matching adjusted indirect comparison*) w celu oszacowania względnej skuteczności tych trzech technologii w warunkach oporności na kryzotynib. Analizy w opracowaniu Reckamp 2018 oparto na danych pacjentów z badania ALTA dotyczącego zastosowania brygatynibu, opublikowanych danych z badań ASCEND-1 (tylko subpopulacja pacjentów uprzednio leczonych) i ASCEND-2 dla certynibu, oraz badań NP28761 i NP28673 dla alektynibu. Porównywano odsetek odpowiedzi obiektywnych (ORR), przeżycie wolne od progresji (PFS) i czas przeżycia całkowitego (OS). W opracowaniu wykazano, iż w porównaniu z alektynibem, brygatynib wiązał się z dłuższym PFS (NP28761: mediana = 17,6 vs 8,2 miesiąca, HR = 0,56 [0,36; 0,86], NP28673: mediana = 17,6 w porównaniu z 8,9 miesiąca, HR = 0,61 [0,40-0,93]); wyniki dla OS były niejednoznaczne (NP28761: mediana 27,6 vs 22,7 miesiąca, HR = 0,70 [0,42-1,16], NP28673: mediana 27,6 vs 26,0 miesiące, HR = 0,66 [0,39-1,09]). ORR był porównywalny pomiędzy grupami. Podsumowując, dane z opracowania Reckamp 2018 sugerują, że brygatynib może przedłużyć PFS w porównaniu do alektynibu.

W zakresie analizy opracowań pierwotnych otrzymano następujące wyniki:

Brygatynib vs alektynib

- w przypadku analizy długości przeżycia całkowitego (OS), uzyskano wartość HR na korzyść brygatynibu w przypadku porównania z alektynibem w oparciu o dane z badań

ALUR i NP28761 (wartość HR uzyskana zarówno wskutek naiwnego porównania, jak i uzyskana w wyniku analizy metodą MAIC; niezależnie, czy po stronie interwencji uwzględniono wyłącznie badanie ALTA, czy połączone wyniki badań ALTA i Study 101); w przypadku porównania z alektynibem w oparciu o dane z badania NP28673 (wartość HR uzyskana zarówno w drodze naiwnego porównania, jak i w wyniku analizy metodą MAIC; niezależnie, czy po stronie interwencji uwzględniono wyłącznie badanie ALTA, czy połączone wyniki badań ALTA i Study 101) uzyskano wynik nieistotny statystycznie, który pozwala wnioskować o porównywalności obu interwencji;

- w przypadku analizy długości przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) ocenianego przez badacza, uzyskano wartość HR na korzyść brygatynibu w przypadku porównania z alektynibem na podstawie danych z badań ALUR i NP28673 (wartość HR uzyskana zarówno w wyniku naiwnego porównania, jak i w wyniku analizy przeprowadzonej metodą MAIC; niezależnie, czy po stronie interwencji uwzględniono wyłącznie badanie ALTA, czy połączone wyniki badań ALTA i Study 101); w przypadku analizy długości PFS ocenianego przez niezależny komitet oceniający, uzyskano wartość HR na korzyść brygatynibu w przypadku porównania z alektynibem w oparciu o dane z badania NP28761 (wartość HR uzyskana zarówno w drodze naiwnego porównania, jak i uzyskana w wyniku analizy metodą MAIC; po stronie interwencji uwzględniono wyłącznie badanie ALTA);
- pod względem odsetka obiektywnych odpowiedzi (ORR) ocenianych przez badacza, uzyskano wynik na korzyść brygatynibu w przypadku porównania z alektynibem w oparciu o wyniki z badania ALUR, a także w oparciu o zsumowane wyniki wszystkich trzech badań dla alektynibu (istotność statystyczną na korzyść brygatynibu uzyskano zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans [OR], jak i różnica ryzyka [RD]); w przypadku porównania z alektynibem w oparciu o dane z badania NP28673 i NP28761, uzyskano porównywalne wyniki pomiędzy grupami (brak istotności statystycznej w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans [OR], jak i różnica ryzyka [RD]); w przypadku ORR ocenianych przez niezależny komitet oceniający uzyskano wynik nieistotny statystycznie w przypadku porównania z alektynibem w oparciu o badania NP28673 i NP28761 (brak istotności statystycznej uzyskano zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans [OR], jak i różnica ryzyka [RD]); pod względem ORR w OUN ocenianych przez niezależny komitet oceniający u pacjentów z wyjściowymi przerzutami do mózgu uzyskano porównywalne wyniki w obu analizowanych grupach (brak istotności statystycznej różnicy stwierdzono zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans [OR], jak i różnica ryzyka [RD]);
- pod względem wskaźnika kontroli choroby (DCR) ocenianej zarówno przez badacza (porównanie z alektynibem na podstawie danych z badania ALUR), jak i przez niezależny komitet oceniający (porównanie z alektynibem na podstawie danych z badania NP28673), uzyskano porównywalne wyniki w obu grupach (brak istotności statystycznej różnicy stwierdzono zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans [OR], jak i różnica ryzyka [RD]); w przypadku DCR ocenianej przez niezależny komitet oceniający wśród pacjentów z wyjściowymi przerzutami do mózgu, odnotowano brak istotności statystycznej pomiędzy analizowanymi grupami

(brak istotności statystycznej dotyczy zarówno efektów wyrażonych jako iloraz szans [OR], jak i jako różnica ryzyka [RD]);

- w przypadku całkowitej odpowiedzi (CR) ocenianej zarówno przez badacza, (porównanie z alektynibem w oparciu o badanie ALUR), jak i przez niezależny komitet oceniający (porównanie z alektynibem w oparciu o badanie NP28673), uzyskano wyniki na korzyść grupy brygatynibu (istotność statystyczna dotyczyła efektów wyrażonych jako różnica ryzyka [RD], ale nie jako iloraz szans [OR]); w zakresie CR ocenianej wśród pacjentów z wyjściowymi jakimikolwiek przerzutami do mózgu, odnotowano istotność statystyczną na niekorzyść brygatynibu w przypadku porównania z alektynibem w oparciu o dane z badania NP28673 (istotność statystyczną na niekorzyść brygatynibu uzyskano zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans [OR], jak i różnica ryzyka [RD]), natomiast w przypadku porównań z alektynibem na podstawie danych z badania ALUR, NP28761, a także z wszystkich trzech badań dla alektynibu, stwierdzono porównywalne wyniki między grupami (brak istotności statystycznej dotyczy zarówno efektów wyrażonych jako iloraz szans [OR], jak i jako różnica ryzyka [RD]); w przypadku CR ocenianej wśród pacjentów z wyjściowymi mierzalnymi przerzutami do mózgu, wskutek porównania z alektynibem wyłącznie na podstawie danych z badania ALUR uzyskano wynik nieistotny statystycznie, pozwalający wnioskować o porównywalności obu interwencji (zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans [OR], jak i różnica ryzyka [RD]), natomiast w przypadku porównań przeprowadzonych w oparciu o dane z badań NP28673 i NP28761, a także ze wszystkich trzech badań dla alektynibu uzyskano wynik istotny statystycznie na korzyść brygatynibu pod względem różnicy ryzyka (RD), ale nie ilorazu szans (OR);
- w przypadku częściowej odpowiedzi (PR) ocenianej zarówno przez badacza, jak i przez niezależny komitet oceniający, odnotowano brak istotności statystycznej pomiędzy analizowanymi grupami (brak istotności statystycznej stwierdzono zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans [OR], jak i różnica ryzyka [RD]); w zakresie PR w OUN ocenianej przez niezależny komitet oceniający wśród pacjentów z wyjściowymi mierzalnymi przerzutami do mózgu odnotowano istotność statystyczną na korzyść brygatynibu w przypadku porównania z alektynibem w oparciu o dane z badania NP28673 (istotność statystyczną na korzyść brygatynibu uzyskano zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans [OR], jak i różnica ryzyka [RD]), w przypadku pozostałych porównań uzyskano porównywalne wyniki między grupami (brak istotności statystycznej dotyczy zarówno efektów wyrażonych jako iloraz szans [OR], jak i jako różnica ryzyka [RD]); w zakresie PR w OUN ocenianej przez niezależny komitet oceniający wśród pacjentów z wyjściowymi jakimikolwiek przerzutami do mózgu odnotowano porównywalne wyniki w zakresie wszystkich porównań (brak istotności statystycznej dotyczy zarówno efektów wyrażonych jako iloraz szans [OR], jak i jako różnica ryzyka [RD]).

Analiza sieciowa

Porównanie sieciowe, jako iż zostało opracowane globalnie, obejmuje także dodatkowe komparatory, niestanowiące technologii opcjonalnych w niniejszej analizie (kryzotynib, najlepsze leczenie wspomagające), co należy mieć na wadze podczas interpretacji wyników.

- W zakresie przeżycia całkowitego (OR), w przypadku porównania, w którym po stronie brygatynibu uwzględniono dane w oparciu o wyniki dwóch badań (ALTA i Study 101), wszystkie wyniki wskazują na statystycznie istotną przewagę brygatynibu względem każdego z uwzględnionych komparatorów. Brygatynib był najskuteczniejszy w porównaniu z BSC (HR = 0,20; model efektów losowych), a następnie kryzotynibem (HR = 0,28; model efektów losowych), cerytynibem (HR = 0,47; model efektów losowych), chemioterapią (HR = 0,48; model efektów losowych) i alektynibem (HR = 0,61; model efektów losowych). Również w przypadku porównania, gdy dane dla brygatynibu oparto wyłącznie na badaniu ALTA, wszystkie wyniki wskazują na statystycznie istotną przewagę brygatynibu względem każdego z uwzględnionych komparatorów.
- W zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS), w przypadku porównania sieciowego, gdzie po stronie brygatynibu uwzględniono wyniki oparte na danych z połączonych badań ALTA i Study 101, wszystkie wyniki wskazują na statystycznie istotną przewagę brygatynibu względem każdego komparatora. Brygatynib był najskuteczniejszy w stosunku do chemioterapii (HR = 0,11; model efektów losowych), cerytynibu (HR = 0,38; model efektów losowych), a następnie alektynibu (HR = 0,67; model efektów losowych). W przypadku porównania, w ramach którego po stronie brygatynibu uwzględniono wyłącznie dane z badania ALTA, wyniki wskazują na statystycznie istotną przewagę brygatynibu w porównaniu z każdym komparatorem, który był również uwzględniony w przypadku porównania obejmującego dane z połączonych badań ALTA i Study 101. Porównanie sieciowe oparte na danych ALTA obejmowało dodatkowy komparator (kryzotynib); wynik porównania z kryzotynibem nie jest statystycznie istotny, jednak należy mieć na uwadze, iż nie jest to komparator uwzględniony w niniejszej analizie.
- W zakresie odsetka obiektywnych odpowiedzi (ORR), wszystkie wyniki wskazują statystycznie istotną przewagę brygatynibu względem każdego komparatora. Brygatynib był najskuteczniejszy w porównaniu z chemioterapią (OR = 22,63; model efektów losowych), a następnie cerytynibem (OR = 2,26; model efektów losowych) i alektynibem (OR = 1,81; model efektów losowych).
- W zakresie częstości przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, Dla porównania z żadnym z komparatorów nie uzyskano wyniku istotnego statystycznie.
- W zakresie częstości doświadczania co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego stopnia 3. lub 4., istnieje wiele różnic pomiędzy poszczególnymi wynikami MAIC a wynikami metaanalizy sieciowej, które odzwierciedlają niepewność wokół wartości OR. Z tego względu odstąpiono od interpretacji wyniku, gdyż byłaby ona obarczona zbyt dużym ryzykiem błędu.

8.2 Zidentyfikowane ograniczenia

8.2.1 Ograniczenia analizy

- Brak badań bezpośrednio porównujących brygatynib z preferowaną terapią opcjonalną, tj. alektynibem. Brak takich badań wynika najprawdopodobniej z faktu,

iż jest to nowa terapia, dopiero niedawno zarejestrowana i toczą się dopiero badania 1 i 2 fazy.

- Brak randomizowanych badań z aktywnym komparatorem, co uniemożliwiło przeprowadzenie porównań pośrednich metodą Buchera, przy zastosowaniu wspólnego komparatora. Wyniki uzyskano zestawiając ze sobą dane z badań jednoramiennych lub z adekwatnych grup z badań wieloramiennych. W celu zaadresowania niniejszego ograniczenia, przedstawiono wyniki nieopublikowanego porównania z dopasowaniem ze względu na populację, przeprowadzonego metodą MAIC.



- Mała liczba badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo brygatynibu, tj. dwa badania kliniczne.
- Nie odnaleziono wiarygodnych danych na temat skuteczności praktycznej brygatynibu, co jednak nie dziwi w obliczu faktu, iż jest to nowa terapia, która wciąż jest w fazie badań klinicznych.
- Zidentyfikowano jedno opracowanie wtórne, w którym uwzględniono oba badania kliniczne dla brygatynibu włączone do niniejszej analizy, ale które nie nosi znamion przeglądu systematycznego. Brak przeglądów systematycznych nie dziwi jednak w obliczu faktu, iż jest to nowa terapia, badania dotyczące jej skuteczności i bezpieczeństwa wciąż są w toku, a jedyne dostępne publikacje pochodzą z 2018 roku.
- Sposób prezentacji zmiennych ciągłych (mediana i 95% przedział ufności) uniemożliwił przeprowadzenie własnych statystyk, przez co zdecydowano się jedynie na zestawienie ze sobą median uzyskanych w poszczególnych badaniach. Tam, gdzie były dostępne takie dane nieopublikowane, przedstawiano także dane dotyczące ryzyka względnego uzyskane w drodze naiwnego porównania, jak również ryzyka względnego oszacowanego przy użyciu metody MAIC.
- W przypadku danych z zakresu bezpieczeństwa, ze względu na dużą heterogeniczność pod względem raportowania tego typu danych (w zakresie metodyki włączania zdarzeń niepożądanych, a także czasu trwania obserwacji), zdecydowano się nie obliczanie statystyk, a jedynie zestawienie liczb zdarzeń z poszczególnych badań.

8.2.2 Ograniczenia dostępnych danych

- W przypadku badania Study 101 dotyczącego brygatynibu kryteria włączenia do analizy spełniała jedynie subpopulacja pacjentów, jednak nie wszystkie dane były raportowane w podziale na subpopulacje, z tego względu niemożliwe było uwzględnienie tego badania we wszystkich analizach, w tym również w analizie bezpieczeństwa.
- W przypadku części zmiennych ciągłych (np. czas trwania odpowiedzi, czas do odpowiedzi), [REDACTED]
- Sposób prezentacji danych z zakresu jakości życia w badaniu ALTA uniemożliwił przeprowadzenie analizy porównawczej z technologiami opcjonalnymi.

8.3 Wyniki innych analiz

W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano dwa opracowania wtórne, niespełniające kryteriów przeglądu systematycznego, dotyczące zastosowania brygatynibu w analizowanej populacji i uwzględniające oba badania włączone do niniejszej analizy - opracowanie Fan 2018 oraz opracowanie Hou 2019. W opracowaniu Fan 2018 stwierdzono, iż w przypadku pacjentów leczonych uprzednio inhibitorami ALK ci, którzy byli leczeni brygatynibem (12,51 m-cy, 95% CI: 9,39; 15,63), przeżyli dłużej niż pacjenci leczeni alektynibem (8,90 m-cy, 95% CI: 6,77; 11,02) i certynibem (6,42 m-cy, 95% CI: 5,80; 7,03). W przypadku skuteczności inhibitorów ALK u pacjentów z przerzutami do mózgu na początku leczenia, u pacjentów leczonych uprzednio inhibitorami ALK, obecnie leczonych alektynibem (48%, 95% CI: 37%; 59%) i brygatynibem (46%, 95% CI: 36%; 57%) częściej odnotowywano ORR niż u leczonych certynibem (29%, 95% CI: 17%; 40%). Łączny wskaźnik przerwania leczenia wynosił 7% (95% CI: 6%; 9%). Analizy podgrup wykazały, że około 8% pacjentów otrzymujących certynib (95% CI: 6%; 9%) i kryzotynib (95% CI: 5%; 11%) przerwało leczenie z powodu działań niepożądanych, podczas gdy 7% pacjentów leczonych alektynibem (95% CI: 4%; 10%) i brygatynibem (95% CI: 3% -11%) wymagało stałego przerwania leczenia. Powyższe wyniki pozwalają wnioskować, iż pacjenci z ALK+ NDRP leczeni inhibitorami ALK mają zwykle dłuższe PFS niż osoby leczone chemioterapią. Pacjenci wcześniej nieleczeni inhibitorami ALK wykazywali lepszą reakcję niż pacjenci, uprzednio leczeni inhibitorami ALK. Nie stwierdzono istotnych różnic w częstości przerwania leczenia dla alektynibu, certynibu, kryzotynibu i chemioterapii. W opracowaniu Hou 2019, skupiającym się na profilu bezpieczeństwa, stwierdzono, iż działania niepożądane inhibitorów ALK wystąpiły u prawie wszystkich pacjentów, a poważne działania niepożądane wystąpiły u ponad 20% uczestników. W przypadku certynibu i brygatynibu SAE wystąpiły u ponad 40% uczestników. Alektynib jest prawdopodobnie najbezpieczniejszym z dwóch generacji inhibitorów ALK. Ogólnie inhibitory ALK wykazały znaczną toksyczność w płucach.

Dodatkowo zidentyfikowano opracowanie Reckamp 2018, które stanowi porównawczą analizę skuteczności brygatynibu oraz certynibu i alektynibu u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z rearanżacją genu ALK i z opornością na kryzotynib, które włączono do niniejszej analizy w celu poszerzenia analizy z zakresu bezpieczeństwa terapii brygatynibem na tle terapii opcjonalnych. W ramach analizy przeprowadzono porównanie pośrednie

metodą MAIC (ang. *matching adjusted indirect comparison*) w celu oszacowania skuteczności tych trzech technologii w warunkach oporności na kryzotynib. Analizy w opracowaniu Reckamp 2018 oparto na danych pacjentów z badania ALTA dotyczącego zastosowania brygatynibu, opublikowanych danych z badań ASCEND-1 (tylko subpopulacja pacjentów uprzednio leczonych) i ASCEND-2 dla certynibu, oraz badań NP28761 i NP28673 dla alektynibu. Porównywano odsetek odpowiedzi obiektywnych (ORR), przeżycie wolne od progresji (PFS) i czas przeżycia całkowitego (OS). W opracowaniu wykazano, iż w porównaniu z certynibem, brygatynib wiązał się z dłuższym PFS (ASCEND-1: mediana = 15,7 w porównaniu z 6,9 miesiąca, ryzyko względne (HR) [95% przedział ufności] = 0,38 [0,26; 0,57], ASCEND-2: mediana = 18,3 vs 7,2 miesiące, HR = 0,33 [0,20; 0,56]) i OS (ASCEND-1: niedostępne, ASCEND-2: mediana 27,6 vs 14,9 miesiąca, HR = 0,33 [0,17; 0,63]). W porównaniu z alektynibem, brygatynib wiązał się z dłuższym PFS (NP28761: mediana = 17,6 vs 8,2 miesiąca, HR = 0,56 [0,36; 0,86], NP28673: mediana = 17,6 w porównaniu z 8,9 miesiąca, HR = 0,61 [0,40-0,93]); wyniki dla OS były niejednoznaczne (NP28761: mediana 27,6 vs 22,7 miesiąca, HR = 0,70 [0,42-1,16], NP28673: mediana 27,6 vs 26,0 miesiące, HR = 0,66 [0,39-1,09]). ORR był porównywalny pomiędzy grupami. Podsumowując, dane z opracowania Reckamp 2018 sugerują, że brygatynib może wydłużyć PFS i OS w stosunku do certynibu oraz przedłużyć PFS w porównaniu do alektynibu.

W tym miejscu można wspomnieć jeszcze o nieuwzględnionym w niniejszej analizie opracowaniu Camidge 2018. W tej pracy, mającej charakter opracowania wtórnego, ale niebędącej przeglądem systematycznym, agregującej wyniki z obu włączonych do analizy badań dla brygatynibu, tj. ALTA i Study 101, większość pacjentów z NDRP ALK+ w uwzględnionych w analizie badaniach miała wyjściowe przerzuty do mózgu (50 z 79 [63%] w Study 101, 80 z 112 [71%] i 73 z 110 [66%] odpowiednio w ramionach A i B badania ALTA), wielu z nich nie miało wcześniej radioterapii skierowanej do OUN (23 z 50 [46%] w Study 101, 32 z 80 [40%], ramię A bad. ALTA; 30 z 73 [41%], ramię B bad. ALTA). Wszyscy pacjenci, z wyjątkiem czterech w Study 101, otrzymali uprzednio kryzotynib. Wśród pacjentów z mierzalnymi (≥ 10 mm) przerzutami do mózgu, potwierdzone ORR w OUN wyniosły 53% (8 z 15; 95% CI: 27% do 79%) w Study 101, 46% (12 z 26; 95% CI: 27% do 67%) w ramieniu A bad. ALTA i 67% (12 z 18; 95% CI: 41% do 87%) w ramieniu B bad. ALTA. Wyniki ORR w OUN były podobne w podgrupach bez wcześniejszej radioterapii lub z progresją po radiacji. Wśród pacjentów z wyjściowymi przerzutami do mózgu mediana czasu przeżycia bez progresji w OUN (iPFS) wynosiła 14,6 miesiąca (95% CI: 12,7 do 36,8 miesiące) w Study 101; 15,6 miesiąca (95% CI: 9,0 do 18,3 miesiąca) w ramieniu A bad. ALTA; 18,4 miesiące (95% CI: 12,8 miesiące do nie osiągnięto) w ramieniu B bad. ALTA. Podsumowując, z opracowania Camidge 2018 wynika, iż brygatynib powodował znaczną odpowiedź w OUN i trwałe iPFS u pacjentów z NDRP ALK+, leczonych kryzotynibem, z najwyższym iPFS u pacjentów otrzymujących brygatynib 180 mg na dobę (z wprowadzeniem). Autorzy opracowania Camidge 2018 nie przeprowadzili analizy porównawczej z żadną inną technologią leczniczą.

Wyniki uzyskane z opracowania wtórnego Fan 2018, a także z opracowań Reckamp 2018 i Camidge 2018 są spójne z wynikami uzyskanymi w niniejszej analizie i prowadzą do zbliżonych wniosków.

8.4 Siła dowodów

Przegląd systematyczny badań dotyczących zastosowania brygatynibu w leczeniu pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z rearanżacją genu ALK po uprzedniej nieskutecznej terapii kryzotynibem wskazuje na umiarkowaną siłę dowodów. Podczas analizy zidentyfikowano 2 badania randomizowane i 3 obserwacyjne. Nie zidentyfikowano pełno tekstowych badań dotyczących efektywności praktycznej, co jednak nie dziwi w obliczu faktu, iż jest to nowa, dopiero niedawno zarejestrowana terapia, a badania kliniczne wciąż są w toku. Zidentyfikowano wyłącznie jedno doniesienie konferencyjne. Nie odnaleziono żadnych opracowań wtórnych stanowiących przeglądy systematyczne, a jedynie pracę agregującą dwa dostępne badania dla brygatynibu, oraz opracowanie z zakresu bezpieczeństwa inhibitorów ALK, jednak ze względu na niedużą liczbą badań i fakt, iż zostały opublikowane w ciągu ostatniego roku, jest to zrozumiałe i nie powinno mieć wpływu na siłę dowodów.

W toku przeglądu nie zidentyfikowano badań, które w sposób bezpośredni porównywałyby brygatynib z alektynibem. Odnalezione badania randomizowane nie były kontrolowane aktywnie ani nie posiadały grupy placebo, przez co niemożliwe było także przeprowadzenie porównania pośredniego metodą Buchera. Analizowane badania dowodzą skuteczności terapii brygatynibem w analizowanej populacji pacjentów. Badania zostały dość wysoko ocenione w skalach Cochrane, NICE i NOS, a obniżenie punktacji wynikało przede wszystkim z niedostatecznych danych dot. randomizacji w przypadku badań randomizowanych, a także z powodu braku informacji na temat włączania pacjentów kolejno i niejasno określonego celu badawczego w badaniach obserwacyjnych. Badania jednak miały poprawnie i wyczerpująco opisaną metodykę oraz szczegółowo charakteryzowały włączonych pacjentów.

Siłę dowodów powyższych badań zwiększa charakter uwzględnionych w badaniach punktów końcowych, posiadających duże znaczenie w ocenie terapii onkologicznej, co potwierdzają wytyczne takich organizacji, jak EMA czy FDA. Metody raportowania wyników miały przebieg poprawny, jednakże w przypadku zmiennych ciągłych nie pozwalały na obliczenie własnych statystyk. Tam, gdzie było to możliwe, przytaczano statystyki pochodzące z raportu przygotowanego przez Tolley Health Economics Ltd. dla firmy Takeda. Fakt użycia danych nieopublikowanych obniża nieznacznie siłę dowodów.

9 Wnioski

W kontekście wyników uzyskanych w niniejszej analizie można wnioskować, iż zastosowanie brygatynibu stanowi skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją genu ALK wśród pacjentów po uprzednim niepowodzeniu terapii kryzotynibem. W przypadku porównania brygatynibu z alektynibem, w przypadku większości zmiennych ciągłych uzyskano wyniki istotne statystycznie na korzyść brygatynibu, natomiast w przypadku większości zmiennych binarnych wyniki były porównywalne pomiędzy terapiami. Wyniki wskazują na większą skuteczność brygatynibu w porównaniu do standardowo stosowanej w tym wskazaniu chemioterapii, sugerują także, że brygatynib może wydłużyć PFS i OS w stosunku do certynibu i alektynibu - terapii celowanych zarejestrowanych w tym wskazaniu, które potencjalnie mogą pojawić się na liście refundacyjnej. Co więcej, w populacji pacjentów z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego, uzyskano również korzystne wyniki, co wynika z bardzo dobrej penetracji brygatynibu przez barierę krew-mózg. Wnioski płynące z niniejszej analizy są spójne z wynikami uzyskanymi w porównaniu pośrednim Reckamp 2018 oraz w zidentyfikowanym opracowaniach wtórnych - metaanalizie Fan 2018 i Hou 2019.

Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych

Identyfikacja opracowań pierwotnych

Tab. 30. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Medline (PubMed), 21.10.2019.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Carcinoma, Non-Small-Cell Lung [MeSH Terms]	49 807
#2	Carcinoma, Non*Small*Cell Lung [Text Word]	49 808
#3	Carcinomas, Non*Small*Cell Lung [Text Word]	1
#4	Lung Carcinoma, Non*Small*Cell [Text Word]	49 808
#5	Lung Carcinomas, Non*Small*Cell [Text Word]	56 663
#6	Non*Small*Cell Lung Carcinomas [Text Word]	969
#7	Nonsmall Cell Lung Cancer [Text Word]	2524
#8	Non*Small*Cell Lung Carcinoma [Text Word]	51 358
#9	Carcinoma, Non*Small Cell Lung [Text Word]	49 808
#10	Non*Small Cell Lung Cancer [Text Word]	52 010
#11	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	70 133
#12	alk rearranged [Text Word]	518
#13	alk rearrangement [Text Word]	709
#14	ALK*positive [Text Word]	1529
#15	#12 OR #13 OR #14	2331
#16	AP26113 [Supplementary Concept]	40
#17	brigatinib [Text Word]	115
#18	Alunbrig [Text Word]	3
#19	AP26113 [Text Word]	70
#20	#16 OR #17 OR #18 OR #19	143
#21	Antineoplastic Protocols [MeSH Terms]	135 476
#22	CH5424802 [Supplementary Concept]	180
#23	CH5424802 [Text Word]	191
#24	alectinib [Text Word]	417
#25	Alecensa [Text Word]	11
#26	RO5424802 [Text Word]	9
#27	#21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26	135 900
#28	#20 OR #27	135 964
#29	#11 AND #15 AND #28	313

Tab. 31. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Cochrane Library, 21.10.2019.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Carcinoma, Non-Small-Cell Lung] explode all trees	3808
#2	Carcinoma, Non-Small-Cell Lung	5055
#3	Carcinoma, Non Small Cell Lung	5551
#4	Carcinomas, Non-Small-Cell Lung	151
#5	Carcinomas, Non Small Cell Lung	252
#6	Lung Carcinoma, Non-Small-Cell	5055
#7	Lung Carcinoma, Non Small Cell	5551
#8	Lung Carcinomas, Non-Small-Cell	151
#9	Lung Carcinomas, Non Small Cell	252
#10	Nonsmall Cell Lung Cancer	8326
#11	Non Small Cell Lung Carcinoma	5551
#12	Non-Small-Cell Lung Carcinoma	5055
#13	Carcinoma, Non-Small Cell Lung	5059
#14	Non-Small Cell Lung Cancer	12 167
#15	Non Small Cell Lung Cancer	12 938
#16	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	13 176
#17	alk rearranged	65
#18	alk rearrangement	115
#19	ALK positive	356
#20	#17 OR #18 OR #19	442
#21	brigatinib	59
#22	Alunbrig	2
#23	AP26113	11
#24	#21 OR #22 OR #23	60
#25	MeSH descriptor: [Antineoplastic Protocols] explode all trees	13 146
#26	alectinib	101
#27	Alecensa	6
#28	CH5424802	4
#29	RO5424802	11
#30	#25 OR #26 OR #27 OR #28	13 249
#31	#16 AND #20 AND #30	72

Tab. 32. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Embase, 21.10.2019.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'non small cell lung cancer'/exp OR 'non small cell lung cancer' AND [embase]/lim	140 902
#2	'alk rearranged'	943
#3	'alk rearrangement'	1426
#4	'alk positive'	2853
#5	#2 OR #3 OR #4	4417
#6	'brigatinib'/exp OR 'brigatinib' AND [embase]/lim	656
#7	'alectinib'/exp OR 'alectinib' AND [embase]/lim	1438
#8	#6 OR #7	1670
#9	#1 AND #5 AND #8	629

Identyfikacja badań efektywności praktycznej

Tab. 33. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Medline (PubMed), 21.10.2019.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Carcinoma, Non-Small-Cell Lung [MeSH Terms]	49 807
#2	Carcinoma, Non*Small*Cell Lung [Text Word]	49 808
#3	Carcinomas, Non*Small*Cell Lung [Text Word]	1
#4	Lung Carcinoma, Non*Small*Cell [Text Word]	49 808
#5	Lung Carcinomas, Non*Small*Cell [Text Word]	56 663
#6	Non*Small*Cell Lung Carcinomas [Text Word]	969
#7	Nonsmall Cell Lung Cancer [Text Word]	2524
#8	Non*Small*Cell Lung Carcinoma [Text Word]	51 358
#9	Carcinoma, Non*Small Cell Lung [Text Word]	49 808
#10	Non*Small Cell Lung Cancer [Text Word]	52 010
#11	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	70 133
#12	alk rearranged [Text Word]	518
#13	alk rearrangement [Text Word]	709
#14	ALK*positive [Text Word]	1529
#15	#12 OR #13 OR #14	2331
#16	AP26113 [Supplementary Concept]	40
#17	brigatinib [Text Word]	115
#18	Alunbrig [Text Word]	3
#19	AP26113 [Text Word]	70
#20	#16 OR #17 OR #18 OR #19	143
#21	#11 AND #15 AND #20	77

Tab. 34. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Cochrane Library, 21.10.2019.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Carcinoma, Non-Small-Cell Lung] explode all trees	3808
#2	Carcinoma, Non-Small-Cell Lung	5055
#3	Carcinoma, Non Small Cell Lung	5551
#4	Carcinomas, Non-Small-Cell Lung	151
#5	Carcinomas, Non Small Cell Lung	252
#6	Lung Carcinoma, Non-Small-Cell	5055
#7	Lung Carcinoma, Non Small Cell	5551
#8	Lung Carcinomas, Non-Small-Cell	151
#9	Lung Carcinomas, Non Small Cell	252
#10	Nonsmall Cell Lung Cancer	8326
#11	Non Small Cell Lung Carcinoma	5551
#12	Non-Small-Cell Lung Carcinoma	5055
#13	Carcinoma, Non-Small Cell Lung	5059
#14	Non-Small Cell Lung Cancer	12 167
#15	Non Small Cell Lung Cancer	12 938
#16	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	13 176
#17	alk rearranged	65
#18	alk rearrangement	115
#19	ALK positive	356
#20	#17 OR #18 OR #19	442
#21	brigatinib	59
#22	Alunbrig	2
#23	AP26113	11
#24	#21 OR #22 OR #23	60
#25	#16 AND #20 AND #24	33

Tab. 35. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Embase, 21.10.2019.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'non small cell lung cancer'/exp OR 'non small cell lung cancer' AND [embase]/lim	140 902
#2	'alk rearranged'	943
#3	'alk rearrangement'	1426
#4	'alk positive'	2853
#5	#2 OR #3 OR #4	4417
#6	'brigatinib' /exp OR 'brigatinib' AND [embase]/lim	656

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#7	#1 AND #5 AND #6	235

Identyfikacja opracowań wtórnych

Tab. 36. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Medline (PubMed), 21.10.2019.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Carcinoma, Non-Small-Cell Lung [MeSH Terms]	49 807
#2	Carcinoma, Non*Small*Cell Lung [Text Word]	49 808
#3	Carcinomas, Non*Small*Cell Lung [Text Word]	1
#4	Lung Carcinoma, Non*Small*Cell [Text Word]	49 808
#5	Lung Carcinomas, Non*Small*Cell [Text Word]	56 663
#6	Non*Small*Cell Lung Carcinomas [Text Word]	969
#7	Nonsmall Cell Lung Cancer [Text Word]	2524
#8	Non*Small*Cell Lung Carcinoma [Text Word]	51 358
#9	Carcinoma, Non*Small Cell Lung [Text Word]	49 808
#10	Non*Small Cell Lung Cancer [Text Word]	52 010
#11	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	70 133
#12	alk rearranged [Text Word]	518
#13	alk rearrangement [Text Word]	709
#14	ALK*positive [Text Word]	1529
#15	#12 OR #13 OR #14	2331
#16	AP26113 [Supplementary Concept]	40
#17	brigatinib [Text Word]	115
#18	Alunbrig [Text Word]	3
#19	AP26113[Text Word]	70
#20	#16 OR #17 OR #18 OR #19	143
#21	#11 AND #15 AND #20	77

Tab. 37. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Cochrane Library, 21.10.2019.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Carcinoma, Non-Small-Cell Lung] explode all trees	3808
#2	Carcinoma, Non-Small-Cell Lung	5055
#3	Carcinoma, Non Small Cell Lung	5551
#4	Carcinomas, Non-Small-Cell Lung	151
#5	Carcinomas, Non Small Cell Lung	252

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#6	Lung Carcinoma, Non-Small-Cell	5055
#7	Lung Carcinoma, Non Small Cell	5551
#8	Lung Carcinomas, Non-Small-Cell	151
#9	Lung Carcinomas, Non Small Cell	252
#10	Nonsmall Cell Lung Cancer	8326
#11	Non Small Cell Lung Carcinoma	5551
#12	Non-Small-Cell Lung Carcinoma	5055
#13	Carcinoma, Non-Small Cell Lung	5059
#14	Non-Small Cell Lung Cancer	12 167
#15	Non Small Cell Lung Cancer	12 938
#16	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	13 176
#17	alk rearranged	65
#18	alk rearrangement	115
#19	ALK positive	356
#20	#17 OR #18 OR #19	442
#21	brigatinib	59
#22	Alunbrig	2
#23	AP26113	11
#24	#21 OR #22 OR #23	60
#25	#16 AND #20 AND #24	33

Tab. 38. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Embase, 21.10.2019.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'non small cell lung cancer'/exp OR 'non small cell lung cancer' AND [embase]/lim	140 902
#2	'alk rearranged'	943
#3	'alk rearrangement'	1426
#4	'alk positive'	2853
#5	#2 OR #3 OR #4	4417
#6	'brigatinib'/exp OR 'brigatinib' AND [embase]/lim	656
#7	#1 AND #5 AND #6	235

Aneks 2. Prace włączone do opracowania

Poniżej przedstawiono referencje prac włączonych do przeglądu systematycznego zidentyfikowanych w wyniku przeszukiwania elektronicznych baz danych i referencji odnalezionych doniesień.

Badania pierwotne

Brygatynib w dawce 180 mg/doba z 7-dniowym wprowadzeniem 90 mg

ALTA

Kim DW, Tiseo M, Ahn MJ, Reckamp KL, Hansen KH, Kim SW, Huber RM, West HL, Groen HJM, Hochmair MJ, Leighl NB, Gettinger SN, Langer CJ, Paz-Ares Rodríguez LG, Smit EF, Kim ES, Reichmann W, Haluska FG, Kerstein D, Camidge DR. Brigatinib in Patients With Crizotinib-Refractory Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: A Randomized, Multicenter Phase II Trial. *J Clin Oncol*. 2017 Aug 1;35(22):2490-2498. doi: 10.1200/JCO.2016.71.5904.

Huber RM, Kim D-W, Ahn M-J, Langer CJ, Tiseo M, West H, Groen H, Reckamp KL, Hochmair MJ, Leighl NB, Holmskov Hansen K, Gettinger SN, Paz-Ares LG, Kim ES, Smit EF, Kim SW, Reichmann W, Kerstein D, Camidge DR. Brigatinib (BRG) in crizotinib (CRZ)-refractory ALK+ non-small cell lung cancer (NSCLC): Efficacy updates and exploratory analysis of CNS ORR and overall ORR by baseline (BL) brain lesion status. *Journal of Clinical Oncology* 2018 36:15_suppl, 9061-9061. (z referencji)

Study 101

Gettinger SN, Bazhenova LA, Langer CJ, Salgia R, Gold KA, Rosell R, Shaw AT, Weiss GJ, Tugnait M, Narasimhan NI, Dorer DJ, Kerstein D, Rivera VM, Clackson T, Haluska FG, Camidge DR. Activity and safety of brigatinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer and other malignancies: a single-arm, open-label, phase 1/2 trial. *Lancet Oncol*. 2016 Dec;17(12):1683-1696. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30392-8.

Bazhenova L, Gettinger SN, Langer CJ, Salgia R, Gold KA, Rosell R, Tsang Shaw A, Weiss GJ, Haney J, Rivera VM, Kerstein D, Camidge DR. Brigatinib (BRG) in patients (pts) with ALK+ non-small cell lung cancer (NSCLC): Updates from a phase 1/2 trial. *Journal of Clinical Oncology* 2017 35:15_suppl, e20682-e20682.

Technologia opcjonalna - alektynib

ALUR

Novello S, Mazières J, Oh IJ, de Castro J, Migliorino MR, Helland Å, Dziadziuszko R, Griesinger F, Kotb A, Zeaiter A, Cardona A, Balas B, Johannsdottir HK, Das-Gupta A, Wolf J. Alelectinib versus chemotherapy in crizotinib-pretreated anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non-small-cell lung cancer: results from the phase III ALUR study. *Ann Oncol*. 2018 Apr 14. doi: 10.1093/annonc/mdy121.

NP28673

Ou SH, Ahn JS, De Petris L, Govindan R, Yang JC, Hughes B, Lena H, Moro-Sibilot D, Bearz A, Ramirez SV, Mekhail T, Spira A, Bordogna W, Balas B, Morcos PN, Monnet A, Zeaiter A, Kim DW. Alectinib in Crizotinib-Refractory ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer: A Phase II Global Study. *J Clin Oncol*. 2016 Mar 1;34(7):661-8. doi: 10.1200/JCO.2015.63.9443.

NP28761

Shaw AT, Gandhi L, Gadgeel S, Riely GJ, Cetnar J, West H, Camidge DR, Socinski MA, Chiappori A, Mekhail T, Chao BH, Borghaei H, Gold KA, Zeaiter A, Bordogna W, Balas B, Puig O, Henschel V, Ou SI; study investigators. Alectinib in ALK-positive, crizotinib-resistant, non-small-cell lung cancer: a single-group, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2016 Feb;17(2):234-242. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00488-X.

Ou SI, Socinski MA, Gadgeel S, Gandhi L, West H, Chiappori AA, Cohen V, Riely GJ, Smoljanovic V, Bordogna W, Wright E, Debusk K, Zeaiter A, Shaw AT. Patient-reported outcomes in a phase II, North American study of alectinib in patients with ALK-positive, crizotinib-resistant, non-small cell lung cancer. *ESMO Open*. 2018 Jul 12;3(5):e000364. doi: 10.1136/esmoopen-2018-000364.

NP28673 i NP28761 - łączne wyniki

Yang JC, Ou SI, De Petris L, Gadgeel S, Gandhi L, Kim DW, Barlesi F, Govindan R, Dingemans AC, Crino L, Lena H, Popat S, Ahn JS, Dansin E, Golding S, Bordogna W, Balas B, Morcos PN, Zeaiter A, Shaw AT. Pooled Systemic Efficacy and Safety Data from the Pivotal Phase II Studies (NP28673 and NP28761) of Alectinib in ALK-positive Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2017 Oct;12(10):1552-1560. doi: 10.1016/j.jtho.2017.06.070.

Badania efektywności praktycznej

Hochmair 2018

Hochmair, Maximilian & Naber, J. & Schwab, Sophia & Setinek, Ulrike & Krenbek, Dagmar & Holzer, M. & Fabikan, Hannah & Watzka, Stefan & Koger, R. & Fazekas, Andreas & Bitterlich, E. & Valipour, Arschang & Burghuber, Otto. (2018). P2.13-03 Real-Life Experience with Brigatinib in Pretreated EML4-ALK Translocated NSCLC Patients. *Journal of Thoracic Oncology*. 13. S799. 10.1016/j.jtho.2018.08.1398.

Opracowania wtórne

Fan 2018

Fan J, Fong T, Xia Z, Zhang J, Luo P. The efficacy and safety of ALK inhibitors in the treatment of ALK-positive non-small cell lung cancer: A network meta-analysis. *Cancer Med*. 2018;7:4993-5005. doi: 10.1002/cam4.1768.

Hou 2019

Hou H, Sun D, Liu K, Jiang M, Liu D, Zhu J, Zhou N, Cong J, Zhang X. The safety and serious adverse events of approved ALK inhibitors in malignancies: a meta-analysis. *Cancer Manag Res*. 2019 May 7;11:4109-4118. doi: 10.2147/CMAR.S190098.

Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania

Badania pierwotne

Tab. 39. Prace wykluczone z przeglądu - badania pierwotne.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Ahn 2017	Ahn M et al., Brigatinib in crizotinib-refractory ALK+ NSCLC: updated efficacy and safety results from ALTA, a randomized phase 2 trial, Journal of thoracic oncology, November 2017, Volume 12, Issue 11, Supplement 2, Pages S1755-S1756.	Publikacja nie spełnia kryteriów włączenia do analizy: została opublikowana przed publikacjami pełno tekstowymi i nie wnosi nic ponad informacje zawarte w pełno tekstowych publikacjach.
Ahn 2017	Ahn M-J. et al., Brigatinib (BRG) in crizotinib (CRZ)-refractory ALK+ non-small cell lung cancer (NSCLC): updates from ALTA, a pivotal randomized phase 2 trial, 2017; Journal of Clinical Oncology 35, no. 15_suppl	Publikacja nie spełnia kryteriów włączenia do analizy: została opublikowana przed publikacjami pełno tekstowymi i nie wnosi nic ponad informacje zawarte w pełno tekstowych publikacjach.
Bazhenova 2016	Bazhenova L. et al., Brigatinib (BRG) in patients (Pts) with anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non-small cell lung cancer (NSCLC) in a phase 1/2 trial, Annals of Oncology 27 (Supplement 6): vi416-vi454, 2016.	Publikacja nie spełnia kryteriów włączenia do analizy: została opublikowana przed publikacjami pełno tekstowymi i nie wnosi nic ponad informacje zawarte w pełno tekstowych publikacjach.
Bazhenova 2017	Bazhenova L.A. et al., Brigatinib (BRG) in anaplastic lymphoma kinase (ALK)- positive nonsmall cell lung cancer (NSCLC): long-term efficacy and safety results from a phase 1/2 trial, Annals of Oncology, Volume 28, Supplement 5, September 2017: 479-80	Wyniki pokrywają się ze zidentyfikowanym i włączonym do niniejszej analizy abstraktem konferencyjnym: Bazhenova L, Gettinger SN, Langer CJ, Salgia R, Gold KA, Rosell R, Tsang Shaw A, Weiss GJ, Haney J, Rivera VM, Kerstein D, Camidge DR. Brigatinib (BRG) in patients (pts) with ALK+ non-small cell lung cancer (NSCLC): Updates from a phase 1/2 trial. Journal of Clinical Oncology 2017 35:15_suppl, e20682-e20682.
Camidge 2017a	Camidge DR, Gadgeel S, Ou S-H, Gandhi L, Riely G, Cetnar J, West H, Socinski M, Chiappori A, Mekhail T, Chao B, Borghaei H, Gold K, Bordogna W, Balas B, Noe J, Golding S, Zeaiter A, Shaw A. Updated efficacy and safety data from the phase 2 NP28761 study of alectinib in ALK-positive non-small-cell lung cancer. Journal of Thoracic Oncology (2017) 12:1 Supplement 1 (S378).	Połączone wyniki badań NP28673 i NP28761; abstrakt konferencyjny nie wnoszący nic ponad dane zawarte w głównych publikacjach oraz nowszej publikacji sumującej wyniki tych dwóch badań, uwzględnionej w analizie.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Camidge 2017b	Camidge D.R. et al., Hypertension with brigatinib: experience in ALTA, a randomized phase 2 trial in crizotinib-refractory ALK+ NSCLC, November 2017 Volume 12, Issue 11, Supplement 2, Page S1893.	Publikacja dotyczy jednego ze zdarzeń niepożądanych - brak wartości porównawczej.
Camidge 2017c	Camidge D.R. et al., Depth of target lesion response to brigatinib and its association with outcomes in patients with ALK+ NSCLC in the alta trial, 2017; Journal of Thoracic Oncology, Vol. 12, No. 11S2: S1892-S2068.	Publikacja nie spełnia kryteriów włączenia do analizy: wyniki przedstawiono łącznie dla obu schematów dawkowania BRG.
Gadgeel 2016	Gadgeel SM, Shaw AT, Govindan R, Gandhi L, Socinski MA, Camidge DR, De Petris L, Kim DW, Chiappori A, Moro-Sibilot DL, Duruisseaux M, Crino L, De Pas T, Dansin E, Tessmer A, Yang JC, Han JY, Bordogna W, Golding S, Zeaiter A, Ou SI. Pooled Analysis of CNS Response to Alectinib in Two Studies of Pretreated Patients With ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol. 2016 Dec;34(34):4079-4085.	Połączone wyniki badań NP28673 i NP28761; dodatkowa analiza nie wnosząca nic ponad dane zawarte w głównych publikacjach oraz nowszej publikacji sumującej wyniki tych dwóch badań, uwzględnionej w analizie.
Gadgeel 2018	Gadgeel S, Shaw AT, Barlesi F, Crinò L, Yang JC, Dingemans AC, Kim DW, de Marinis F, Schulz M, Liu S, Gupta R, Kotb A, Ou SI. Cumulative incidence rates for CNS and non-CNS progression in two phase II studies of alectinib in ALK-positive NSCLC. Br J Cancer. 2018 Jan;118(1):38-42. doi: 10.1038/bjc.2017.395.	Połączone wyniki badań NP28673 i NP28761; poboczna analiza nie wnosząca nic ponad dane zawarte w głównych publikacjach.
Gandhi 2015	Gandhi L, Shaw A, Gadgeel SM, Riely G, Cetnar J, West HJ, Camidge DR, Socinski MA, Chiappori A, Mekhail T, Chao BH, Borghaei H, Gold KA, Zeaiter AH, Bordogna W, Balas B, Puig O, Henschel V, Ignatius Ou S-H. A phase II, open-label, multi-center study of the ALK inhibitor alectinib in an ALK+ non-small-cell lung cancer (NSCLC) U.S./Canadian population who had progressed on crizotinib (NP28761). Journal of Clinical Oncology (2015) 33:15 SUPPL. 1.	Abstrakt konferencyjny do badania NP28761, dotyczący subpopulacji pacjentów z Kanady i Stanów Zjednoczonych.
Gettinger 2016	Gettinger SN, Zhang S, Hodgson JG, Bazhenova L, Burgers S, Kim D-W, Tan DS-W, Koh HA, Ho JCM., Ramirez SV, Shaw AT, Weiss GJ, Langer CJ, Huber RM, Ahn M-J, Reichmann WG, Kerstein D, Rivera VM, Camidge DR. Activity of brigatinib (BRG) in crizotinib (CRZ) resistant patients (pts) according to ALK mutation status. Journal of Clinical Oncology (2016) 34 Supplement 15.	Abstrakt konferencyjny dotyczący dwóch badań: ALTA i Study 101, nie wnoszący nic ponad dane zawarte w głównych publikacjach.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Gettinger 2016	Gettinger SN, Bazhenova LA, Salgia R, Langer CJ, Gold K, Rosell R, Shaw AT, Weiss GJ, Dorer DJ, Rivera VM et al. Efficacy and safety of brigatinib (AP26113) in ALK+ NSCLC: phase 1/2 trial results. Lung cancer. Conference: 14th annual british thoracic oncology group conference. Ireland 2016;91;Supplement 1;S20-S21.	Abstrakt konferencyjny do badania Study 101, nie wnoszący do analizy nic ponad dane zawarte w głównej publikacji.
Hochmair 2017	Hochmair MJ, Tiseo M, Reckamp KL, West HL, Groen HJ, Langer CJ, Reichmann W, Kerstein D, Kim D-W, Camidge DR. Brigatinib in crizotinib-refractory ALK1 NSCLC: updates from the pivotal randomized phase 2 Trial (ALTA) SO: Annals of oncology. Conference: 7th european lung cancer conference, ELCC 2017. Switzerland 2017;28;Supplement 2;iii35-iii36.	Abstrakt konferencyjny do badania ALTA, nie wnoszący do analizy nic ponad dane zawarte w głównej publikacji.
Hochmair 2018	Hochmair M. et al., Updated efficacy and safety results from ALTA, a randomized phase 2 trial of brigatinib in crizotinib-refractory ALK+ NSCLC, Oncol Res Treat 2018; 41(suppl 4): 271	Publikacja nie spełnia kryteriów włączenia do analizy: opublikowano w niej wyniki na dzień 21.02.2017, a więc przed publikacjami uwzględnionymi w analizie i nie wnosi nic ponad informacje zawarte w analizie.
Langer 2017a	Langer CJ, Huang H, Huang J, Kerstein D, Reichmann W, Speck RM, Lenderking WR. Patient-reported outcomes and quality of life in ALTA: the randomized phase 2 study of brigatinib (BRG) in advanced ALK+ non-small cell lung cancer (NSCLC). Journal of clinical oncology. Conference: 2017 annual meeting of the american society of clinical oncology, ASCO. United States 2017;35;15 Supplement 1.	Abstrakt konferencyjny do badania ALTA, nie wnoszący do analizy nic ponad dane zawarte w głównej publikacji.
Langer 2017b	Langer C. et al., Overall survival (OS) after disease progression (PD) on brigatinib in patients with crizotinib-refractory ALK+NSCLC in ALTA, 2017; Journal of Thoracic Oncology, Vol. 12, No. 11S2, November, Abstracts S1893-4	Publikacja nie spełnia kryteriów włączenia do analizy: analiza post hoc.
Morcos 2018	Morcos PN, Nueesch E, Jaminion F, Guerini E, Hsu JC, Bordogna W, Balas B, Mercier F. Exposure-response analysis of alectinib in crizotinib-resistant ALK-positive non-small cell lung cancer. Cancer Chemotherapy and Pharmacology (2018) 82:1 (129-138).	Połączone wyniki badań NP28673 i NP28761; poboczna analiza nie wnosząca nic ponad dane zawarte w głównych publikacjach.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Ou 2017a	Ou S-HI, Tiseo M, Camidge R, Ahn M-J, Huber RM, Hochmair MJ, Kim S-W, West HL, Reckamp KL, Molina JR et al. Intracranial efficacy of brigatinib (BRG) in patients (Pts) With crizotinib (CRZ)-refractory anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non-small cell lung cancer (NSCLC) and baseline CNS metastases. Annals of oncology. Conference: 42nd ESMO congress, ESMO 2017. Spain 2017; 28; Supplement 5; v480-v481.	Abstrakt konferencyjny do badania ALTA, nie wnoszący do analizy nic ponad dane zawarte w głównej publikacji.
Ou 2017b	Ou S-H.I. et al., Brigatinib (BRG) in patients (pts) with crizotinib (CRZ)-refractory ALK+ non-small cell lung cancer (NSCLC) and brain metastases in the pivotal randomized phase 2 ALTA trial, 2017; Journal of Clinical Oncology 35, no. 15_suppl	Część wyników pokrywa się z wynikami w publikacji Kim 2017 włączonej do analizy, reszta nie może być użyta w porównaniu ze względu na brak danych dla komparatorów.
Rosell 2016	Rosell R, Gettinger SN, Bazhenova LA, Langer CJ, Salgia R, Shaw AT, Narasimhan NI, Dorer DJ, Kerstein D, Camidge DR. Brigatinib efficacy and safety in patients (Pts) with anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive (ALK+) non-small cell lung cancer (NSCLC) in a phase 1/2 trial. Journal of Thoracic Oncology (2016) 11:4 SUPPL. 1 (S114).	Abstrakt konferencyjny do badania Study 101, nie wnoszący do analizy nic ponad dane zawarte w głównej publikacji.
Tiseo 2017	Tiseo M, Huber RM, Hochmair MJ, Bazhenova LA, Ou S-HI, Reichmann W, Haney J, Kerstein D, Camidge DR, Gettinger SN. Brigatinib in ALK+ NSCLC pts with intracranial CNS metastases in 2 clinical trials. Annals of Oncology (2017) 28 Supplement 2 (iii31).	Abstrakt konferencyjny dotyczący dwóch badań: ALTA i Study 101, nie wnoszący nic ponad dane zawarte w głównych publikacjach.

Badania efektywności praktycznej

Tab. 40. Prace wykluczone z przeglądu - badania efektywności praktycznej.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
BRIGALK	Descourt R, Perol M, Rousseau-Bussac G, Planchard D, Mennecier B, Wislez M, Cortot A, Guisier F, Galland L, D'oro P, Schott R, Dansin E, Arrondeau J, Auliac J-Bernard, Chouaid C, Brigatinib in patients with ALK-positive advanced non-small-cell lung cancer pretreated with sequential ALK inhibitors: a multicentric real-world study (BRIGALK study), Lung Cancer (2019),	Ponad 93% pacjentów otrzymało uprzednio min. 2 linie leczenia TKI, a więc oprócz kryzotyningu byli uprzednio leczeni jeszcze innym preparatem.

Opracowania wtórne

Tab. 41. Prace wykluczone z przeglądu - opracowania wtórne.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Imase 2017	Imase R, Endo S, Sasahara Y, Shinmura T, Ozawa T, Majima H, Hara T, Shimada H, Yamauchi S, Sakakibara Y, Kobayashi A, Yamazaki K, Jin Y, Yamanaka K, Matsubara O. Efficacy and safety of anaplastic lymphoma kinase (ALK) tyrosine kinase inhibitors in ALK-positive non-small cell lung cancer. <i>Journal of Thoracic Oncology</i> (2017) 12:11 Supplement 2 (S1954).	Abstrakt konferencyjny.
Camidge 2018	Camidge DR, Kim DW, Tiseo M, Langer CJ, Ahn MJ, Shaw AT, Huber RM, Hochmair MJ, Lee DH, Bazhenova LA, Gold KA, Ou SI, West HL, Reichmann W, Haney J, Clackson T, Kerstein D, Gettinger SN. Exploratory Analysis of Brigatinib Activity in Patients With Anaplastic Lymphoma Kinase Positive Non Small Cell Lung Cancer and Brain Metastases in Two Clinical Trials. <i>J Clin Oncol</i> . 2018 May 16;JCO2017775841. doi: 10.1200/JCO.2017.77.5841.	Brak znamion przeglądu systematycznego.

Aneks 4. Wyniki wyszukiwania rejestrów badań klinicznych

clinicaltrials.gov

Tab. 42. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie ClinicalTrials.gov.

NCT	Nazwa badania	Interwencja	Komparator	Wyniki na stronie rejestru	Zidentyfikowane publikacje	Status badania
NCT02604342	Alectinib Versus Pemetrexed or Docetaxel in Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NDRP) Participants Previously Treated With Platinum-Based Chemotherapy and Crizotinib	Alekty nib	Docetaksel Pemetreksed	Dostępne	Brak	Aktywne (rekrutacja zakończona)
NCT02094573	A Study to Evaluate the Efficacy of Brigatinib (AP26113) in Participants With Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Positive, Non-small Cell Lung Cancer (NDRP) Previously Treated With Crizotinib	Brygatynib	-	Dostępne	<ul style="list-style-type: none"> Camidge DR, Kim DW, Tiseo M, Langer CJ, Ahn MJ, Shaw AT, Huber RM, Hochmair MJ, Lee DH, Bazhenova LA, Gold KA, Ou SI, West HL, Reichmann W, Haney J, Clackson T, Kerstein D, Gettinger SN. Exploratory Analysis of Brigatinib Activity in Patients With Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer and Brain Metastases in Two Clinical Trials. <i>J Clin Oncol</i>. 2018 May 16;JCO2017775841. doi: 10.1200/JCO.2017.77.5841. [Epub ahead of print] 	Aktywne (rekrutacja zakończona)

NCT	Nazwa badania	Interwencja	Komparator	Wyniki na stronie rejestru	Zidentyfikowane publikacje	Status badania
NCT01449461	A Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Preliminary Anti-Tumor Activity of the Oral Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)/Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Inhibitor Brigatinib (AP26113)	Brygatynib	-	Dostępne	<ul style="list-style-type: none"> Camidge DR, Kim DW, Tiseo M, Langer CJ, Ahn MJ, Shaw AT, Huber RM, Hochmair MJ, Lee DH, Bazhenova LA, Gold KA, Ou SI, West HL, Reichmann W, Haney J, Clackson T, Kerstein D, Gettinger SN. Exploratory Analysis of Brigatinib Activity in Patients With Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer and Brain Metastases in Two Clinical Trials. <i>J Clin Oncol.</i> 2018 May 16;JCO2017775841. doi: 10.1200/JCO.2017.77.5841. [Epub ahead of print] Gettinger SN, Bazhenova LA, Langer CJ, Salgia R, Gold KA, Rosell R, Shaw AT, Weiss GJ, Tugnait M, Narasimhan NI, Dorer DJ, Kerstein D, Rivera VM, Clackson T, Haluska FG, Camidge DR. Activity and safety of brigatinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer and other malignancies: a single-arm, open-label, phase 1/2 trial. <i>Lancet Oncol.</i> 2016 Dec; 17(12):1683-1696. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30392-8. Epub 2016 Nov 8. Yu HA, Riely GJ. Second-generation epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in lung cancers. <i>J Natl Compr Canc Netw.</i> 2013 Feb 1; 11(2):161-9. 	Aktywne (rekrutacja zakończona)
NCT03596866	An Efficacy Study Comparing Brigatinib Versus Alectinib in Advanced Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive (ALK+) Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) Participants Who Have Progressed on Crizotinib (ALTA-3)	Brygatynib	Alektynib	Brak	Brak	Rekrutuje pacjentów.

Tab. 43. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie clinicaltrialsregister.eu.

Numer kodowy protokołu sponsora	Nazwa badania	Interwencja	Komparator	Wyniki na stronie rejestru	Zidentyfikowane publikacje	Status badania
MO29750	Randomised, multicenter, Phase III, open-label study of alectinib versus pemetrexed or docetaxel in anaplastic lymphoma kinase-positive advanced non-small cell lung cancer patients previously treated with platinum-based chemotherapy and crizotinib.	Alektynib	Docetaksel Pemetreksed	Tak	Brak	Aktywne
AP26113-13-201	A Randomized Phase 2 Study of AP26113 in Patients with ALK-positive, Non-small Cell Lung Cancer (NDRP) Previously Treated with Crizotinib	Brygatynib	-	Tak	Brak	Zakończone
JPRN-UMIN000036861	Comparative efficacy of brigatinib and alectinib in ALK-rearrangement advanced non-small cell lung cancer with central nervous system metastasis: a network meta-analysis of phase3 randomized trials - brigatinib veusus alectinib in NSCLC	Brygatynib	Alektynib	Nie	Brak	Obserwacja zakończona

Aneks 5. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w poszczególnych pierwotnych badaniach klinicznych

Tab. 44. Kryteria włączenia i wykluczenia.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
ALUR	<ul style="list-style-type: none"> • Histologicznie lub cytologicznie potwierdzone rozpoznanie zaawansowanego lub nawracającego NDRP (stadium IIIB) lub z przerzutami (stopień IV), ALK dodatniego. Obecność rearanżacji ALK musi być określona za pomocą fluorescencyjnej hybrydyzacji in situ (FISH) lub testu immunohistochemicznego (IHC). • Pacjent otrzymał dwie linie leczenia, które musiały obejmować jedną linię chemioterapii opartej na związkach platyny i jedną linię kryzotynibu. • Wcześniejsze przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego lub przerzuty do opon mózgowo-rdzeniowych były akceptowalne, o ile nie dawały objawów. • Pacjenci z objawowymi przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego, w przypadku których nie można zastosować radioterapii, mogą uczestniczyć w badaniu. • Mierzalna choroba wg RECIST (wersja 1.1) przed podaniem badanego leku. • Stan sprawności w skali Eastern Cooperative Oncology (ECOG) w zakresie 0-2. • Kobiety w wieku rozrodczym muszą uzyskać ujemny wynik testu ciążowego w ciągu 3 dni przed rozpoczęciem leczenia. 	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z wcześniejszym nowotworem złośliwym w ciągu ostatnich 3 lat (poza leczonym podstawnokomórkowym rakiem skóry, wczesnym nowotworem przewodu pokarmowego [GI] po resekcji endoskopowej lub rakiem szyjki macicy in situ). • Pacjenci, którzy otrzymali wcześniej jakiegokolwiek inhibitor ALK inny niż kryzotynib. • Jakiegokolwiek zaburzenie przewodu pokarmowego, które może wpływać na wchłanianie leków doustnych.
NP28761	<ul style="list-style-type: none"> • Potwierdzony histologicznie, miejscowo zaawansowany, nie poddający się leczeniu, lub przerzutowy NDRP. • Rearanżacja ALK potwierdzona przez test zatwierdzony przez FDA. • Nieskuteczne leczenie NDRP kryzotynibem. • Mierzalna choroba zdefiniowana przez kryteria RECIST v1.1. 	<ul style="list-style-type: none"> • Wcześniejsze leczenie inhibitorem ALK innym niż kryzotynib. • Przerzuty do mózgu lub opon mózgowo-rdzeniowych, które są objawowe i/lub wymagają leczenia. • Poważne zaburzenia czynności serca w wywiadzie.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> • Stan sprawności wg Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) mniejszy lub równy 2. • Właściwe funkcjonowanie hematologiczne, wątroby i nerek. 	<ul style="list-style-type: none"> • Aktywne zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B, wirusowym zapaleniem wątroby typu C lub ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) - aktualne lub w wywiadzie. • Klinicznie istotne nieprawidłowości w pracy układu pokarmowego, które mogą wpływać na wchłanianie leku. • Kobiety w ciąży lub karmiące piersią.
NP28673	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci dorośli, tj. ≥ 18 lat. • Miejscowo zaawansowany lub przerzutowy niedrobnokomórkowy rak płuca (stadium IIIB lub IV według AJCC). • Stan sprawności wg Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) w zakresie 0-2. • Udokumentowana rearanżacja genu ALK na podstawie testu zatwierdzonego przez FDA. • Wcześniejsze leczenie kryzotynibem i progresja zgodnie z kryteriami RECIST v1.1; pacjenci mogą być albo nieleczeni chemioterapią, albo otrzymać przynajmniej jedną linię chemioterapii opartej na związkach platyny. • Odpowiednie funkcjonowanie hematologiczne, wątroby i nerek. • Pacjenci z przerzutami do mózgu lub opon mózgowych byli dopuszczeni do badania, jeśli nie dają objawów neurologicznych i są klinicznie stabilne przez co najmniej 2 tygodnie. • Mierzalna choroba zgodnie z kryteriami RECIST v1.1 przed podaniem badanego leku. 	<ul style="list-style-type: none"> • Stosowanie innych inhibitorów ALK oprócz kryzotynibu. • Stosowanie jakiejkolwiek wcześniejszej chemioterapii cytotoksycznej z powodu NDRP ALK+ w ciągu 4 tygodni przed rozpoczęciem badania. • Pacjenci, którzy otrzymali kryzotynib lub jakiegokolwiek inne inhibitory kinazy tyrozynowej, muszą mieć minimalny 2-tygodniowy okres wmywania przed pierwszą dawką. • Aktywne niekontrolowane choroby zakaźne wymagające leczenia. • Toksyczność 3. stopnia lub wyższa z powodu wcześniejszej terapii. • Przeszczep narządu w wywiadzie. • Równoczesne stosowanie terapii przeciwnowotworowych innych niż podawane w tym badaniu. • Wyjściowe QTc > 470 ms lub wyjściowa objawowa bradykardia < 45 uderzeń na minutę. • Kobiety w ciąży lub karmiące piersią. • Infekcja HIV lub AIDS. • Wywiad w kierunku znaczącej alergii związanej z lekami (np. anafilaksja). • Każda klinicznie istotna współistniejąca choroba lub stan, które mogą zakłócać lub w przypadku których leczenie może zaburzać prowadzenie badań lub wchłanianie leków doustnych, lub które, zdaniem głównego badacza, stanowią niedopuszczalne ryzyko dla pacjenta.
ALTA	<ul style="list-style-type: none"> • Potwierdzona histologicznie lub cytologicznie diagnoza lokalnie zaawansowanego NDRP ALK+. 	<ul style="list-style-type: none"> • Stosowanie wcześniej inhibitora ALK innego niż kryzotynib. • Otrzymanie kryzotynibu w ciągu 3 dni od pierwszej dawki brygatynibu (dzień 1, cykl 1).

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> • Rearanżacja ALK określona za pomocą zatwierdzonego testu fluorescencyjnej hybrydyzacji in situ VISH® ALK Break-Apart (FISH) lub za pomocą innego testu testu Vysis® FISH. • Progresja choroby podczas leczenia kryzotynibem. • Co najmniej jedna mierzalna zmiana wg kryteriów RECIST (wersja 1.1). Wcześniej napromieniowane zmiany miejscowe nie mogą być liczone jako docelowe zmiany o ile nie ma wyraźnych oznak progresji od czasu napromieniowania. Zmiany chorobowe mózgu nie mogą być liczone jako zmiany docelowe, jeżeli były: uprzednio leczone za pomocą radioterapii całego mózgu (WBRT) w ciągu 3 miesięcy lub uprzednio leczone radiochirurgią stereotaktyczną (SRS) lub chirurgiczną resekcją. • Powrót do zdrowia po toksyczności związanej ze wcześniejszą terapią przeciwnowotworową na podstawie CTCAE w wersji 4.0. w stopniu < 2. • Pacjenci dowolnej płci w wieku > 18 lat. • Oczekiwana długość życia \geq 3 miesiące. • Odpowiednia funkcja narządowa i hematologiczna: <ul style="list-style-type: none"> ○ aminotransferaza alaninowa (ALT)/aminotransferaza asparaginianowa (AST) \leq 2,5 x górna granica normy (GGN); \leq 5 x górna granica jest dopuszczalna, jeśli występują przerzuty do wątroby); ○ całkowita bilirubina w surowicy \leq 1,5 x GGN (< 3,0 x GGN dla uczestników z zespołem Gilberta); ○ stężenie kreatyniny w surowicy \leq 1,5 x GGN; ○ lipaza/amylaza w surowicy \leq 1,5 x GGN; ○ bezwzględna liczba neutrofilów (ANC) \geq 1500/μL; ○ płytki krwi \geq 75000/μL; ○ hemoglobina \geq 10 g/dL; ○ ECOG \leq 2; 	<ul style="list-style-type: none"> • Otrzymanie cytotoksycznej chemioterapii, badanego produktu leczniczego lub radioterapii w ciągu 14 dni, z wyjątkiem SRS. • Otrzymywanie przeciwciał monoklonalnych lub przebycie poważnej operacji w ciągu 30 dni do pierwszej dawki brygatynibu. • Diagnoza innego pierwotnego nowotworu złośliwego w ciągu ostatnich 3 lat (z wyjątkiem odpowiednio leczonego nieczerniakowego raka skóry, raka szyjki macicy in situ lub raka gruczołu krokowego). • Obecność objawowych przerzutów w OUN, które są neurologicznie niestabilne lub wymagają zwiększenia dawki kortykosteroidów. • Aktualna kompresja rdzenia kręgowego. • Znacząca, niekontrolowana lub aktywna choroba sercowo-naczyniowa, obejmująca w szczególności: <ul style="list-style-type: none"> ○ zawał mięśnia sercowego w ciągu 6 miesięcy przed przyjęciem pierwszej dawki brygatynibu; ○ niestabilną dławicę piersiową w ciągu 6 miesięcy przed przyjęciem pierwszej dawki brygatynibu; ○ zastoinową niewydolność serca (CHF) w ciągu 6 miesięcy przed przyjęciem pierwszej dawki brygatynibu; ○ wywiad w kierunku klinicznie istotnej (ustalonej przez lekarza prowadzącego) przedsiolkowej arytmii; ○ wywiad w kierunku komorowych zaburzeń rytmu serca; ○ zdarzenie mózgowo-naczyniowe lub przejściowy atak niedokrwienności w ciągu 6 miesięcy przed przyjęciem pierwszej dawki brygatynibu. • Pacjenci, którzy obecnie lub w wywiadzie mają płucną chorobę śródmiąższową lub zapalenia płuc związanego z lekiem.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> ○ prawidłowy odstęp QT w badaniu przesiewowym elektrokardiogramu (EKG), zdefiniowany jako skorygowany odstęp QT (Fridericia) (QTcF) ≤ 450 ms u mężczyzn lub ≤ 470 ms u kobiet. • Negatywny test ciążowy w przypadku kobiet w wieku rozrodczym. 	<ul style="list-style-type: none"> • Ciągła lub aktywna infekcja. Wymóg stosowania antybiotyków dożylnych (IV) uważany jest za aktywne zakażenie. • Wywiad w kierunku infekcji HIV. • Krwawienie z przewodu pokarmowego lub aktywne lub w ciągu ostatnich 3 miesięcy przed podaniem pierwszej dawki brygatynibu. • Nadwrażliwość na brygatynib. • Zespół złego wchłaniania lub inne choroby przewodu pokarmowego, które mogą wpływać na wchłanianie badanego leku po podaniu drogą doustną. • Jakikolwiek stan lub choroba, która w opinii badacza mogłaby narazić bezpieczeństwo pacjentów lub wpłynąć na ocenę leku. • Pacjentki w ciąży lub karmiące piersią.
Study 101	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci muszą mieć dostępną do analizy tkankę guza. Jeśli nie jest dostępna wystarczająca ilość tkanki, uczestnicy muszą poddać się biopsji w celu uzyskania odpowiednich próbek. Dla uczestników kohort 2, 3 i 5, dla których określono niepowodzenie wcześniejszej terapii (kryzotynib dla kohort 2 i 5, inhibitor EGFR-TKI dla kohorty 3), tkanka nowotworowa musi być dostępna po niepowodzeniu wcześniejszej terapii. • Mierzalna choroba według kryteriów RECIST. • Pacjenci dowolnej płci w wieku ≥ 18 lat. • Stan sprawności w skali ECOG 0 lub 1. • Minimalna oczekiwana długość życia 3 miesiące lub więcej. • Właściwa funkcja nerek i wątroby. • Właściwa funkcja szpiku kostnego. • Normalny odstęp QT w ocenie przesiewowej elektrokardiogramu (EKG). • W przypadku kobiet w wieku rozrodczym - udokumentowany negatywny test ciążowy przed rejestracją. <p><u>Kryteria kwalifikacji specyficzne dla kohort</u> CZĘŚĆ 1: Faza eskalacji dawki:</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Otrzymanie badanego leku ≤ 14 dni przed rozpoczęciem stosowania brygatynibu. • Przyjmowanie ogólnoustrojowej terapii przeciwnowotworowej lub radioterapii ≤ 14 dni przed rozpoczęciem leczenia brygatynibem (z wyjątkiem erlotynibu, gefitynibu lub kryzotynibu, które są dozwolone do 72 godzin przed rozpoczęciem stosowania brygatynibu, pod warunkiem, że uczestnik nie ma toksyczności związanej z leczeniem). • Wcześniejsze otrzymywanie jakiegokolwiek leku skierowanego przeciw ALK, z wyjątkiem kryzotynibu lub otrzymywanie więcej niż 1 TKI EGFR. • Przejście poważnej operacji w ciągu 28 dni przed rozpoczęciem stosowania brygatynibu.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> • histologicznie potwierdzone zaawansowane nowotwory złośliwe; wszystkie histologie z wyjątkiem białaczki; • pacjenci oporni na dostępne terapie lub dla których nie istnieją żadne standardowe lub dostępne terapie; • tkanka nowotworowa dostępna do analizy. <p><i>CZĘŚĆ 2: Kohorty ekspansji (5 dodatkowych kohort):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Kohorta ekspansji 1: pacjenci z NDRP ALK+ i którzy nie byli wcześniej leczeni inhibitorami ALK. 	<ul style="list-style-type: none"> • Obecne przerzuty do mózgu, które są neurologicznie niestabilne lub wymagają leków przeciwdrgawkowych lub zwiększenia dawki kortykosteroidów (pacjenci z wcześniej leczonymi przerzutami do mózgu bez objawów choroby lub nawrotu są dopuszczeni do kohort 1-4; pacjenci z możliwymi do oceny, ale niemierzalnymi, czynnymi zmianami w mózgu, mogą być włączeni do innych grup). • Istotna klinicznie niekontrolowana lub aktywna choroba sercowo-naczyniowa. • Niekontrolowane nadciśnienie (rozkurczowe ciśnienie krwi [BP] > 100 mm Hg; skurczowe > 150 mm Hg). • Wydłużony odstęp QT lub leczenie lekami, o których wiadomo, że powodują wielokształtny częstoskurcz komorowy. • Obecność lub wywiad w kierunku płucnej choroby śródmiąższowej lub związanego z lekiem zapalenia płuc. • Bieżąca lub aktywna infekcja. Wymóg stosowania antybiotyków dożylnych (IV) uważany jest za aktywne zakażenie. • Wywiad w kierunku zakażenia wirusem HIV. • Cięża lub karmienie piersią. • Zespół złego wchłaniania lub inne choroby żołądkowo-jelitowe, które mogą wpływać na wchłanianie brygatynibu drogą doustną. • Jakikolwiek stan lub choroba, która zdaniem badacza naruszy bezpieczeństwo uczestników lub przeszkodzi w ocenie bezpieczeństwa leku. • Nowotworowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (ang. <i>leptomeningeal carcinomatosis</i>) i kompresja rdzenia kręgowego. W przypadku podejrzenia zajęcia opon mózgowych wymagana jest negatywna punkcja lędźwiowa przed rozpoczęciem badania.

Aneks 6. Wyjściowe dane demograficzne w pierwotnych badaniach klinicznych

Tab. 45. Wyjściowe dane demograficzne.

Badanie	ALUR (NCT02604342)		NP28761 (NCT01871805)	NP28673 (NCT01801111)	ALTA (NCT02094573)	Study 101 (NCT01449461)
	Chemioterapia	Alektynib 600 mg/bid	Alektynib 600 mg/bid	Alektynib 600 mg/bid	Brygatynib 90 → 180 mg	ALK +, NDRP, po-kryzotynie, brygatynib 90 → 180 mg
Grupa badana (n)	35 (Docetaksel n = 25, Pemetreksed n = 9)	72	87	138	110	25
Wiek mediana zakres 65+	59,0 37-80 10 (28,6)	55,5 21-82 12 (17,6)	54,0 29-79 N.r.	52,0 22-79 N.r.	56,5 20-81 30 (27,3)	57,0 32-73 5 (20,0)
Płeć Męska Żeńska	17 (48,6) 18 (51,4)	41 (56,9) 31 (43,1)	39 (45,0) 48 (55,0)	61 (44,0) 77 (56,0)	64 (58,2) 46 (41,8)	14 (56,0) 11 (44,0)
Rasa Azjatycka Biała Inna Nieznana	7 (20,0) 28 (80,0) 0 (0) 0 (0)	5 (6,9) 61 (84,7) 1 (1,4) 5 (6,9)	7 (8,0) 73 (84,0) 7 (8,0) 0 (0)	36 (26,0) 93 (67,0) 9 (7,0) 0 (0)	30 (27,3) 76 (69,1) 2 (1,8) 2 (1,8)	3 (12,0) 20 (80,0) 2 (8,0) 0 (0)
ECOG PS 0 1 0 lub 1 2 2+ 3+	N.r. N.r. 30 (85,7) 5 (14,3) 5 (14,3) N.r.	29 (40,3) 37 (51,4) N.r. 6 (8,3) N.r. N.r.	30 (35,0) 48 (55,0) N.r. 9 (10,0) N.r. N.r.	44 (32,0) 81 (59,0) N.r. 13 (9,0) N.r. N.r.	45 (40,9) 56 (50,9) 101 (91,8) 9 (8,2) 9 (8,2) 0 (0)	10 (40,0) 15 (60,0) 25 (100) 0 (0) 0 (0) 0 (0)
Status palenia Nigdy W przeszłości Obecnie	16 (45,7) 17 (48,6) 2 (5,7)	35 (48,6) 35 (48,6) 2 (2,8)	54 (62,0) 33 (38,0) 0 (0)	96 (70,0) 39 (28,0) 3 (2,0)	63 (57,3) 43 (39,1) 4 (3,6)	N.r.

Badanie	ALUR (NCT02604342)		NP28761 (NCT01871805)	NP28673 (NCT01801111)	ALTA (NCT02094573)	Study 101 (NCT01449461)
	Chemioterapia	Alektynib 600 mg/bid	Alektynib 600 mg/bid	Alektynib 600 mg/bid	Brygatynib 90 → 180 mg	ALK +, NDRP, po-kryzotynibie, brygatynib 90 → 180 mg
Nieznany	0 (0)	N.r.	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Klasa histologiczna						
Gruzołakorak	35 (100)	72 (100)	82 (94,0)	133 (96,0)	108 (98,2)	24 (96,0)
Rak gruczołowo-płaskonabłonkowy	N.r.	N.r.	N.r.	2 (1,0)	0 (0)	1 (4,0)
Rak wielkomórkowy	N.r.	N.r.	N.r.	3 (2,0)	1 (0,9)	0 (0)
Rak płaskonabłonkowy	N.r.	N.r.	N.r.	N.r.	1 (0,9)	0 (0)
Inny	N.r.	N.r.	5 (6,0)	N.r.	0 (0)	0 (0)
Stadium choroby przy wejściu do badania						
IV						
Inne	34 (97,1) 1 (2,9)	69 (95,8) 3 (4,2)	86 (99,0) 1 (1,0)	N.r.	108 (98,2) 2 (1,8)	25 (100) 0 (0)
Przerzuty						
Mózg	26 (74,3)	47 (65,3)	52 (60,0)	84 (61,0)	74 (67,3)	17 (68,0)
Płuco	N.r.	N.r.	N.r.	N.r.	93 (84,5)	N.r.
Kości	N.r.	N.r.	N.r.	N.r.	38 (34,5)	N.r.
Wątroba	N.r.	N.r.	N.r.	N.r.	23 (20,9)	N.r.
Wcześniejsza terapia						
Kryzotynib	35 (100)	72 (100)	87 (100)	138 (100)	110 (100)	25 (100)
Chemioterapia (bez platyny)	N.r.	N.r.	N.r.	N.r.	1 (0,9)	N.r.
Chemioterapia oparta na platynie	35 (100)	72 (100)	N.r.	N.r.	80 (72,7)	N.r.
Jakakolwiek chemioterapia	35 (100)	72 (100)	N.r.	110 (80,0)	81 (73,6)	17 (68,0)
Wcześniejsza radioterapia do mózgu	9 (25,7)	2 (7,1)	N.r.	N.r.	46 (41,8)	7 (28,0)
Wcześniejsze leczenie kryzotynibem	35 (100)	72 (100)	87 (100)	138 (100)	106 (96,3)	22 (88,0)
Czas od poprzedniego leczenia kryzotynibem do pierwszej dawki inhibitora kinazy tyrozynowej Mediana (dni) Zakres	N.r.	N.r.	15 7-733	N.r.	6 3-642	5 4-247
Najlepsza wcześniejsza odpowiedź na kryzotynib						
PR				75 (54,0)	70 (63,6)	
CR				N.r.	2 (1,8)	
PR/CR				N.r.	72 (65,5)	
SD				30 (22,0)	21 (19,1)	
PD	N.r.	N.r.	N.r.	27 (20,0)	6 (5,5)	N.r.
Nieznane/inne						

Badanie	ALUR (NCT02604342)		NP28761 (NCT01871805)	NP28673 (NCT01801111)	ALTA (NCT02094573)	Study 101 (NCT01449461)
	Chemioterapia	Alektynib 600 mg/bid	Alektynib 600 mg/bid	Alektynib 600 mg/bid	Brygatynib 90 → 180 mg	ALK +, NDRP, po-kryzotynibie, brygatynib 90 → 180 mg
				6 (4,0)	11 (10,0)	

PR - odpowiedź częściowa; CR - odpowiedź całkowita; SD - stabilna choroba; PD - postępująca choroba; ECOG PS - skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group;

* przeliczane z miesięcy na dni; § IQR zamiast zakresu; % miesiące.

Aneks 7. Przyczyny nieukończenia badania

Tab. 46. Przyczyny nieukończenia badania.

Parametr	ALUR (NCT02604342)	NP28761 (NCT01871805)	NP28673 (NCT01801111)	ALTA (NCT02094573)	Study 101 (NCT01449461)	
					Kohorta 2*	Kohorta 5*
Liczba randomizowanych pacjentów [n]	35	87	138	110	42 (z czego 24 otrzymywało brygatynib w dawce 180 mg/doba, z 7-dniowym wprowadzeniem 90 mg)	6 (z czego 2 otrzymywało brygatynib w dawce 180 mg/doba, z 7-dniowym wprowadzeniem 90 mg)
Liczba pacjentów, którzy otrzymali lek [n]	34	87	138	110	b.d.	b.d.
Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie skuteczności [n]	26	87	122	110	b.d.	b.d.
Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie bezpieczeństwa [n]	34	87	138	110	b.d.	b.d.
Liczba pacjentów, którzy przerwali badanie	29	b.d.	b.d.	34	19	1
Przyczyny przerwania leczenia [n (%)]						
Progresja choroby lub nawrót choroby	23	b.d.	b.d.	19	14	-
Naruszenie protokołu	-	b.d.	b.d.	-	1	-
Działania niepożądane	1	2	11	9	2	1
Zgon	3	b.d.	b.d.	1	-	-
Wycofanie zgody	1	b.d.	b.d.	4	1	-
Utrata z obserwacji	-	b.d.	b.d.	-	-	-
Inne	1	b.d.	b.d.	1	1	-

* ze względu na brak wydzielonych danych dla pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z rearanżacją genu ALK, którzy nie tolerowali lub byli oporni na leczenie kryzotyningiem, którzy podczas badania otrzymywali brygatynib w dawce 180 mg/doba z 7 dniowym wprowadzeniem 90 mg, przedstawiono wyniki dla dwóch kohort (bez uwzględnienia otrzymywanej podczas badania dawki brygatynibu): kohorta 2 do której przydzieleni byli pacjenci z NDRP z rearanżacją ALK oporni na kryzotyning i kohorta 5 do której należeli pacjenci z NDRP z rearanżacją ALK z aktywnymi przerzutami do OUN oporni lub naiwni na kryzotyningu.

Aneks 8. Punkty końcowe uwzględnione w analizie klinicznej

Tab. 47. Punkty końcowe uwzględnione w analizie klinicznej.

Punkt końcowy	Komentarz
Skuteczność – punkty uwzględnione w analizie	
Przeżycie całkowite	Przeżycie całkowite (OS, ang. <i>Overall Survival</i>) została zdefiniowana jako czas od podania pierwszej dawki badanego leczenia do zgonu z dowolnej przyczyny.
Przeżycie wolne od progresji choroby	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, ang. <i>Progression Free Survival</i>) dla ogółu pacjentów zostało oceniane zarówno przez badacza, jak i Niezależny Komitet Oceniający, natomiast dla populacji pacjentów z dowolnymi przerzutami do mózgu na początku badania zostało oceniane przez Niezależny Komitet Oceniający. Punkt ten jest definiowany jako czas od daty podania pierwszej dawki badanego leczenia do pierwszej dokumentacji obiektywnej progresji choroby lub do zgonu w trakcie trwania badania z powodu jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego, które zdarzenie nastąpi wcześniej.
Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi	Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ORR, ang. <i>Objective Response Rate</i>) dla ogółu pacjentów został oceniany zarówno przez badacza, jak i Niezależny Komitet Oceniający. Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi w OUN był oceniany przez Niezależny Komitet Oceniający dla dwóch populacji pacjentów: z mierzalnymi przerzutami do mózgu na początku badania oraz z dowolnymi przerzutami do mózgu na początku badania. Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi jest zdefiniowany jako liczba pacjentów z potwierdzoną odpowiedzią całkowitą lub potwierdzoną odpowiedzią częściową według kryteriów RECIST v1.1, w stosunku do całej populacji pacjentów. Potwierdzone odpowiedzi to te, które utrzymywały się na powtarzanym obrazowaniu co najmniej 4 tygodnie po pierwotnej dokumentacji odpowiedzi.
Wskaźnik kontroli choroby	Wskaźnik kontroli choroby (DCR, ang. <i>Disease Control Rate</i>) oceniany przez Niezależny Komitet Oceniający, został określony dla dwóch populacji pacjentów: z mierzalnymi przerzutami do mózgu na początku badania oraz z dowolnymi przerzutami do mózgu na początku badania. Punkt ten jest definiowany jako liczba pacjentów z potwierdzoną odpowiedzią całkowitą (CR), potwierdzoną odpowiedzią częściową (PR) lub stabilną chorobą (SD) przez 6 tygodni lub dłużej po rozpoczęciu badanego leku.
Odpowiedź całkowita	Odpowiedź całkowita (CR, ang. <i>Complete Response</i>) dla ogółu pacjentów została oceniana przez badacza natomiast odpowiedź całkowita w OUN była oceniana przez Niezależny Komitet Oceniający dla dwóch populacji pacjentów: z mierzalnymi przerzutami do mózgu na początku badania oraz z dowolnymi przerzutami do mózgu na początku badania. Odpowiedź całkowita została zdefiniowana zgodnie z kryteriami RECIST v1.1. Dla zmian mierzalnych: ustąpienie wszystkich zmian mierzalnych i wymiar krótki wszystkich zajętych węzłów chłonnych <10 mm. Dla zmian niemierzalnych: ustąpienie wszystkich zmian niemierzalnych. Wymiar krótki wszystkich zajętych węzłów chłonnych <10 mm. Normalizacja markerów nowotworowych, gdy w ocenie odpowiedzi uwzględnia się stężenia markerów nowotworowych.

Punkt końcowy	Komentarz
Częściowa odpowiedź	<p>Odpowiedź częściowa (PR, ang. <i>Partial Response</i>) dla ogółu pacjentów została oceniana przez badacza, natomiast częściowa odpowiedź w OUN była oceniana przez Niezależny Komitet Oceniający dla dwóch populacji pacjentów: z mierzalnymi przerzutami do mózgu na początku badania oraz z dowolnymi przerzutami do mózgu na początku badania.</p> <p>Odpowiedź częściowa została zdefiniowana zgodnie z kryteriami RECIST v1.1 jako zmniejszenie sumy najdłuższych wymiarów zmian docelowych o $\geq 30\%$ w stosunku do badania wyjściowego.</p>
Czas trwania odpowiedzi oceniany przez badacza	<p>Czas trwania odpowiedzi (DOR, ang. <i>Duration of Response</i>) dla ogółu pacjentów został oceniony przez badacza natomiast czas trwania odpowiedzi w OUN był oceniany przez Niezależny Komitet Oceniający dla populacji pacjentów z dowolnymi przerzutami do mózgu na początku badania.</p> <p>Czas trwania odpowiedzi zdefiniowano jako czas od pierwszego potwierdzenia obiektywnej odpowiedzi guza (CR lub PR - w zależności od tego, co nastąpi wcześniej), aż do momentu pierwszej dokumentacji obiektywnej progresji choroby lub do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego, które zdarzenie wystąpi wcześniej. Dane dla pacjentów, którzy nie spełnili tych kryteriów, zostały poddane cenzorowaniu w momencie ostatniej prawidłowej oceny odpowiedzi.</p>
Bezpieczeństwo	
Zdarzenia niepożądane	<p>Oceniane punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nudności • Biegunka • Wymioty • Zaparcie • Ból brzucha • Ból głowy • Zmęczenie • Gorączka • Kaszel • Duszność • Skurcze mięśni • Ból stawów • Ból pleców • Podwyższona fosfokinaza kreatynowa we krwi • Podwyższony poziom amylazy • Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej (AST) • Wysypka • Zmniejszony apetyt • Nadciśnienie
Zdarzenia niepożądane powyżej 3 stopnia	

Aneks 9. Podsumowanie metodyki badań

Tab. 48. Metodyka badań.

Badanie	ALUR (NCT02604342)	NP28673 (NCT01801111)	NP28761 (NCT01871805)	ALTA (NCT02094573)	Study 101 (NCT01449461)
Metoda badania	Badanie randomizowane, kontrolowane, wieloośrodkowe, III fazy z zastosowaniem fazy otwartej	Badanie międzynarodowe, fazy II	Badanie fazy I/II, zwiększanie dawki	Badanie jednoramienne, wieloośrodkowe, fazy II, otwarte.	Badanie jednoramienne, wieloośrodkowe, fazy I/II, otwarte
Typ badania	Równoległe	N.d.	N.d.	N.d.	N.d.
Lokalizacja ośrodków	54 ośrodków: Belgia (3), Bułgaria (1), Francja (7), Niemcy (5), Hongkong (2), Węgry (1), Włochy (10), Korea Południowa (2), Norwegia (1), Polska (1), Portugalia (3), Rosja (6), Słowacja (2), Hiszpania (5), Turcja (5)	Wieloośrodkowe badanie globalne	28 ośrodków w USA i Kanadzie	71 ośrodków w 18 krajach	9 ośrodków w USA i Hiszpanii
Liczebność populacji (randomizowani/analiza skut./analiza bezp.)	107/107/104	138/122/138	87/87/87	222/222/219	137/137/137
Czas obserwacji	Do 24 miesięcy	Do 73 tygodni	Do 31 tygodni	Do 20 miesięcy	Do 50 miesięcy
Populacja	Dorośli pacjenci z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z rearanżacją ALK, którzy wcześniej byli leczeni chemioterapią opartą na platynie i kryzotynibem	Dorośli pacjenci z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z rearanżacją ALK, którzy doświadczyli progresji po kryzotynibie	Dorośli pacjenci z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z rearanżacją ALK i opornością na kryzotynib lub jego nietolerancją (dodatkowa podgrupa z progresją po kryzotynibie)	Dorośli pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z rearanżacją ALK, którzy wcześniej byli leczeni kryzotynibem	Dorośli pacjenci z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca
Porównywane interwencje	<ul style="list-style-type: none"> Alektynib 600 mg dwa razy na dobę Docetaksel 75 mg/m² powierzchni ciała dożylnie co 3 tygodnie 	<ul style="list-style-type: none"> Alektynib 600 mg dwa razy na dobę 	<ul style="list-style-type: none"> Alektynib 600 mg dwa razy na dobę 	<ul style="list-style-type: none"> Brygatynib 90 mg/doba doustnie Brygatynib 180 mg/doba doustnie, z 7-dniowym wprowadzeniem 90 mg 	<ul style="list-style-type: none"> Brygatynib 30 lub 60 mg/doba doustnie Brygatynib 90 mg/doba doustnie Brygatynib 90 mg/doba doustnie lub 2x 60 mg/doba

Badanie	ALUR (NCT02604342)	NP28673 (NCT01801111)	NP28761 (NCT01871805)	ALTA (NCT02094573)	Study 101 (NCT01449461)
	<ul style="list-style-type: none"> • Pemetreksed 500 mg/m² powierzchni ciała dożylnie co 3 tygodnie 				<ul style="list-style-type: none"> • Brygatynib 180 mg/doba doustnie, z 7-dniowym wprowadzeniem 90 mg • Brygatynib 180 mg/doba doustnie lub 2x 90 mg/doba • Brygatynib 240 mg/doba doustnie lub 2x 120 mg/doba lub 300 mg/doba
Szczegółowy protokół leczenia	Opisany	Opisany	Opisany	Opisany	Opisany
Metody statystyczne	Opisane	Opisane	Opisane	Opisane	Opisane
Uzasadnienie liczebności próby	Opisane	Opisane	Opisane	Opisane	Opisane
Udział sponsora	Opisany. Badanie sponsorowane przez firmę Hoffmann-La Roche	Opisany. Badanie sponsorowane przez firmę Hoffmann-La Roche	Opisany. Badanie wspierane przez grant NIH 5R01CA164273 oraz sponsorowane przez firmę Hoffmann La Roche	Opisany. Badanie sponsorowane przez firmę Ariad Pharmaceuticals	Opisany. Badanie sponsorowane przez firmę Ariad Pharmaceuticals
Analiza ITT	Tak	B.d.	Tak	Tak	Tak
Hipoteza	Nie określono	Nie określono	Nie określono	Nie określono	Nie określono

Aneks 10. Ocena ryzyka błędu systematycznego

Tab. 49. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane.

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Ogólna jakość
ALUR	Niskie	Nieznane	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Nieznane
ALTA	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie

Legenda:

- Randomizacja
 - właściwa - niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - niewłaściwa - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Ukrycie kodu randomizacji
 - poprawne - niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - niepoprawne - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Zaślepienie badaczy i pacjentów
 - badanie opisane jako zaślepienie lub badanie niez zaślepienie, jednak brak zaślepienia nie ma wpływu na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - badanie opisane jako niez zaślepienie; brak zaślepienia może mieć wpływ na wyniki - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak danych na temat zaślepienia - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Zaślepienie oceny efektów
 - opisane i właściwe - niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak lub niewłaściwe - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Niekompletne dane zaadresowane
 - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $\leq 10\%$, przyczyny wykluczenia pacjentów zbilansowane pomiędzy grupami - niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $> 10\%$, przyczyny wykluczenia pacjentów niezbilansowane pomiędzy grupami - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak danych na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Selektywne raportowanie

- opis wyników dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu - niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak opisu wyników dla części lub wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu, niekompletny opis - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
 - niewystarczające dane dla określenia czy ryzyko błędu jest wysokie czy niskie - nieznanie ryzyko błędu systematycznego.
- Ogólna jakość
 - niskie ryzyko błędu systematycznego dla wszystkich kluczowych domen - potencjalny błąd z małym prawdopodobieństwem w poważny sposób wpłynie na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - niejasne ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen - potencjalny błąd, który poddaje w wątpliwość wyniki - nieznanie ryzyko błędu;
 - wysokie ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen - potencjalny błąd, który w poważny sposób osłabia pewność wyników - wysokie ryzyko błędu.

Aneks 11. Ocena jakości badań kontrolnych bez randomizacji - Skala Newcastle-Ottawa (NOS) dla badań kohortowych

Ocena jakości badań kontrolnych bez randomizacji dla badań kohortowych wg skali NOS.

Tab. 50. Ocena jakości badań kohortowych wg skali NOS.

	Study 101
Dobór pacjentów	
1. Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik	* - w pewnym stopniu reprezentuje średni wiek w populacji
2. Dobór pacjentów do grupy nie poddanej ekspozycji na badany czynnik	brak opisu
3. W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik?	* - wiarygodna dokumentacja
4. Wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania	* - tak
Czynniki zakłócające	
1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?	* - grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem typu nowotworu (inny niż białaczka)
Ocena efektów zdrowotnych	
1. Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny?	* - łączenie rekordów (ang. <i>rekord linkage</i>) brak opisu
2. Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne?	* - tak
3. Czy badany stan kliniczny oceniono, u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto?	* - tak odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie = 0%

Legenda:

Badanie może otrzymać maksymalnie jedną gwiazdkę w przypadku każdego z pytań z części Dobór pacjentów oraz Ocena efektów zdrowotnych. Maksymalnie 2 gwiazdki mogą zostać przyznane w przypadku pytania w części Czynniki zakłócające.

Dobór pacjentów

1. Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik

- w sposób właściwy reprezentuje średni _____ (opisz) w populacji *
- w pewnym stopniu reprezentuje średni _____ w populacji *
- wyselekcjonowana grupa osób narażonych na badany czynnik, np. pielęgniarzy, ochotnicy
- brak opisu

2. Dobór pacjentów do grupy nie poddanej ekspozycji na badany czynnik

- dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji *
- dobrani w inny sposób
- brak opisu

3. W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik?
 - a. wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych) *
 - b. ustrukturyzowany wywiad *
 - c. spontaniczne raportowanie
 - d. brak opisu
4. Wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania
 - a. tak *
 - b. nie

Czynniki zakłócające

1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?
 - a. grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem _____ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający) *
 - b. grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających * (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)

Ocena efektów zdrowotnych

1. Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny?
 - a. tak, niezależną oceną, metodą ślepej próby *
 - b. łączenie rekordów (ang. rekord linkage) *
 - c. spontaniczne zgłoszenia pacjentów
 - d. brak opisu
2. Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne?
 - a. tak (wybierz adekwatny czas obserwacji) *
 - b. nie
3. Czy badany stan kliniczny oceniono, u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto?
 - a. tak *
 - b. niewielkie prawdopodobieństwo wprowadzenia błędu - wysoki odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie - > ____% (wybierz adekwatny odsetek) lub opis pacjentów utraconych z badania *
 - c. odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie < ____% (wybierz adekwatny odsetek) lub brak opisu pacjentów utraconych z badania
 - d. nie podano

Aneks 12. Ocena jakości badań jednoramiennych - skala NICE

Tab. 51 Ocena jakości badań jednoramiennych - skala NICE.

Pytanie	NP28761		NP28673	
	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?	Tak	1	Tak	1
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?	Nie	0	Tak	1
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?	Tak	1	Tak	1
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?	Tak	1	Tak	1
5. Czy dane były gromadzone w sposób prospektywny?	Tak	1	Tak	1
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?	Nie	0	Nie	0
7. Czy opisano jasno wyniki badania?	Tak	1	Tak	1
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?	Tak	1	Nie	0
Podsumowanie punktacji	6/8 punktów		6/8 punktów	

Aneks 13. Ocena jakości opracowań wtórnych wg AMSTAR

Opracowanie na podstawie: AMSTAR Checklist, http://amstar.ca/Amstar_Checklist.php [dostęp 06.03.2018 r.].

Tab. 52. Ocena jakości opracowań wtórnych wg skali AMSTAR.

Ocena jakości badań wtórnych	Fan 2018	Hou 2019
<p>Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” pytania i kryteria powinny zawierać: populacje, interwencje, komparator, efekty zdrowotne, ramy czasowe - opcjonalnie (jeśli ma to kluczowe znaczenie dla określenia prawdopodobieństwa, że badanie dostarczy odpowiednich wyników klinicznych np. efekt interwencji spodziewany jest dopiero po kilku latach).</p>	Tak	Tak
<p>Czy raport z przeglądu zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem przeglądu i czy raport uzasadniał jakiegokolwiek znaczące odstępstwa od protokołu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy twierdzą, że mają pisemny protokół lub wytyczne, które zawierają wszystkie następujące punkty: zapytania, strategie wyszukiwania, kryteria włączenia/wyłączenia, ocena ryzyka błędu. Dla odpowiedzi „Tak” powinno być wszystko co dla odpowiedzi „Częściowo tak” oraz protokół powinien być zarejestrowany i powinien również określić: plan metaanalizy/syntezy, jeśli dotyczy, oraz plan badania przyczyn badania NP28673 mediana czasu leczenia wynosiła 27,1 tygodnia niczności, uzasadnienia wszelkich odchyień od protokołu.</p>	Tak	Tak
<p>Czy autorzy przeglądu wyjaśnili kryteria wyboru typów badań klinicznych?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” przegląd powinien zawierać jedno z następujących: wyjaśnienie dla włączenia jedynie randomizowanych badań kontrolnych, wyjaśnienie dla włączenia jedynie nierandomizowanych badań, wyjaśnienie dla włączenia zarówno randomizowanych jak i nierandomizowanych badań.</p>	Nie	Nie
<p>Czy autorzy przeglądu korzystali z kompleksowej strategii wyszukiwania literatury?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni: przeszukać co najmniej dwie bazy danych (odpowiednich dla pytania badawczego), przedstawić słowa kluczowe i/lub strategie wyszukiwania, uzasadnić ograniczenia (np. język). Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również:</p>	Tak	Tak

Ocena jakości badań wtórnych	Fan 2018	Hou 2019
<p>przeszukać listę referencji/bibliografię włączonych badań, przeszukać rejestry badań, skonsultować się/zawrzeć opinię ekspertów w danej dziedzinie, w stosownych przypadkach wyszukać tzw. „szarą literaturę”, przeprowadzić wyszukiwanie w ciągu poprzedzających 24 miesięcy od ukończenia opracowania</p>		
<p>Czy selekcja badań została powtórzona?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych: co najmniej dwóch niezależnych badaczy zgodziło się co do wyboru badań włączonych i osiągnięto konsensus, lub dwóch badaczy wybrało próbę odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta badań została wybrana przez jednego badacza.</p>	Tak (dwóch niezależnych badaczy)	Tak
<p>Czy ekstrakcja danych została powtórzona?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych: co najmniej dwóch badaczy osiągnęło konsensus co do danych do ekstrahowania z włączonych badań, lub dwóch badaczy ekstrahowało dane z próby odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta została ekstrahowana przez jednego badacza.</p>	Tak (dwóch niezależnych badaczy)	(dwóch niezależnych badaczy)
<p>Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań i uzasadnili wykluczenia?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni podać listę wszystkich potencjalnie istotnych badań, które przeczytano w pełnym tekście, ale zostały wykluczone z przeglądu. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również uzasadnić wyłączenie z przeglądu każdego potencjalnie istotnego badania.</p>	Nie (brak informacji z zakresu opracowań wykluczonych)	Nie (brak informacji z zakresu opracowań wykluczonych)
<p>Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni opisać wszystkie następujące punkty: populację, interwencje, komparatory, efekty zdrowotne, projekty badań. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni także: szczegółowo opisać populację, szczegółowo opisać interwencje oraz komparator (włączając dawki, jeśli dotyczy), opisać warunki badania, zawrzeć ramy czasowe dla dalszych działań (follow-up).</p>	Tak	Tak
<p>Czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?</p> <p>Badania kliniczne z randomizacją.</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko nierandomizowane badania.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z: nieukrytej alokacji, oraz braku zaślepienia pacjentów i badaczy przy ocenianiu wyników (niepotrzebne dla obiektywnych efektów takich jak śmierć). Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z:</p>	Tak	Tak

Ocena jakości badań wtórnych	Fan 2018	Hou 2019
<p>sekwencja alokacji, która nie była prawdziwie losowa, oraz selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru.</p> <p>Nierandomizowane badania.</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko randomizowane badania.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z: czynników zakłócających, oraz błędu selekcji.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z: metod stosowanych do ustalenia ekspozycji i efektów zdrowotnych, oraz selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru.</p>		
<p>Czy autorzy przeglądu opisali źródła finansowania badań włączonych do przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy muszą opisać źródła finansowania poszczególnych badań uwzględnionych w przeglądzie.</p> <p>Uwaga: Opis, że autorzy przeglądu szukali tych informacji w badaniach, ale nie zostały one opisane przez autorów badań również kwalifikuje się jako odpowiedź „Tak”.</p>	Nie	Nie
<p>Jeśli przeprowadzono metaanalizę, czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednie metody statystyczne zestawienia wyników?</p> <p>Badania kliniczne z randomizacją.</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy uzasadnili połączenie danych w metaanalizie, oraz: stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz badali przyczyny heterogeniczności.</p> <p>Nierandomizowane badania.</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy uzasadnili połączenie danych w meta-analizie, oraz: stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz statystycznie połączyli efekty oszacowane z nierandomizowanych badań, które zostały skorygowane o czynniki zakłócające, zamiast łączenia surowych danych lub w uzasadniony sposób połączyli surowe dane, gdy skorygowane oszacowania efektów nie były dostępne, osobno raportowali podsumowanie wyników dla badań randomizowanych i nierandomizowanych, jeśli oba typy badań zostały uwzględnione w przeglądzie.</p>	Tak	Tak
<p>Jeżeli przeprowadzono metaanalizę, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ ryzyka błędów w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy lub inne syntezy dowodów?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy: wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędu, lub jeśli łączna ocena została oparta na badaniach randomizowanych i/lub nierandomizowanych przy zmiennym ryzyku błędu, autorzy wykonali analizy w celu zbadania możliwego wpływu ryzyka błędu na sumaryczne oszacowanie wyniku.</p>	Nie	Nie
<p>Czy autorzy przeglądu uwzględniają ryzyko błędów w poszczególnych badaniach podczas interpretowania/omawiania wyników przeglądu?</p>	Nie	Nie

Ocena jakości badań wtórnych	Fan 2018	Hou 2019
<p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy: wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędu, lub jeśli w przeglądzie uwzględniono badania randomizowane o umiarkowanym lub wysokim ryzyku błędu badania nierandomizowane, autorzy omówili prawdopodobny wpływ ryzyka błędu na wyniki.</p>		
<p>Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczające wyjaśnienia i dyskusję na temat jakiegokolwiek heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak”: nie było znaczącej heterogeniczności w wynikach, lub jeśli występowała heterogeniczność, autorzy przeprowadzili badanie źródeł wszelkich heterogeniczności w wynikach i omówili jej wpływ na wyniki przeglądu.</p>	Tak	Tak
<p>Jeżeli przeprowadzono syntezę ilościową, czy autorzy przeglądu przeprowadzili odpowiednie badanie dotyczące błędu publikacji (błąd typu „małe badanie”) i omówili jego prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy przeprowadzili testy graficzne lub statystyczne dotyczące błędu publikacji i omówili prawdopodobieństwo i wielkość wpływu błędu publikacji.</p>	Nie	Nie
<p>Czy autorzy przeglądu zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów, w tym wszelkie źródła finansowania, z których otrzymali środki na przeprowadzenie przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy: nie zgłosili żadnego konfliktu interesów, lub autorzy opisali swoje źródła finansowania i sposób zarządzania potencjalnymi konfliktami interesów.</p>	Tak	Tak

Interpretacja wyniku:

Oceny poszczególnych pozycji nie powinny być łączone w celu uzyskania ogólnego wyniku. Użytkownicy powinni rozważyć potencjalny wpływ nieodpowiedniej oceny dla każdej pozycji. Proponowany schemat interpretacji zakłada identyfikację słabych punktów w krytycznych oraz niekrytycznych domenach. Schemat ma charakter jedynie doradczy i użytkownicy powinni decydować które elementy są najważniejsze dla rozpatrywanego przeglądu.

Krytyczne domeny AMSTAR 2:

Protokół zarejestrowany przed rozpoczęciem przeglądu (pozycja 2)

Adekwatność wyszukiwania literatury (pozycja 4)

Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań (pozycja 7)

Ryzyko błędu poszczególnych badań włączonych do przeglądu (punkt 9)

Adekwatność metod meta-analitycznych (pozycja 11) Uwzględnienie ryzyka błędu podczas interpretacji wyników przeglądu (punkt 13)

Ocena obecności i prawdopodobnego wpływu błędu publikacji (pozycja 15)

Ocena ogólna przeglądu:

Wysoka - brak lub jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie: systematyczny przegląd zapewnia dokładność i obszerne podsumowanie wyników dostępnych badań.

Umiarkowana - więcej niż jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie*: przegląd systematyczny ma więcej niż jedną słabość, ale brak krytycznych wad. Może dostarczyć dokładnego podsumowania wyników dostępnych badań, które zostały uwzględnione w przeglądzie.

Niska - jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich: przegląd ma krytyczną wadę i może nie dostarczać dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań dotyczących danego problemu.

Krytycznie niska - więcej niż jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich: przegląd zawiera więcej niż jedną wadę krytyczną i nie zapewnia dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań.

* Wiele niekrytycznych słabych punktów może zmniejszyć ocenę przeglądu z umiarkowanej na niską.

Aneks 14. Formularze ekstrakcji danych

Tab. 53. Formularz ekstrakcji dla danych binarnych.

Badanie	Populacja	Porównanie	Horyzont	Dane			
				Interwencja		Kontrola	
				n	N	n	N

Tab. 54. Formularz ekstrakcji dla danych ciągłych.

Badanie	Populacja	Porównanie	Horyzont	Rozmiar grupy		Średnia		SD lub SEM lub 95%CI		
				I	K	I	K	I	K	

I – Interwencja, K – Komparator, SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*), SE – błąd standardowy (ang. *standard error*), 95% CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*)

Aneks 15. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Komunikatów dotyczących bezpieczeństwa brygatynibu (Alunbrig®) poszukiwano na stronach internetowych następujących urzędów i agencji:

- europejskiej Agencji ds. Leków (European Medicines Agency, EMA),
- polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration, FDA),
- holenderskiej bazy Lareb,
- brytyjskiej agencji ds. regulacji leków (Medicines & Healthcare products Regulatory Agency, MHRA),
- europejskiej bazy zgłoszeń działań niepożądanych (European Database of Suspected Adverse Drug Reaction Reports, ADRReports),
- australijskiej Agencji ds. Bezpieczeństwa Leków (Therapeutic Goods Administration, TGA).

Data ostatniego wyszukiwania: 23.10.2019. Zidentyfikowano wyłącznie informacje na temat bezpieczeństwa brygatynibu (Alunbrig®) skierowane do osób wykonujących zawody medyczne pochodzące ze strony EMA i FDA. Na pozostałych stronach nie zidentyfikowano żadnych danych z zakresu bezpieczeństwa skierowanych do osób potencjalnie prowadzących leczenie brygatynibem.

EMA

Na stronie Europejskiej Agencji ds. leków znajduje się odesłanie do informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne zawartych w ChPL oraz ulotce informacyjnej. Informacje te dotyczą następujących kwestii:

Działania niepożądane dotyczące płuc

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Alunbrig mogą wystąpić ciężkie, zagrażające życiu i prowadzące do zgonu działania niepożądane dotyczące płuc, w tym przebiegające z objawami typowymi dlaILD/zapalenia płuc. Większość działań niepożądanych dotyczących płuc obserwowano w pierwszych 7 dniach leczenia. Działania niepożądane dotyczące płuc 1-2 stopnia ustępowały po przerwaniu leczenia lub po dostosowaniu dawki. Zwiększony odsetek takich działań niepożądanych dotyczących płuc wiązał się albo z zaawansowanym wiekiem pacjenta, albo z krótszą przerwą (mniej niż 7 dni) pomiędzy przyjęciem ostatniej dawki kryzotyningu a przyjęciem pierwszej dawki produktu leczniczego Alunbrig. Te czynniki należy uwzględnić podczas rozpoczynania leczenia produktem leczniczym Alunbrig. Pacjenci zILD lub zapaleniem płuc wywołanym przez leki w wywiadzie byli wyłączeni z udziału w zasadniczym badaniu klinicznym. U niektórych pacjentów zapalenie płuc występowało

w późniejszym czasie podczas leczenia produktem leczniczym Alunbrig. Pacjentów należy obserwować w celu wykrycia nowych lub nasilenia się dotychczasowych objawów ze strony układu oddechowego (np. duszność, kaszel itp.), w szczególności w pierwszym tygodniu leczenia. Objawy zapalenia płuc u każdego pacjenta z nasileniem objawów ze strony układu oddechowego należy niezwłocznie zbadać. Jeśli podejrzewa się zapalenie płuc, należy wstrzymać podawanie dawek produktu leczniczego Alunbrig i ocenić pacjenta w zakresie innych przyczyn objawów (np. zator tętnicy płucnej, progresja nowotworu i zakaźne zapalenie płuc). Dawkę należy odpowiednio dostosować.

Nadciśnienie tętnicze

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Alunbrig występowało nadciśnienie tętnicze. W trakcie leczenia produktem leczniczym Alunbrig należy regularnie kontrolować ciśnienie krwi. Nadciśnienie tętnicze należy leczyć zgodnie ze standardowymi wytycznymi dotyczącymi kontrolowania ciśnienia krwi. Częstość pracy serca należy kontrolować częściej u pacjentów, którzy jednocześnie muszą przyjmować produkt leczniczy o znanym działaniu powodującym bradykardię. W przypadku ciężkiego nadciśnienia tętniczego (≥ 3 . stopnia), należy wstrzymać podawanie produktu leczniczego Alunbrig do czasu powrotu nadciśnienia tętniczego do 1. stopnia lub do stanu początkowego. Dawkę należy odpowiednio dostosować.

Bradykardia

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Alunbrig występowała bradykardia. Należy zachować ostrożność podczas podawania produktu leczniczego Alunbrig w skojarzeniu z innymi lekami o znanym działaniu powodującym bradykardię. Należy regularnie monitorować częstość pracy serca i ciśnienie tętnicze krwi. Jeśli pojawi się bradykardia objawowa, należy wstrzymać podawanie produktu leczniczego Alunbrig i ocenić jednoczesne podawanie produktów leczniczych o znanym działaniu powodującym bradykardię. Po uzyskaniu powrotu dawkę należy odpowiednio dostosować. W przypadku bradykardii zagrażającej życiu, jeśli nie stwierdzono, że przyczyną jest inny, jednocześnie podawany lek, lub w przypadku nawrotu bradykardii należy przerwać leczenie produktem leczniczym Alunbrig.

Zaburzenia widzenia

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Alunbrig występowały działania niepożądane w postaci zaburzeń widzenia. Należy poinformować pacjentów o konieczności zgłaszania wszystkich objawów dotyczących wzroku. W przypadku wystąpienia nowych lub nasilenia się ciężkich objawów dotyczących wzroku należy rozważyć badanie okulistyczne i zmniejszenie dawki leku.

Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej (CPK)

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Alunbrig występowało zwiększenie aktywności CPK. Należy poinformować pacjentów o konieczności zgłaszania wszelkich nieoczekiwanych bólów mięśni, tkliwości lub osłabienia. Podczas leczenia produktem leczniczym Alunbrig należy regularnie kontrolować aktywność CPK. W zależności od stopnia zwiększenia aktywności CPK, leczenie produktem leczniczym Alunbrig należy wstrzymać i odpowiednio dostosować dawkę produktu leczniczego.

Zwiększenie aktywności enzymów trzustkowych

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Alunbrig występowało zwiększenie aktywności amylazy i lipazy. W trakcie leczenia produktem leczniczym Alunbrig należy regularnie kontrolować aktywność lipazy i amylazy. W zależności od nasilenia nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych, leczenie produktem leczniczym Alunbrig należy wstrzymać i odpowiednio dostosować dawkę produktu leczniczego.

Hepatotoksyczność

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Alunbrig występowało zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (aminotransferazy asparaginianowej, aminotransferazy alaninowej) i stężenia bilirubiny. Czynność wątroby, w tym aktywność AspAT, ALAT i stężenie bilirubiny całkowitej, należy ocenić przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Alunbrig, a następnie co 2 tygodnie przez pierwsze 3 miesiące leczenia. Następnie należy regularnie prowadzić monitorowanie. W zależności od nasilenia nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych, leczenie należy wstrzymać i odpowiednio dostosować dawkę produktu leczniczego.

Hiperglikemia

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Alunbrig występowało zwiększenie stężenia glukozy w surowicy. Stężenie glukozy w surowicy na czczo należy ocenić przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Alunbrig, a następnie okresowo je kontrolować. W razie konieczności należy rozpocząć podawanie lub dostosować dawkę leków hipoglikemizujących. Jeśli za pomocą optymalnego leczenia farmakologicznego nie można osiągnąć odpowiedniej kontroli hiperglikemii, podawanie produktu leczniczego Alunbrig należy wstrzymać do czasu osiągnięcia odpowiedniej kontroli glikemii. Po uzyskaniu poprawy podawanie produktu leczniczego Alunbrig można wznowić w mniejszej dawce zgodnie z Tabelą 1 lub całkowicie go odstawić.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi

Należy unikać jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Alunbrig z silnymi inhibitorami CYP3A. Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów CYP3A, dawkę produktu leczniczego Alunbrig należy zmniejszyć ze 180 mg do 90 mg lub z 90 mg do 60 mg. Po odstawieniu silnego inhibitora CYP3A należy wznowić podawanie produktu leczniczego Alunbrig w dawce, która była tolerowana przed rozpoczęciem podawania silnego inhibitora CYP3A. Należy unikać jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Alunbrig z lekami silnie lub umiarkowanie indukującymi CYP3A.

Płodność

Kobiety w wieku rozrodczym należy poinformować o konieczności stosowania skutecznej niehormonalnej metody antykoncepcji podczas leczenia produktem leczniczym Alunbrig oraz przez co najmniej 4 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki tego produktu. Mężczyźni mających partnerki w wieku rozrodczym należy poinformować o konieczności stosowania skutecznej metody antykoncepcji podczas leczenia oraz przez co najmniej 3 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki produktu leczniczego Alunbrig.

Laktoza

Alunbrig zawiera laktozę jednowodną. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

FDA

Pacjentów otrzymujących brygatynib należy monitorować pod kątem nowych lub nasilających się objawów ze strony układu oddechowego, nadciśnienia, bradykardii, objawów wzrokowych i zwiększenia aktywności amylazy, lipazy, glukozy we krwi i fosfokinazy kreatynowej.

Aneks 16. Zestawienie wyników analizy pierwotnych badań klinicznych

Wyniki istotne statystycznie oznaczono pogrubieniem.

Zmienne ciągłe

Punkt końcowy	Porównanie	Brygatynib		Komparator		Naiwne HR (95% CI)	MAIC-HR (95% CI)
		N	mediana (95% CI) [mies.]	N	mediana (95% CI) [mies.]		
OS (Data odcięcia danych 29.09.2017)	ALTA vs ALUR	112	34,1 (27,7; n.r.)	72	12,6 (9,7; n.r.)	0,45 (0,23; 0,87)	0,36 (0,16; 0,77)
	ALTA/Study 101 vs ALUR	135	34,1 (27,7; n.r.)	72	12,6 (9,7; n.r.)	0,45 (0,24; 0,86)	0,46 (0,23; 0,92)
	ALTA vs NP28673	112	34,1 (27,7; n.r.)	138	12,1 (12,1; n.r.)	0,70 (0,46; 1,05)	0,70 (0,45; 1,09)
	ALTA/Study 101 vs NP28673	135	34,1 (27,7; n.r.)	138	12,1 (12,1; n.r.)	0,71 (0,49; 1,03)	0,71 (0,49; 1,04)
	ALTA vs NP28761	112	34,1 (27,7; n.r.)	87	27,9 (17,2; n.r.)*	0,59 (0,37; 0,95)	0,61 (0,38; 0,98)
	ALTA/Study 101 vs NP28761	135	34,1 (27,7; n.r.)	87	27,9 (17,2; n.r.)*	0,60 (0,38; 0,93)	0,63 (0,41; 0,98)
PFS INV (Data odcięcia danych 31.05.2016)	ALTA vs ALUR	110	12,9 (11,1; n.r.)	72	9,6 (6,9; 12,2)	Analiza porównawcza została przeprowadzona tylko dla najbardziej aktualnych danych	
	ALTA vs NP28673	110	12,9 (11,1; n.r.)	138	9,1 (7,4; 11,2)*		
	ALTA vs NP28761	110	12,9 (11,1; n.r.)	87	8,1 (6,2; 12,6)		
PFS IRC (Data odcięcia danych 31.05.2016)	ALTA vs ALUR	110	15,6 (11,0; n.r.)	72	7,1 (6,3; 10,8)		
	ALTA vs NP28673	110	15,6 (11,0; n.r.)	138	8,9 (5,6; 11,3)		
	ALTA vs NP28761	110	15,6 (11,0; n.r.)	87	8,2 (6,3; 12,6)*		
PFS INV (Data odcięcia danych 29.09.2017)	ALTA vs ALUR	110	15,6 (11,1; 21,0)	72	9,6 (6,9; 12,2)	0,54 (0,32; 0,91)	0,48 (0,27; 0,85)
	ALTA/Study 101 vs ALUR	135	15,6 (12,6; 21,1)	72	9,6 (6,9; 12,2)	0,54 (0,33; 0,89)	0,53 (0,31; 0,92)
	ALTA vs NP28673	110	15,6 (11,1; 21,0)	138	9,1 (7,4; 11,2)*	0,68 (0,49; 0,95)	0,62 (0,43; 0,90)
	ALTA/Study 101 vs NP28673	135	15,6 (12,6; 21,1)	138	9,1 (7,4; 11,2)*	0,71 (0,52; 0,95)	0,72 (0,53; 0,98)
	ALTA vs NP28761	110	15,6 (11,1; 21,0)	87	8,1 (6,2; 12,6)	b.d.	b.d.
PFS IRC (Data odcięcia danych 29.09.2017)	ALTA vs ALUR	110	16,7 (11,6; 21,4)	72	7,1 (6,3; 10,8)	b.d.	b.d.
	ALTA vs NP28673	110	16,7 (11,6; 21,4)	138	8,9 (5,6; 11,3)	b.d.	b.d.
	ALTA vs NP28761	110	16,7 (11,6; 21,4)	87	8,2 (6,3; 12,6)*	0,59 (0,40; 0,86)	0,59 (0,40; 0,86)
DOR INV (Data odcięcia danych 31.05.2016)	ALTA vs ALUR	59	11,1 (9,2; 13,8)	72	9,7 (6,9; n.r.)	-	-
	ALTA vs NP28673	59	11,1 (9,2; 13,8)	66	7,8 (7,4; 9,2)*	-	-
	ALTA vs NP28761	59	11,1 (9,2; 13,8)	46	13,3 (8,8; 18,2)*	-	-
DOR IRC (Data odcięcia danych 31.05.2016)	ALTA vs ALUR	110	13,8 (9,3; n.r.)	26	9,7 (5,6; n.r.)*	-	-
	ALTA vs NP28673	110	13,8 (9,3; n.r.)	61	11,2 (9,6; n.r.)	-	-
	ALTA vs NP28761	110	13,8 (9,3; n.r.)	69	13,5 (6,7; n.e.)	-	-
	ALTA vs ALUR	14	n.r. (5,6; n.r.)	50	n.r. (3,6; n.r.)	-	-
	ALTA vs NP28673	14	n.r. (5,6; n.r.)	84	10,3 (7,6; 11,2)	-	-

Punkt końcowy	Porównanie	Brygatynib		Komparator		Naiwne HR (95% CI)	MAIC-HR (95% CI)
		N	mediana (95% CI) [mies.]	N	mediana (95% CI) [mies.]		
DOR w OUN IRC (Pacjenci z dowolnymi przerzutami do mózgu na początku badania) (Data odcięcia danych 31.05.2016)	ALTA vs NP28761	14	n.r. (5,6; n.r.)	52	11,1 (10,8; n.e.)	-	-
DOR INV (Data odcięcia danych 29.09.2017)	ALTA vs ALUR	110	13,8 (10,2; 19,3)	72	9,7 (6,9; n.r.)	-	-
	ALTA vs NP28673	110	13,8 (10,2; 19,3)	66	7,8 (7,4; 9,2)*	-	-
	ALTA vs NP28761	110	13,8 (10,2; 19,3)	46	13,3 (8,8; 18,2)*	-	-
DOR IRC (Data odcięcia danych 29.09.2017)	ALTA vs ALUR	110	15,7 (12,8; 21,8)	26	9,7 (5,6; n.r.)*	-	-
	ALTA vs NP28673	110	15,7 (12,8; 21,8)	61	11,2 (9,6; n.r.)	-	-
	ALTA vs NP28761	110	15,7 (12,8; 21,8)	69	13,5 (6,7; n.e.)	-	-
DOR w OUN IRC (Pacjenci z dowolnymi przerzutami do mózgu na początku badania) (Data odcięcia danych 29.09.2017)	ALTA vs ALUR	18	16,6 (3,7; n.r.)	50	n.r. (3,6; n.r.)	-	-
	ALTA vs NP28673	18	16,6 (3,7; n.r.)	84	10,3 (7,6; 11,2)	-	-
	ALTA vs NP28761	18	16,6 (3,7; n.r.)	52	11,1 (10,8; n.e.)	-	-
TTR INV	ALTA vs ALUR	59	1,9 (1,0; 11,0)	72	9,3 (6,9; n.r.)	-	-

OS - przeżycie całkowite (ang. *Overall Survival*); PFS - przeżycie wolne od progresji choroby(ang. *progression-free survival*); DOR - czas trwania odpowiedzi (ang. *Duration of Response*); TTR - czas do odpowiedzi (ang. *Time to Response*); N - liczba wszystkich pacjentów uwzględnionych podczas oceny danego punktu końcowego; CI - przedział ufności (ang. *Confidence Interval*); HR - współczynnik ryzyka (ang. *Hazard Ratio*); naiwne - wynik bez korekty o różnice w charakterystyce populacji; MAIC - porównanie pośrednie z dopasowaniem (ang. *Matching Adjusted Indirect Comparison*); n.r. - nie osiągnięto (ang. *not reached*); n.e. - niemożliwe do oszacowania (ang. *not evaluable*); b.d. - brak danych.

* wynik z clinicaltrials.gov.

Zmienne binarne

Punkt końcowy	Porównanie	Brygaty nib n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95%CI)	MAIC-OR (95% CI)
				OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p		
ORR INV	ALTA vs ALUR	62/110 (56,4%)	27/72 (37,5%)	2,15 (1,17; 3,95)	0,0134	18,86 (4,34; 33,39)	0,0109	5,30 (3,00; 23,04)	1,88 (0,98; 3,66)
	ALTA vs NP28673	62/110 (56,4%)	66/138 (47,8%)	1,41 (0,85; 2,33)	0,1819	8,54 (-3,93; 21,00)	0,1794	-	-
	ALTA vs NP28761	62/110 (56,4%)	40/87 (46,0%)	1,52 (0,86; 2,67)	0,1482	10,39 (-3,60; 24,37)	0,1455	-	-

Punkt końcowy	Porównanie	Brygady n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95%CI)	MAIC-OR (95%CI)
				OR (95%CI)	Wartość p	RD (95%CI)	Wartość p		
	ALTA vs ALUR/NP28673/NP28761	62/110 (56,4%)	133/297 (44,8%)	1,59 (1,02; 2,48)	0,0385	11,58 (0,73; 22,44)	0,0365	8,63 (4,46; 137,88)	-
ORR IRC	ALTA vs NP28673	62/110 (56,4%)	61/122 (50,0%)	1,29 (0,77; 2,17)	0,3325	6,36 (- 6,47; 19,19)	0,3310	-	1,72 (0,99; 3,02)
	ALTA vs NP28761	62/110 (56,4%)	33/69 (47,8%)	1,41 (0,77; 2,58)	0,2660	8,54 (- 6,46; 23,53)	0,2644	-	1,98 (1,12; 3,54)
	ALTA vs NP28673/NP28761	62/110 (56,4%)	94/191 (49,2%)	1,33 (0,83; 2,14)	0,2324	7,15 (- 4,52; 18,82)	0,2298	-	-
ORR w OUN IRC (Pacjenci z mierzalnymi przerzutami do mózgu na początku badania)	ALTA vs ALUR	12/18 (66,7%)	13/24 (54,2%)	1,69 (0,48; 6,01)	0,4157	12,50 (- 17,02; 42,02)	0,4066	-	-
	ALTA vs NP28673	12/18 (66,7%)	20/35 (57,1%)	1,50 (0,46; 4,92)	0,5031	9,52 (- 17,74; 36,78)	0,4935	-	-
	ALTA vs NP28761	12/18 (66,7%)	12/16 (75,0%)	0,67 (0,15; 2,98)	0,5955	-8,33 (- 38,74; 22,07)	0,5911	-	-
	ALTA vs ALUR/NP28673/NP28761	12/18 (66,7%)	45/75 (60,0%)	1,33 (0,45; 3,94)	0,6028	6,67 (- 17,77; 31,10)	0,5929	-	-
ORR w OUN IRC (Pacjenci z dowolnymi przerzutami do mózgu na początku badania)	ALTA vs ALUR	22/74 (29,7%)	18/50 (36,0%)	0,75 (0,35; 1,61)	0,4643	-6,27 (- 23,17; 10,63)	0,4670	-	-
	ALTA vs NP28673	22/74 (29,7%)	36/84 (42,9%)	0,56 (0,29; 1,09)	0,0890	-13,13 (- 27,98; 1,72)	0,0831	-	-
	ALTA vs ALUR/NP28673	22/74 (29,7%)	54/134 (40,3%)	0,63 (0,34; 1,15)	0,1310	-10,57 (- 23,89; 2,75)	0,1199	-	-
DCR INV	ALTA vs ALUR	95/110 (86,4%)	58/72 (80,6%)	1,53 (0,69; 3,40)	0,2973	5,81 (- 5,36; 16,98)	0,3080	-	-
DCR IRC	ALTA vs NP28673	92/110 (83,6%)	96/122 (78,7%)	1,38 (0,71; 2,69)	0,3383	4,95 (- 5,08; 14,98)	0,3336	-	-
DCR IRC (Pacjenci z mierzalnymi przerzutami do mózgu na początku badania)	ALTA vs ALUR	15/18 (83,3%)	19/24 (79,2%)	1,32 (0,27; 6,41)	0,7341	4,17 (- 19,51; 27,84)	0,7301	-	-
	ALTA vs NP28761	15/18 (83,3%)	16/16 (100,0%)	0,13 (0,01; 2,81)	0,1958	-16,67 (- 35,86; 2,53)	0,0887	-	-
	ALTA vs ALUR/NP28761	15/18 (83,3%)	35/40 (87,5%)	0,71 (0,15; 3,38)	0,6713	-4,17 (- 24,20; 15,87)	0,6836	-	-
DCR IRC (Pacjenci z dowolnymi przerzutami do mózgu na początku badania)	ALTA vs ALUR	63/74 (85,1%)	40/50 (80,0%)	1,43 (0,56; 3,68)	0,4559	5,14 (- 8,60; 18,87)	0,4637	-	-
	ALTA vs NP28673	63/74 (85,1%)	70/84 (83,3%)	1,15 (0,48; 2,71)	0,7569	1,80 (- 9,57; 13,17)	0,7560	-	-
	ALTA vs NP28761	63/74 (85,1%)	46/52 (88,5%)	0,75 (0,26; 2,17)	0,5914	-3,33 (- 15,21; 8,55)	0,5831	-	-

Punkt końcowy	Porównanie	Brygady n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95%CI)	MAIC-OR (95%CI)
				OR (95%CI)	Wartość P	RD (95%CI)	Wartość P		
	ALTA vs ALUR/NP28673/NP28761	63/74 (85,1%)	156/186 (83,9%)	1,10 (0,52; 2,33)	0,8008	1,26 (- 8,41; 10,94)	0,7979	-	-
CR INV	ALTA vs ALUR	5/110 (4,5%)	0/72 (0,0%)	7,56 (0,41; 138,83)	0,1731	4,55 (0,09; 9,00)	0,0457	22,00 (11,11 ; 1150,6 5)	-
CR IRC	ALTA vs NP28673	5/110 (4,5%)	0/122 (0,0%)	12,77 (0,70; 233,71)	0,0859	4,55 (0,35; 8,74)	0,0335	22,00 (11,45 ; 282,02)	-
CR w OUN IRC (Pacjenci z mierzalnymi przerzutami do mózgu na początku badania)	ALTA vs ALUR	0/18 (0,0%)	1/24 (4,2%)	0,42 (0,02; 11,01)	0,6052	-4,17 (- 15,93; 7,60)	0,4877	-	-
	ALTA vs NP28673	0/18 (0,0%)	7/35 (20,0%)	0,10 (0,01; 1,91)	0,1268	-20,00 (- 35,09; - 4,91)	0,0094	5,00 (2,85; 20,38)	-
	ALTA vs NP28761	0/18 (0,0%)	4/16 (25,0%)	0,08 (0,00; 1,52)	0,0916	-25,00 (- 47,17; - 2,83)	0,0271	4,00 (2,12; 35,37)	-
	ALTA vs ALUR/NP28673/NP28761	0/18 (0,0%)	12/75 (16,0%)	0,14 (0,01; 2,43)	0,1757	-16,00 (- 27,01; - 4,99)	0,0044	6,25 (3,70; 20,05)	-
CR w OUN IRC (Pacjenci z dowolnymi przerzutami do mózgu na początku badania)	ALTA vs ALUR	10/74 (13,5%)	6/50 (12,0%)	1,15 (0,39; 3,38)	0,8053	1,51 (- 10,39; 13,42)	0,8033	-	-
	ALTA vs NP28673	10/74 (13,5%)	23/84 (27,4%)	0,41 (0,18; 0,94)	0,0355	-13,87 (- 26,18; - 1,55)	0,0273	7,21 (3,82; 64,33)	-
	ALTA vs NP28761	10/74 (13,5%)	13/52 (25,0%)	0,47 (0,19; 1,17)	0,1048	-11,49 (- 25,60; 2,63)	0,1107	-	-
	ALTA vs ALUR/NP28673/NP28761	10/74 (13,5%)	42/186 (22,6%)	0,54 (0,25; 1,13)	0,1028	-9,07 (- 18,90; 0,77)	0,0708	-	-
PR INV	ALTA vs ALUR	57/110 (51,8%)	27/72 (37,5%)	1,79 (0,98; 3,29)	0,0592	14,32 (- 0,25; 28,89)	0,0541	-	-
PR IRC	ALTA vs NP28673	53/110 (48,2%)	61/122 (50,0%)	0,93 (0,56; 1,56)	0,7821	-1,82 (- 14,70; 11,06)	0,7820	-	-
	ALTA vs NP28761	53/110 (48,2%)	33/69 (47,8%)	1,01 (0,56; 1,85)	0,9630	0,36 (- 14,68; 15,39)	0,9630	-	-
	ALTA vs NP28673/NP28761	53/110 (48,2%)	94/191 (49,2%)	0,96 (0,60; 1,53)	0,8629	-1,03 (- 12,76; 10,69)	0,8629	-	-
PR w OUN IRC (Pacjenci z mierzalnymi przerzutami do mózgu na początku badania)	ALTA vs ALUR	12/18 (66,7%)	12/24 (50,0%)	2,00 (0,56; 7,09)	0,2829	16,67 (- 12,90; 46,24)	0,2693	-	-
	ALTA vs NP28673	12/18 (66,7%)	13/35 (37,1%)	3,38 (1,02; 11,19)	0,0457	29,52 (2,50; 56,55)	0,0323	3,39 (1,77; 40,07)	-
	ALTA vs NP28761	12/18 (66,7%)	8/16 (50,0%)	2,00 (0,50; 8,00)	0,3270	16,67 (- 16,11; 49,45)	0,3190	-	-

Punkt końcowy	Porównanie	Brygatynib n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95%CI)	MAIC-OR (95%CI)
				OR (95%CI)	Wartość p	RD (95%CI)	Wartość p		
	ALTA vs ALUR/NP28673/NP28761	12/18 (66,7%)	33/75 (44,0%)	2,55 (0,86; 7,50)	0,0902	22,67 (-1,84; 47,17)	0,0698	-	-
PR w OUN IRC (Pacjenci z dowolnymi przerzutami do mózgu na początku badania)	ALTA vs ALUR	12/74 (16,2%)	12/50 (24,0%)	0,61 (0,25; 1,50)	0,2844	-7,78 (-22,30; 6,73)	0,2932	-	-
	ALTA vs NP28673	12/74 (16,2%)	13/84 (15,5%)	1,06 (0,45; 2,49)	0,8988	0,74 (-10,68; 12,16)	0,8989	-	-
	ALTA vs ALUR/NP28673	12/74 (16,2%)	25/134 (18,7%)	0,84 (0,40; 1,80)	0,6597	-2,44 (-13,12; 8,24)	0,6542	-	-

n - liczba zdarzeń danego typu występujących w danej grupie pacjentów; N - liczba wszystkich pacjentów w danej grupie; OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); ORR - (ang. *Objective Response Rate*) obiektywny wskaźnik odpowiedzi; DCR - wskaźnik kontroli choroby (ang. *Disease Control Rate*); CR - odpowiedź całkowita (ang. *complete response*); PR - odpowiedź częściowa (ang. *partial response*); IRC - (ang. *Independent Review Committee Assessed*) ocena Niezależnego Komitetu Oceniającego; INV - (ang. *Investigator Assessed*) ocena badacza; CI - przedział ufności; NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby otrzymać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *number needed to treat for an additional beneficial endpoint*).

Wyniki z zakresu bezpieczeństwa

Brygatynib vs alektynib - zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia natężenia																		
Punkt końcowy	Brygatynib						Alektynib											
	ALTA			ALTA data odjęcia: 29.09.2017			ALUR			NP28673			NP28761			ALUR + NP28673 + NP28761		
	N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%
Nudności	110	44	40	110	55	50	70	1	1	138	16	12	87	19	22	295	36	12
Biegunka	110	42	38	110	50	46	70	2	3	138	14	10	87	18	21	295	34	12
Wymioty	110	25	23	110	38	35	70	2*	3	138	15	11	87	10	12	295	27	9
Zaparcie	110	17	15	110	25	23	70	13	19	138	20	15	87	31	36	295	64	22
Ból brzucha	110	9	8	110	17	16	70	0*	0	138	8*	6	87	0*	0	295	8	3
Ból głowy	110	30	27	110	43	39	70	3*	4	138	22	16	87	18	21	295	43	15
Zmęczenie	110	30	27	110	38	35	70	4	6	138	36	26	87	29	33	295	69	23
Gorączka	110	7	6	110	12	11	70	2*	3	138	11*	8	87	5*	6	295	18	6
Kaszel	110	37	34	110	45	41	70	3*	4	138	19	14	87	15	17	295	37	13
Duszność	110	23	21	110	30	27	70	6	9	138	18	13	87	16	18	295	40	14
Skurcze mięśni	110	19	17	110	26	24	-	-	-	138	16	12	-	-	-	138	16	12
Ból stawów	110	15	14	110	19	17	-	-	-	138	12*	9	87	12*	14	225	24	11
Ból pleców	110	17	15	110	26	24	70	4*	6	138	12*	9	87	9	10	295	25	8

Podwyższona fosfokinaza kreatynowa we krwi	110	33	30	110	39	36	70	1*	1	-	-	-	87	20*	23	157	21	13
Podwyższony poziom amylazy	110	16	15	110	20	18	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej (AST)	110	16	15	110	22	20	-	-	-	138	17*	12	87	18	21	225	35	16
Wysypka	110	18	16	110	23	21	-	-	-	138	16	12	87	8*	9	225	24	11
Zmniejszony apetyt	110	17	15	110	27	25	70	5*	7	-	-	-	87	9*	10	157	14	9
Nadciśnienie	110	23	21	110	31	28	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Brygatynib vs alektynib - zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia*																		
Punkt końcowy	Brygatynib									Alektynib								
	ALTA			ALTA data odcięcia: 29.09.2017			ALUR			NP28673			NP28761			ALUR + NP28673 + NP28761		
	N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%
Nudności	110	44	40	-	-	-	-	-	-	138	0	0	87	0	0	225	0	0
Biegunka	110	42	38	-	-	-	-	-	-	138	1	1	87	0	0	225	1	0
Wymioty	110	25	23	-	-	-	-	-	-	138	1	1	87	0	0	225	1	0
Zaparcie	110	17	15	-	-	-	-	-	-	138	0	0	87	0	0	225	0	0
Ból brzucha	110	9	8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ból głowy	110	30	27	-	-	-	-	-	-	138	2	1	87	0	0	225	2	1
Zmęczenie	110	30	27	-	-	-	70	0	0	138	2	1	87	0	0	295	2	1
Gorączka	110	7	6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Kaszel	110	37	34	-	-	-	-	-	-	138	0	0	-	-	-	138	0	0
Duszność	110	23	21	110	3	3	-	-	-	138	4	3	87	3	3	225	7	3
Skurcze mięśni	110	19	17	-	-	-	-	-	-	138	2	1	-	-	-	138	2	1
Ból stawów	110	15	14	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ból pleców	110	17	15	-	-	-	-	-	-	-	-	-	87	0	0	87	0	0
Podwyższona fosfokinaza kreatynowa we krwi	110	33	30	110	16	15	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Podwyższony poziom amylazy	110	16	15	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej (AST)	110	16	15	-	-	-	-	-	-	-	-	-	87	4	5	87	4	5
Wysypka	110	18	16	110	1	1	-	-	-	138	0	0	-	-	-	138	0	0
Zmniejszony apetyt	110	17	15	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Nadciśnienie	110	23	21	110	11	10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

n - liczba zdarzeń danego typu występujących w danej grupie pacjentów; N - liczba wszystkich pacjentów w danej grupie.

* dodatkowe zdarzenia niepożądane nieraportowane w tabeli i częstotliwość (%): progresja nowotworu (70,9), podwyższony poziom lipazy (5,5), zapalenie płuc (ang. pneumonia) (5,5), wysięki w opłucnej o charakterze złośliwym (3,6), zapalenie płuc (ang. pneumonitis) (3,6), zmniejszenie liczby neutrofilii (1,8), hipotansja (2,7).

Analiza sieciowa

Komparator	Model efektów statycznych		Model efektów losowych	
	HR/OR*	95% CI	HR/OR*	95% CI
Przeżycie całkowite, OS (dane z badań ALTA/Study 101 traktowane łącznie)**				
Chemioterapia		0,48 (0,35; 0,65)	0,48	(0,33; 0,72)
Cerytynib		0,47 (0,35; 0,64)	0,47	(0,33; 0,69)
Alektynib		0,62 (0,48; 0,80)	0,61	(0,43; 0,84)
Kryzotynib		0,28 (0,18; 0,43)	0,28	(0,15; 0,50)
Najlepsze leczenie wspomagające		0,20 (0,13; 0,30)	0,20	(0,11; 0,35)
Przeżycie całkowite, OS (dane wyłącznie z badania ALTA)**				
Chemioterapia		0,42 (0,29; 0,61)	0,42	(0,27; 0,68)
Cerytynib		0,41 (0,29; 0,59)	0,41	(0,26; 0,55)
Alektynib		0,57 (0,43; 0,77)	0,56	(0,36; 0,81)
Kryzotynib		0,24 (0,14; 0,41)	0,24	(0,12; 0,49)
Najlepsze leczenie wspomagające		0,18 (0,11; 0,29)	0,17	(0,09; 0,36)
Przeżycie wolne od progresji choroby, PFS (dane z badań ALTA/Study 101 traktowane łącznie)**				
Chemioterapia		0,11 (0,07; 0,17)	0,11	(0,06; 0,20)
Cerytynib		0,38 (0,26; 0,57)	0,38	(0,20; 0,70)
Alektynib		0,68 (0,52; 0,88)	0,67	(0,44; 1,00)
Przeżycie wolne od progresji choroby, PFS (dane wyłącznie z badania ALTA)**				
Chemioterapia		0,12 (0,09; 0,16)	0,12	(0,08; 0,17)
Cerytynib		0,27 (0,20; 0,36)	0,27	(0,18; 0,38)
Alektynib		0,60 (0,48; 0,76)	0,60	(0,44; 0,82)
Kryzotynib		1,11 (0,64; 2,00)	1,12	(0,56; 2,23)
Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi, ORR (dane wyłącznie z badania ALTA)				
Chemioterapia		21,98 (11,97; 39,92)	22,63	(11,36; 47,17)
Cerytynib		2,20 (1,43; 3,36)	2,26	(1,34; 3,98)
Alektynib		1,82 (1,30; 2,57)	1,81	(1,15; 2,87)
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (dane wyłącznie z badania ALTA)				
Chemioterapia		1,46 (0,72; 2,89)	1,42	(0,51; 3,63)
Cerytynib		0,75 (0,38; 1,47)	0,72	(0,25; 1,94)
Alektynib		2,00 (1,06; 5,33)	2,08	(0,86; 5,33)
Doświadczenie co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego stopnia 3. lub 4. (dane wyłącznie z badania ALTA)				
Chemioterapia		1,07 (0,69; 1,63)	1,17	(0,34; 4,21)

Cerytynib	0,90	(0,59; 1,37)	0,87	(0,22; 3,41)
Alektynib	3,64	(2,51; 5,52)	3,72	(0,94; 15,11)

HR - ryzyko względne (ang. *hazard ratio*); OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*).

* HR stosuje się do zmiennych ciągłych, tj. OS i PFS, natomiast OR do zmiennych binarnych.

** W zakresie analizy pod względem długości przeżycia całkowitego oraz długości przeżycia wolnego od progresji należy mieć na uwadze, iż prezentacja wyników jest w sposób odwrotny, niż zwyczajowy, tj. HR dotyczy nie prawdopodobieństwa zgonu lub progresji, ale prawdopodobieństwa braku zgonu lub progresji dla ocenianego komparatora względem brygatynibu (niższa wartość HR odpowiada gorszemu efektowi leczenia).

Aneks 17. Kryteria RECIST

Charakterystyka	RECIST v 1.1
Sposób pomiaru wielkości zmiany na początku	Zmiany mierzalne: jednowymiarowe (tylko najdłuższy wymiar)
	Zmiany niemierzalne: wszystkie inne zmiany, w tym małe zmiany chorobowe, ocena nie jest zalecana
Odpowiedź	1. Zmiany docelowe (zmiana sumy najdłuższych wymiarów, max 5 zmian w narządzie do 10 ogólnie [więcej niż jeden narząd])
	CR: zniknięcie wszystkich znanych zmian docelowych, potwierdzone po ≥ 4 tygodniach
	PR: $>30\%$ spadek w stosunku do wartości początkowej, potwierdzone po 4 tygodniach
	PD: ≥ 20 mm; 20% przyrost sumy wymiarów max w stosunku do najniższej osiągniętej sumy z poprzednich wymiarów i/lub pojawienie się nowych zmian
	SD: brak spełnienia kryteriów PR lub PD
	2. Zmiany niemierzalne
	CR: zniknięcie wszystkich znanych zmian docelowych i normalizacja poziomu markerów nowotworowych, parametry potwierdzone po ≥ 4 tygodniach
	PD: jednoznaczna progresja zmian niemierzalnych lub pojawienie się nowych zmian chorobowych
Nie PD: obecność jednej lub większej liczby zmian niemierzalnych i/lub poziom markerów nowotworowych powyżej normy	
Ogólna odpowiedź	Najlepsza odpowiedź odnotowana w zakresie zmian mierzalnych od początku leczenia do progresji choroby lub nawrotu
	Brak progresji choroby w przypadku zmian niemierzalnych zredukuje odpowiedź całkowitą zmian mierzalnych do ogólnej odpowiedzi częściowej
	Brak progresji choroby w przypadku zmian niemierzalnych nie zredukuje odpowiedzi częściowej zmian mierzalnych
Czas trwania odpowiedzi	Ogólna CR: od czasu stwierdzenia po raz pierwszy odpowiedzi całkowitej, do zaobserwowania nawrotu choroby
	Ogólna odpowiedź: od czasu stwierdzenia po raz pierwszy odpowiedzi całkowitej lub częściowej (w zależności od tego, który stan był pierwszy), do zaobserwowania nawrotu choroby lub stwierdzenia odpowiedzi częściowej
	SD: od czasu rozpoczęcia leczenia, do stwierdzenia po raz pierwszy odpowiedzi częściowej

CR - odpowiedź całkowita (ang. *complete response*); PR - odpowiedź częściowa (ang. *partial response*); PD - progresja choroby (ang. *progressed disease*); NC - brak zmian (ang. *not changed*); SD - stabilna choroba (ang. *stable disease*).

Aneks 18. Kwestionariusz EORTC QLQ-C30

Poniżej przedstawiono przykładowy kwestionariusz EORTC QLQ-C30. Kwestionariusz opracowano na podstawie informacji przedstawionych na stronie internetowej <http://groups.eortc.be/qol/eortc-qlq-c30>.

Pytanie	Odpowiedź			
	Nigdy	Czasami	Często	Bardzo często
1. Czy ma Pan/-i kłopoty przy wykonywaniu męczących czynności, np. przy dźwiganiu ciężkiej torby z zakupami lub walizki?	1	2	3	4
2. Czy długi spacer męczy Pana/-ią?	1	2	3	4
3. Czy krótki spacer poza domem sprawia Panu/-i trudności?	1	2	3	4
4. Czy musi Pan/-i leżeć w łóżku lub siedzieć w fotelu w ciągu dnia?	1	2	3	4
5. Czy potrzebuje Pan/-i pomocy przy jedzeniu, ubieraniu się, myciu się lub korzystaniu z toalety?	1	2	3	4
Czy w ostatnim tygodniu:				
6. Był/-a Pan/-i ograniczony/-a w wykonywaniu swej pracy lub innej codziennej czynności?	1	2	3	4
7. Był/-a Pan/-i ograniczony/-a w realizowaniu swoich hobby lub innych przyjemności?	1	2	3	4
8. Odczuwał/-a Pan/-i duszności?	1	2	3	4
9. Miał/-a Pan/-i bóle?	1	2	3	4
10. Potrzebował/-a Pan/-i odpoczynku?	1	2	3	4
11. Odczuwał/-a Pan/-i trudności ze snem?	1	2	3	4
12. Odczuwał/-a Pan/-i osłabienie?	1	2	3	4
13. Odczuwał/-a Pan/-i brak apetytu?	1	2	3	4
14. Odczuwał/-a Pan/-i nudności?	1	2	3	4
15. Wymiotował/-a Pan/-i?	1	2	3	4
16. Miał/-a Pan/-i zaparcia?	1	2	3	4
17. Miał/-a Pan/-i biegunkę?	1	2	3	4
18. Był/-a Pan/-i zmęczony/-a?	1	2	3	4
19. Ból kolidował u Pana/-i z codziennymi czynnościami?	1	2	3	4
20. Miał/-a Pan/-i trudności z koncentracją, np. podczas czytania gazety, oglądania telewizji?	1	2	3	4
21. Odczuwał/-a Pan/-i napięcie?	1	2	3	4
22. Martwił/-a się Pan/-i?	1	2	3	4
23. Odczuwał/-a Pan/-i rozdrażnienie?	1	2	3	4
24. Odczuwał/-a Pan/-i depresję?	1	2	3	4
25. Miał/-a Pan/-i trudności w zapamiętywaniu?	1	2	3	4
26. Pana/-i stan fizyczny lub stosowane leczenie ingerowało w Pana/-i życie rodzinne?	1	2	3	4
27. Pana/-i stan fizyczny lub stosowane leczenie ingerowało w Pana/-i działania społeczne?	1	2	3	4
28. Pana/-i stan fizyczny lub stosowane leczenie przyczyniło się do pogorszenia sytuacji finansowej?	1	2	3	4
29. Jak Pan/-i może ocenić swój ogólny stan zdrowia w ciągu ostatniego tygodnia (1 - bardzo zły do 7 - doskonały)?				
30. Jak Pan/-i może ocenić jakość swojego życia w ciągu ostatniego tygodnia (1 - bardzo zła do 7 - doskonała)?				

Spis rysunków

Rys. 1. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania pierwotne) – diagram PRISMA [Moher 2009].	20
Rys. 2. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania wtórne) – diagram PRISMA [Moher 2009].	22
Rys. 3. Selekcja prac włączonych do opracowania (efektywność praktyczna) – diagram PRISMA [Moher 2009].	24
Rys. 4. Odtworzone dane z badania NP28673 dotyczące alektynibu oraz dane nieskorygowane (obserwowane) i dane dopasowane metodą MAIC (ze względu na populację) dla brygatynibu z połączonych badań ALTA i Study 101 dla całkowitego przeżycia.	36
Rys. 5. Odtworzone dane z badania NP28673 dotyczące alektynibu oraz dane nieskorygowane (obserwowane) i dane dopasowane metodą MAIC (ze względu na populację) dla brygatynibu z badania ALTA dla całkowitego przeżycia.	37
Rys. 6. Odtworzone dane z badania NP28761 dotyczące alektynibu oraz dane nieskorygowane (obserwowane) i dane dopasowane metodą MAIC (ze względu na populację) dla brygatynibu z połączonych badań ALTA i Study 101 dla całkowitego przeżycia.	37
Rys. 7. Odtworzone dane z badania NP28761 dotyczące alektynibu oraz dane nieskorygowane (obserwowane) i dane dopasowane metodą MAIC (ze względu na populację) dla brygatynibu z badania ALTA dla całkowitego przeżycia.	38
Rys. 8. Odtworzone dane z badania ALUR dotyczące alektynibu oraz dane nieskorygowane (obserwowane) i dane dopasowane metodą MAIC (ze względu na populację) dla brygatynibu z połączoneych badań ALTA i Study 101 dla całkowitego przeżycia.	38
Rys. 9. Odtworzone dane z badania ALUR dotyczące alektynibu oraz dane nieskorygowane (obserwowane) i dane dopasowane metodą MAIC (ze względu na populację) dla brygatynibu z badania ALTA dla całkowitego przeżycia.	39
Rys. 10. Odtworzone dane z badania NP28673 dotyczące alektynibu oceniane przez badacza oraz dane nieskorygowane (obserwowane) i dane dopasowane metodą MAIC (ze względu na populację) dla brygatynibu z połączonych badań ALTA i Study 101 dla oceny czasu przeżycia bez progresji choroby.	40
Rys. 11. Odtworzone dane z badania NP28673 dotyczące alektynibu oceniane przez badacza oraz dane nieskorygowane (obserwowane) i dane dopasowane metodą MAIC (ze względu na populację) dla brygatynibu z badania ALTA dla oceny czasu przeżycia bez progresji choroby.	41
Rys. 12. Odtworzone dane z badania NP28761 dotyczące alektynibu oraz nieskorygowane (obserwowane) i dopasowane metodą MAIC (ze względu na populację) dane z badania ALTA dotyczące brygatynibu dla oceny czasu przeżycia bez progresji choroby.	42
Rys. 13. Odtworzone dane z badania ALUR dotyczące alektynibu oceniane przez badacza oraz dane nieskorygowane (obserwowane) i dane dopasowane metodą MAIC (ze względu na populację) z połączonych badań ALTA i Study 101 dla brygatynibu dla oceny czasu przeżycia bez progresji choroby.	42

Rys. 14. Odtworzone dane z badania ALUR dotyczące alektynibu oceniane przez badacza oraz dane nieskorygowane (obserwowane) i dane dopasowane metodą MAIC (ze względu na populację) z badania ALTA dotyczące brygatynibu dla oceny czasu przeżycia bez progresji choroby.	43
Rys. 15. Wartości jakości życia uzyskane poprzez analizę kwestionariusza EORTC QLQ-C30 w badaniu ALTA.....	53
Rys. 16. Schemat sieci - przeżycie całkowite (dane z badań ALTA/Study 101 traktowane łącznie oraz dane wyłącznie z badania ALTA).	55
Rys. 17. Schemat sieci - przeżycie wolne od progresji choroby (schemat po lewej stronie: dane z badań ALTA/Study 101 traktowane łącznie; schemat po prawej stronie: dane wyłącznie z badania ALTA).	56
Rys. 18. Schemat sieci - wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (dane wyłącznie z badania ALTA).	58
Rys. 19. Schemat sieci - przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (dane wyłącznie z badania ALTA).	59
Rys. 20. Schemat sieci - doświadczenie co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego stopnia 3. lub 4. (dane wyłącznie z badania ALTA).....	60

Spis tabel


Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS.	11
Tab. 2. Kryteria selekcji badań pierwotnych w przeglądzie systematycznym.	13
Tab. 3. Kryteria selekcji opracowań wtórnych w przeglądzie systematycznym.	14
Tab. 4. Kryteria selekcji badań efektywności praktycznej w przeglądzie systematycznym.	14
Tab. 5. Opracowania wtórne.	25
Tab. 6. Raporty abencji HTA dla brygatynibu.	27
Tab. 7. Skrócowa charakterystyka badań włączonych do analizy.	28
Tab. 8. Czynniki prognostyczne zastosowane w porównaniu metodą MAIC oraz dostępność danych w poszczególnych badaniach.	34
Tab. 9. Przeżycie całkowite - brygatynib vs alektynib.	35
Tab. 10. Przeżycie wolne od progresji - brygatynib vs alektynib.	39
Tab. 11. Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi - brygatynib vs alektynib.	44
Tab. 12. Wskaźnik kontroli choroby - brygatynib vs alektynib.	45
Tab. 13. Odpowiedź całkowita - brygatynib vs alektynib.	45
Tab. 14. Odpowiedź częściowa - brygatynib vs alektynib.	46
Tab. 15. Czas trwania odpowiedzi - brygatynib vs alektynib.	47
Tab. 16. Czas do odpowiedzi - brygatynib vs alektynib.	48
Tab. 17. Zdarzenia niepożądane - brygatynib vs alektynib.	50
Tab. 18. Zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia - brygatynib vs alektynib.	51
Tab. 19. Parametry dopasowania modeli w porównaniu sieciowym.	54
Tab. 20. Wyniki porównania sieciowego - przeżycie całkowite - wartości HR dla poszczególnych komparatorów vs dane dla brygatynibu (dane z badań ALTA/Study 101 traktowane łącznie).	55
Tab. 21. Wyniki porównania sieciowego - przeżycie całkowite - wartości HR dla poszczególnych komparatorów vs dane dla brygatynibu (dane wyłącznie z badania ALTA).	56
Tab. 22. Wyniki porównania sieciowego - przeżycie wolne od progresji choroby - wartości HR dla poszczególnych komparatorów vs dane dla brygatynibu (dane z badań ALTA/Study 101 traktowane łącznie).	57
Tab. 23. Wyniki porównania sieciowego - przeżycie wolne od progresji choroby - wartości HR dla poszczególnych komparatorów vs dane dla brygatynibu (dane wyłącznie z badania ALTA).	57
Tab. 24. Wyniki porównania sieciowego - wskaźnik obiektywnych odpowiedzi - wartości OR dla brygatynibu (dane wyłącznie z badania ALTA) vs dane dla poszczególnych komparatorów.	58


Tab. 25. Wyniki porównania sieciowego - przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych - wartości OR dla brygatynibu (dane wyłącznie z badania ALTA) vs dane dla poszczególnych komparatorów.	59
Tab. 26. Wyniki porównania sieciowego - doświadczenie co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego stopnia 3. lub 4. - wartości OR dla brygatynibu (dane wyłącznie z badania ALTA) vs dane dla poszczególnych komparatorów.	60
Tab. 27. Porównanie relatywnej skuteczności w badaniu ALTA vs badania dla alektynibu. ..	61
Tab. 28. Międzynarodowa baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane na dzień 18.10.2019). [vigiaccess.org]	62
Tab. 29. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane na dzień 18.10.2019). [adrreports.eu]	63
Tab. 30. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Medline (PubMed), 21.10.2019.	76
Tab. 31. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Cochrane Library, 21.10.2019.	77
Tab. 32. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Embase, 21.10.2019.....	78
Tab. 33. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Medline (PubMed), 21.10.2019.	78
Tab. 34. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Cochrane Library, 21.10.2019.	79
Tab. 35. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Embase, 21.10.2019.	79
Tab. 36. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Medline (PubMed), 21.10.2019.	80
Tab. 37. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Cochrane Library, 21.10.2019.	80
Tab. 38. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Embase, 21.10.2019.....	81
Tab. 39. Prace wykluczone z przeglądu - badania pierwotne.	84
Tab. 40. Prace wykluczone z przeglądu - badania efektywności praktycznej.....	87
Tab. 41. Prace wykluczone z przeglądu - opracowania wtórne.....	88
Tab. 42. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie ClinicalTrials.gov.	89
Tab. 43. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie clinicaltrialsregister.eu.....	91
Tab. 44. Kryteria włączenia i wykluczenia.	92
Tab. 45. Wyjściowe dane demograficzne.....	97
Tab. 46. Przyczyny nieukończenia badania.	100
Tab. 47. Punkty końcowe uwzględnione w analizie klinicznej.	101
Tab. 48. Metodyka badań.	103

Tab. 49. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane.	105
Tab. 50. Ocena jakości badań kohortowych wg skali NOS.	107
Tab. 51 Ocena jakości badań jednoramiennych - skala NICE.	109
Tab. 52. Ocena jakości opracowań wtórnych wg skali AMSTAR.....	110
Tab. 53. Formularz ekstrakcji dla danych binarnych.	114
Tab. 54. Formularz ekstrakcji dla danych ciągłych.	114

Bibliografia

- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 2, 2016.
- APD Alunbrig** Brygatynib (Alunbrig®) w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją genu ALK. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa 2018.
- Camidge 2018** Camidge DR, Kim DW, Tiseo M, Langer CJ, Ahn MJ, Shaw AT, Huber RM, Hochmair MJ, Lee DH, Bazhenova LA, Gold KA, Ou SI, West HL, Reichmann W, Haney J, Clackson T, Kerstein D, Gettinger SN. Exploratory Analysis of Brigatinib Activity in Patients With Anaplastic Lymphoma Kinase Positive Non Small Cell Lung Cancer and Brain Metastases in Two Clinical Trials. *J Clin Oncol.* 2018 May 16;JCO2017775841. doi: 10.1200/JCO.2017.77.5841.
- CHMP Alunbrig** Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report Alunbrig International non-proprietary name: brigatinib. Procedure No. EMEA/H/C/004248/000. 20 September 2018. EMA/696925/2018. Dostęp online:
https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/alunbrig-epar-public-assessment-report_en.pdf.
- EMA 2012** European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. 13 December 2012.
- FDA 2007** Food and Drug Administration. Guidance for Industry Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. May 2007.
- Guyot 2012** Guyot P, Ades AE, Ouwers MJ, Welton NJ. Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves. *BMC Med Res Methodol.* 2012;12:9.
- Huber 2018** Huber RM, Kim D-W, Ahn M-J, Langer CJ, Tiseo M, West H, Groen H, Reckamp KL, Hochmair MJ, Leighl NB, Holmskov Hansen K, Gettinger SN, Paz-Ares LG, Kim ES, Smit EF, Kim SW, Reichmann W, Kerstein D, Camidge DR. Brigatinib (BRG) in crizotinib (CRZ)-refractory ALK+ non-small cell lung cancer (NSCLC): Efficacy updates and exploratory analysis of CNS ORR and overall ORR by baseline (BL) brain lesion status. *Journal of Clinical Oncology* 2018 36:15_suppl, 9061-9061.
- Moher 2009** Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med.* 2009 Aug 18;151(4):264-9.
- NICE 2018** Brigatinib for treating ALK-positive non-small-cell lung cancer after crizotinib [ID1328]. In development [GID-TA10268] Expected publication date: 12 December 2018, dostęp online (2018.10.22):
<https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10268>.
- Reckamp 2018** Karen Reckamp, Huamao M. Lin, Joice Huang, Irina Proskorovsky, William Reichmann, Stanimira Krotneva, David Kerstein, Hui Huang & Joseph Lee (2018): Comparative efficacy of brigatinib versus ceritinib and alectinib in patients with crizotinib-refractory anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung cancer, *Current Medical Research and Opinion*, DOI: 10.1080/03007995.2018.1520696.
- Rozporządzenie MZ 2012** Rozporządzenie 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.


**Ustawa
refundacyjna 2011**


Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696).