



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN – IETSI

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 009-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019 EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DE ALECTINIB EN EL TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA DE PACIENTES CON CÁNCER METASTÁSICO DE PULMÓN DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS ALK-POSITIVO

**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y
OTRAS TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPFYOTS**

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN-IETSI**

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD

Febrero, 2019



EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
2. Verónica Victoria Peralta Aguilar - Sub Gerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
3. Paula Alejandra Burela Prado - Directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
4. Matilde Noemí Corante Zambrano- Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
5. Manuel Humberto Leiva Gálvez – Médico Oncólogo, Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren - ESSALUD.

CONFLICTO DE INTERÉS

El médico oncólogo Manuel Humberto Leiva Gálvez declaró haber recibido financiamiento por concepto de *viajes, alojamiento o gastos* por parte de la empresa farmacéutica Roche, relacionado a un producto farmacéutico distinto al de la presente evaluación. Los demás miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al producto farmacéutico evaluado.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud-EsSalud.

CITACIÓN

IETSI-EsSalud. Eficacia y seguridad del uso de alectinib en el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer metastásico de pulmón de células no pequeñas ALK-positivo. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.° 009-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2019. Lima, Perú. 2019.

LISTA DE SIGLAS Y ACRÓNIMOS

ALK	Anaplastic Lymphoma Kinase
ASCO	American Society of Clinical Oncology
BID	Bis in die
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú
DR	Duración de la respuesta
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
EMA	European Medicines Agency
ESMO	European Society for Medical Oncology
ETS	Evaluación de tecnología sanitaria
EORTC	European Organization for the Research and Treatment of Cancer
EAS	Evento adverso serio
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
FDA	Food and Drug Administration
FISH	Fluorescent in situ hybridisation
GPC	Guía de práctica clínica
HR	Hazard ratio
IHC	Inmunohistoquímica
IC	Intervalo de confianza
IETSI	Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación
MA	Meta-análisis
MCBS	Magnitud of Clinical Benefit Scale
NSCLC	Non-small cell lung cancer
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NICE	National Institute for Health and Care Excellence

pERC	Expert Review Committee
PICO	Paciente, Intervención, Comparación, Resultado
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumours
RC	Respuesta completa
RP	Respuesta parcial
RS	Revisión sistemática
SMC	Scottish Medicines Consortium
SNC	Sistema Nervioso Central
SLP	Sobrevida libre de progresión
SG	Sobrevida global
TRO	Tasa de respuesta objetiva

CONTENIDO

<u>I. RESUMEN EJECUTIVO</u>	6
<u>II. INTRODUCCIÓN</u>	10
<u>A. ANTECEDENTES</u>	10
<u>B. ASPECTOS GENERALES</u>	12
<u>C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: ALECTINIB</u>	13
<u>III. METODOLOGÍA</u>	15
<u>A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA</u>	15
<u>B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA</u>	15
<u>C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD</u>	16
<u>IV. RESULTADOS</u>	17
<u>A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA</u>	18
<u>B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA</u>	20
<u>i. GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA</u>	20
<u>ii. EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS</u>	22
<u>iii. ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS</u>	24
<u>i. LITERATURA SUGERIDA POR EL ESPECIALISTA</u>	30
<u>V. DISCUSIÓN</u>	32
<u>VI. CONCLUSIONES</u>	36
<u>VII. RECOMENDACIONES</u>	38
<u>VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</u>	39
<u>IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO</u>	41

I. RESUMEN EJECUTIVO

- El cáncer de pulmón de células no pequeñas se encuentra entre los tipos más letales de cáncer. De todos los tipos de cáncer de pulmón, alrededor del 85% corresponden al cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), y entre el

3 % y el 7 % presentan mutaciones de la quinasa del linfoma anaplásico (ALK). La sobrevida a 5 años de los pacientes con NSCLC se encuentra entre 1 % y 16 %.

- El tratamiento para pacientes en estadio IV es por lo general terapia sistémica o manejo paliativo. Dependiendo del perfil clínico del paciente, existe la posibilidad de quimioterapia, terapia molecular dirigida o inmunoterapia. Para pacientes con cáncer metastásico ALK-positivo específicamente, la recomendación de primera línea por parte de las guías de práctica clínica (GPC) es el uso de inhibidores de ALK. Un inhibidor de ALK, crizotinib, ha sido evaluado previamente por el IETSI para el tratamiento de primera línea de NSCLC metastásico ALK-positivo, mediante el Dictamen Preliminar N° 004-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2018 y el Dictamen Preliminar N° 019-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016, en los cuales no se aprobó el uso por fuera del petitorio de dicho fármaco ya que no ha probado con solidez ser mejor que quimioterapia para los desenlaces de relevancia desde la perspectiva del paciente (i.e., SG y calidad de vida). Así, crizotinib ha mostrado únicamente una diferencia de 3 meses en la SLP con respecto a quimioterapia.
- En EsSalud se cuenta en la actualidad con quimioterapia basada en platino como alternativa de tratamiento sistémico de primera línea para pacientes con NSCLC avanzado o metastásico. No obstante, los especialistas consideran que podría existir un beneficio adicional del uso de alectinib como tratamiento dirigido de primera línea en el grupo particular de pacientes con rearrreglo ALK-positivo. Frente a ello, se ha enviado al IETSI la solicitud de evaluación de la eficacia y seguridad del uso de alectinib, en comparación con quimioterapia, en el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC metastásico ALK-positivo.
- La evidencia principal en torno a alectinib proviene del ensayo clínico aleatorizado (ECA) de fase III de etiqueta abierta ALEX, en el cual se compara la eficacia y seguridad de alectinib frente a crizotinib en pacientes con NSCLC avanzado ALK-positivo. Este estudio es el utilizado también por las GPC de la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) y *European Society for Medical Oncology* (ESMO) identificadas, así como por las evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) de la *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), *Scottish Medicines Consortium* (SMC) y *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH). Si bien el ECA ALEX no evalúa la comparación entre alectinib y quimioterapia, tal como lo plantea la pregunta PICO del presente dictamen, se considera evidencia indirecta en ausencia de comparaciones directas o *network* meta-análisis de la comparación requerida.
- Los resultados del ECA ALEX muestran que, al momento del cierre de la data de sobrevida libre de progresión (SLP, desenlace primario del ensayo), los datos de

sobrevida global (SG) se encontraban aun inmaduros. Los resultados de SG a la fecha de cierre de la data de SLP (mediana de seguimiento alrededor de 18 meses) no mostraron diferencias entre los grupos para este desenlace. La calidad de vida no se reportó en el artículo identificado, ni en otro artículo separado. Se obtuvo los resultados de calidad de vida de la pagina web *clinicaltrials.gov*, donde se observó que, para los diferentes desenlaces de calidad de vida evaluados, por lo general no se observaron diferencias entre los grupos. Aunque se reporta una mayor frecuencia de disnea en los pacientes que recibieron alectinib, en comparación con los que recibieron crizotinib (17.1 % vs 9.9 %). Los resultados del ECA ALEX muestran un beneficio del uso de alectinib en comparación con crizotinib en términos de SLP, con una ganancia de aproximadamente 15 meses en la mediana de SLP. Sin embargo, a la fecha no se han publicado estudios que evalúen la capacidad predictiva de la SLP sobre la SG o la calidad de vida, desenlaces de relevancia desde la perspectiva del paciente, por lo que su validez como desenlace subrogado es aún desconocida. Frente a ello, el beneficio de alectinib sobre la SG o la calidad de vida es aún incierto, hasta que se publiquen los resultados de seguimiento del ensayo ALEX o de otros ensayos en desarrollo.

- Finalmente, el total de eventos adversos serios (EAS) fue similar entre alectinib y crizotinib. En este punto es importante mencionar que, en un estudio previo, el perfil de toxicidad de crizotinib frente a quimioterapia mostró también una similar frecuencia de eventos adversos entre los tratamientos.
- Un análogo del ECA ALEX llevado a cabo en Japón (J-ALEX) reportó resultados similares al ALEX global descrito anteriormente. El ensayo J-ALEX no fue incluido como parte de los resultados centrales del dictamen, principalmente porque la dosis empleada en dicho estudio fue de la mitad de la dosis solicitada al IETSI (300 mg BID1 vs 600 mg BID). Además, se trata de una población netamente japonesa, mientras que se cuenta con el ensayo ALEX global que incluye 30 países y donde se evalúa la dosis de 600 mg BID. No obstante, ha sido incluido como literatura sugerida por los especialistas.
- Las GPC identificadas de ESMO y NCCN recomiendan el uso de alectinib como una alternativa en el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC metastásico ALK-positivo sobre la base de los resultados de SLP de los ECA ALEX y J-ALEX. Estas recomiendan el uso de quimioterapia cuando las pruebas moleculares han dado resultados negativos, es decir, cuando no cabe el uso de tratamiento dirigido, siendo que la quimioterapia ha sido el estándar de tratamiento antes de que surgieran las terapias dirigidas. Con respecto a esto, es importante mencionar que ninguno de los inhibidores de ALK incluidos en las GPC como alternativas de primera línea para pacientes ALK-positivo ha

1 BID: bis in die (dos veces al día).

mostrado a la fecha ser mejor que quimioterapia en términos de SG, que es el desenlace duro de relevancia desde la perspectiva del paciente. A pesar de ello, los inhibidores de ALK se han consolidado en las GPC como la alternativa de primera línea por las diferencias con quimioterapia en términos de SLP, que como se mencionó, no ha sido validado como subrogado de SG.

- Por otra parte, las ETS de NICE del Reino Unido, SMC de Escocia y CADTH de Canadá recomiendan el financiamiento de alectinib en sus respectivos contextos, en todos los casos sujeto a un descuento confidencial por parte de la compañía comercializadora de manera que el fármaco sea costo-efectivo en cada país. De acuerdo con los elaboradores de las ETS, la necesidad de un acuerdo económico surge de la incertidumbre con respecto al beneficio neto de alectinib en términos de SG, basándose en el ECA ALEX; y en el diseño de etiqueta abierta del estudio por los potenciales sesgos que se pueden introducir sobre los desenlaces blandos de relevancia (i.e., calidad de vida) como el sesgo del observador.
- En conclusión, se tiene que, con la evidencia disponible a la fecha sobre alectinib, y considerando su alto costo, no es posible asumir un perfil de costo-oportunidad favorable para sistemas públicos de servicios de salud. Es decir que, en el escenario de recursos limitados, como es el caso de nuestro sistema de salud, la inversión de estos recursos en el financiamiento de alectinib implicaría dejar de financiar otras tecnologías eficaces y seguras disponibles en la actualidad para los asegurados, lo cual no es posible justificar con la evidencia actual con respecto al beneficio de alectinib sobre los desenlaces de relevancia clínica. Esto debido a que aún no se ha podido determinar su beneficio neto en cuanto a la SG frente a quimioterapia (ni a crizotinib como una aproximación a quimioterapia), no se ha encontrado que este sea superior en términos de calidad de vida a la fecha de la publicación del ECA, ni que presente un mejor perfil de seguridad. Ello impide que se pueda sustentar técnicamente una recomendación favorable para el uso de este medicamento. Se queda a la espera de las futuras publicaciones con un mayor tiempo de seguimiento que permitan determinar si el aumento en 15 meses de la SLP con el uso de alectinib con respecto a crizotinib (como una aproximación a la comparación con quimioterapia, siendo que crizotinib se ha comparado con quimioterapia previamente), se llega a traducir en una ganancia en SG y calidad de vida.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), no aprueba el uso fuera del peticionario de alectinib en el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC metastásico ALK-positivo.

II.

INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación de tecnología de la eficacia y seguridad de alectinib en el tratamiento de primera línea de cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico ALK-positivo. Así, el Dr. Elvar Quezada Alván, el Dr. Renzo Mauricio Salas Rojas y el Dr. Manuel Humberto Leiva Gálvez, médicos oncólogos del Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta de la Red Asistencial La Libertad, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins de la Red Prestacional Rebagliati y Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren de la Red Prestacional Sabogal, respectivamente, en concordancia con la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**, enviaron al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI las solicitudes de uso por fuera del Petitorio del producto farmacéutico a ser evaluado, según las siguientes preguntas PICO iniciales:

Pregunta PICO formulada por la Red Asistencial La Libertad:

P	Paciente adulto con cáncer pulmonar de células no pequeñas, ALK(+), metastásico, ECOG 0-2
I	Alectinib como primera línea de tratamiento (*)
C	Quimioterapia basada en platino (**)
O	Sobrevida global Calidad de vida Eventos adversos Sobrevida libre de progresión

(*) A fin de que el paciente no quede sin tratamiento alguno en tanto se realice la consulta, se le ha iniciado tratamiento con quimioterapia basada en platino, sin que presente progresión hasta la fecha.

(**) No existe un estudio comparativo con quimioterapia, porque el estándar es usar terapia anti ALK, el comparativo sería crizotinib.

Pregunta PICO formulada por la Red Prestacional Rebagliati:

P	Pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico con el gen de fusión ALK positivo
I	Alectinib
C	Quimioterapia estándar basada de platino

O	Sobrevida global Sobrevida libre de progresión Calidad de vida Eventos adversos Prevención de metástasis a nivel de sistema nervioso central.
----------	---

Pregunta PICO formulada por la Red Prestacional Sabogal:

P	Población: cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas con mutación del gen ALK
I	Alectinib 600 mg vía oral diaria
C	Quimioterapia estándar basada de platino
O	Mejoría en el tiempo libre de progresión Mejoría en la sobrevida global (medida indirecta comparada con quimioterapia y terapias posteriores) Mejoría en la calidad de vida en comparación con quimioterapia Menor tasa de eventos adversos serios en comparación con quimioterapia

La pregunta PICO planteada en la solicitud fue revisada por el equipo evaluador del IETSI en conjunto con el Dr. Manuel Leiva Gálvez, médico oncólogo del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, y se realizaron ajustes con la finalidad de que ésta aplique para la población con la misma condición que el paciente que inspiró la solicitud. En este sentido, la pregunta PICO utilizada en la presente evaluación es:

Pregunta PICO validada con especialista

P	Paciente adulto con diagnóstico de cáncer de pulmón de células no-pequeñas ALK-positivo metastásico sin tratamiento sistémico previo (en enfermedad metastásica)
I	Alectinib
C	Quimioterapia basada en platino
O	Sobrevida global Calidad de vida Sobrevida libre de progresión Tasa de respuesta objetiva del Sistema Nervioso Central Eventos adversos

B. ASPECTOS GENERALES

Los aspectos generales del cáncer de pulmón de células no pequeñas ALK-positivo se detallan a profundidad en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 004-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2018 (Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud en Investigación 2018) y el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 019-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016 del IETSI (Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud en Investigación 2016).

Brevemente, al 2010, el cáncer de pulmón se encontró entre las principales causas de muerte oncológica a nivel mundial, tanto en hombres como en mujeres (Siegel et al. 2014). De todos los casos de cáncer de pulmón, aproximadamente el 85 % corresponde a carcinoma de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) (Sher, Dy, and Adjei 2008), teniendo este grupo una supervivencia a 5 años entre 1 y 16 %. Además, entre el 3 % y el 7 % presentan reordenamiento de la quinasas del linfoma anaplásico (ALK, por sus siglas en inglés) (Soda et al. 2007; Takeuchi et al. 2008). Con respecto a la presencia de ALK positivo, es pertinente mencionar que esta condición específica se ha visto asociada a patrones metastásicos al momento de diagnóstico en pacientes con NSCLC sin tratamiento previo, en comparación con pacientes sin mutaciones (ni EGFR, ni KRAS, ni ALK) (Doebele et al. 2012).

Hoy en día, la caracterización de ciertos tipos de cáncer pulmonar (como es el ALK-positivo) a través de estudios a nivel molecular ha permitido encontrar blancos terapéuticos para tratamiento dirigido. El tratamiento para pacientes con metástasis es por lo general con terapia sistémica o manejo paliativo. Dependiendo del perfil clínico del paciente, existe la posibilidad de quimioterapia, terapia molecular dirigida o inmunoterapia. Así, en la actualidad, las guías mencionan a quimioterapia como la alternativa de tratamiento para pacientes con resultados negativos a las pruebas moleculares disponibles, en línea con esto ha sido el tratamiento estándar para NSCLC en general antes de la aparición de las terapias dirigidas. Para pacientes con cáncer metastásico ALK-positivo específicamente, la recomendación de primera línea por parte de las GPC internacionales es el uso de inhibidores de ALK. El cambio de quimioterapia al uso de inhibidores de ALK como primera línea de tratamiento en pacientes ALK-positivo se dio con la aparición de crizotinib, sobre la base de una diferencia de tres meses en la SLP con respecto a quimioterapia observada en el ECA Profile 1014. Esto a pesar de que no se observaron beneficios en términos de SG, el desenlace duro de relevancia desde la perspectiva del paciente.

EsSalud cuenta con quimioterapia basada en platino como alternativa de tratamiento sistémico de primera línea para pacientes con NSCLC avanzado o metastásico (i.e. estadio IV). Adicionalmente, crizotinib ha sido evaluado previamente por el IETSI para el tratamiento de primera línea de NSCLC metastásico ALK-positivo, mediante el Dictamen Preliminar N.º 004-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2018 y el Dictamen Preliminar N.º 019-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016, en los cuales no se aprobó el uso por fuera del petitorio de dicho fármaco ya que no ha probado con solidez ser mejor que

quimioterapia para los desenlaces de relevancia desde la perspectiva del paciente (i.e., SG y calidad de vida). No obstante, los especialistas consideran que podría existir un beneficio adicional del uso de inhibidores de ALK como alectinib como tratamiento dirigido de primera línea en el grupo particular de pacientes con mutación ALK-positivo. Frente a ello, se ha solicitado al IETSI la evaluación de alectinib para dicha población.

C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: ALECTINIB

Alectinib es un inhibidor competitivo del receptor de tirosina quinasa ALK (y sus variantes oncogénicas) de segunda generación. El mecanismo de acción de alectinib se basa en la inhibición selectiva del crecimiento tumoral y la inducción de la apoptosis de las células tumorales que expresan receptores ALK, interrumpiendo la proliferación y supervivencia de las mismas (Avrillon and Pérol 2017). A diferencia de otros inhibidores de ALK y de la quimioterapia basada en platino, alectinib tiene la capacidad de cruzar la barrera hematoencefálica.

En el 2015 la agencia reguladora americana *Food And Drug Administration* (FDA) aprobó la comercialización de alectinib en cápsulas en los Estados Unidos para el tratamiento de pacientes con NSCLC metastásico ALK-positivo que hubieran progresado o fuesen intolerantes a crizotinib. La aprobación se dio por una modalidad llamada "aprobación acelerada" la cual consiste en la aprobación de uso de un medicamento para una condición seria frente a un vacío terapéutico basándose en desenlaces subrogados. En este caso los desenlaces utilizados para la aprobación por parte de la FDA fueron la tasa de respuesta tumoral y duración de la respuesta (i.e., desenlaces subrogados). Los estudios donde se evaluaron dichos desenlaces fueron dos ensayos multicéntricos de un solo brazo en pacientes con NSCLC ALK-positivo (confirmado por una prueba aprobada por la FDA²), que habían progresado a crizotinib, y presentaban ECOG PS de 0-2. Para ambos estudios el desenlace primario fue tasa de respuesta objetiva (TRO) de acuerdo a los criterios RECIST v1.1 evaluada por un comité independiente. La duración de la respuesta se evaluó como un desenlace secundario.

En el 2017, se modificaron las indicaciones de uso en la etiqueta de la FDA (Food and Drug Administration 2018). A partir de esa fecha el uso de alectinib en cápsulas está aprobado en pacientes con NSCLC metastásico ALK-positivo, detectado por una prueba aprobada por la FDA¹. Se puede observar que las diferencias con la aprobación del 2015 son dos. En primer lugar, la población ya no requiere fracaso o intolerancia a crizotinib, es decir que, la aprobación de alectinib es, a partir de ese momento, para el tratamiento en primera línea. En segundo lugar, ya no se especifica que se trate de una aprobación acelerada, con el ECA (ALEX) que respalda la modificación de la aprobación, en el cual se ha evaluado la eficacia de alectinib sobre

² Las pruebas aprobadas por la FDA son: FoundationOne CDx y VENTANA ALK (D5F3) CDx Assay, de las cuales ambas se encuentran disponibles en el Perú.

la sobrevida global, aunque como desenlace secundario. Dicho ECA se encuentra descrito y analizado al detalle en el presente dictamen preliminar. Adicionalmente, en la etiqueta se mantiene como parte de los estudios clínicos que respaldan la aprobación, los dos ensayos de un solo brazo mencionados anteriormente.

Por otro lado, la comercialización de alectinib en la Unión Europea fue aprobada por la *European Medicines Agency* (EMA) en el 2017 tanto para el tratamiento de primera línea en pacientes con NSCLC avanzado ALK-positivo, como tratamiento de segunda línea en pacientes previamente tratados con crizotinib. La EMA basó su aprobación en los mismos estudios utilizados por la FDA. Así, para la aprobación en primera línea la evidencia provino del ECA de fase III ALEX mencionado previamente, y para la segunda línea en los ensayos de fase I/II de un solo brazo, también mencionados previamente.

En la actualidad, alectinib cuenta con registro sanitario en el Perú por parte de la Dirección General de Medicamentos y Drogas (DIGEMID) hasta el 2022. La formulación registrada de alectinib es de cápsulas duras de 150 mg de clorhidrato de alectinib. De acuerdo con la Carta N° AACC-2019-008 enviada por Roche al IETSI el precio de venta especial para EsSalud de una caja de 225 cápsulas duras de alectinib 150 mg es de S/ 17 477.99. Con ello, para la dosis solicitada de 600 mg BID, equivalente a 8 cápsulas diarias, el tratamiento anual con alectinib tendría un costo de S/ 223 718.272 por paciente.

Tabla N°1. Registro sanitario del compuesto activo alectinib – DIGEMID

Registro Sanitario	Nombre	Compañía comercializadora	Composición	Forma Farmacéutica	Precio por caja¹
EE05533	Alecensa	Roche Farma Peru S.A.	Clorhidrato de alectinib 161.33 mg	Cápsula dura	PVF: S/ 17 477.99

¹ Cada caja contiene 225 cápsulas. Fuente: Carta N°AACC-2019-008 de Roche

III.

METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se llevó a cabo una búsqueda de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad de alectinib en el tratamiento de cáncer de pulmón ALK-positivo en las bases de datos de PubMed, TRIP y www.clinicaltrials.gov. Adicionalmente, se realizó una búsqueda de evaluaciones de tecnologías y guías de práctica clínica en las páginas web de grupos dedicados a la investigación y educación en salud en general como la *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), *Scottish Medicines Consortium* (SMC), Instituto de Evaluación de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS), Instituto de Evaluación de Tecnología en Salud (IETS); y especializados en oncología como *European Society for Medical Oncology* (ESMO), *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) y *American Society of Clinical Oncology* (ASCO). La estrategia de búsqueda en PubMed se encuentra desarrollada en la Tabla 1 del material suplementario.

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Para la búsqueda de información que pueda ser empleada para responder a la pregunta PICO, se utilizaron los siguientes términos relacionados a la población de interés, la intervención, el fármaco comparador y los tipos de estudio priorizados. Se emplearon términos MeSH³ y términos generales de lenguaje libre. La búsqueda se encuentra especificada también en la Tabla 1 del material suplementario.

Población de interés: "Lung Neoplasms" [Mesh] (término MeSH), lung cancer (término libre), lung neoplasm (término libre), ALK mutation (término libre).

Intervención: "alectinib" [Supplementary Concept], alectinib (término libre), ALECENSO (término libre).

Adicionalmente, se emplearon los filtros correspondientes a meta-análisis, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos, y guías de práctica clínica en línea con los criterios de elegibilidad mencionados en la siguiente sub-sección.

Los artículos producto de esta búsqueda fueron luego elegidos manualmente tal y como se presenta en el flujograma en la sección IV.

3 Término MeSH: acrónimo de Medical Subject Headings, que es el nombre del vocabulario terminológico controlado de la Librería Nacional de Medicina de los Estados Unidos que se utiliza para indizar artículos en PubMed.

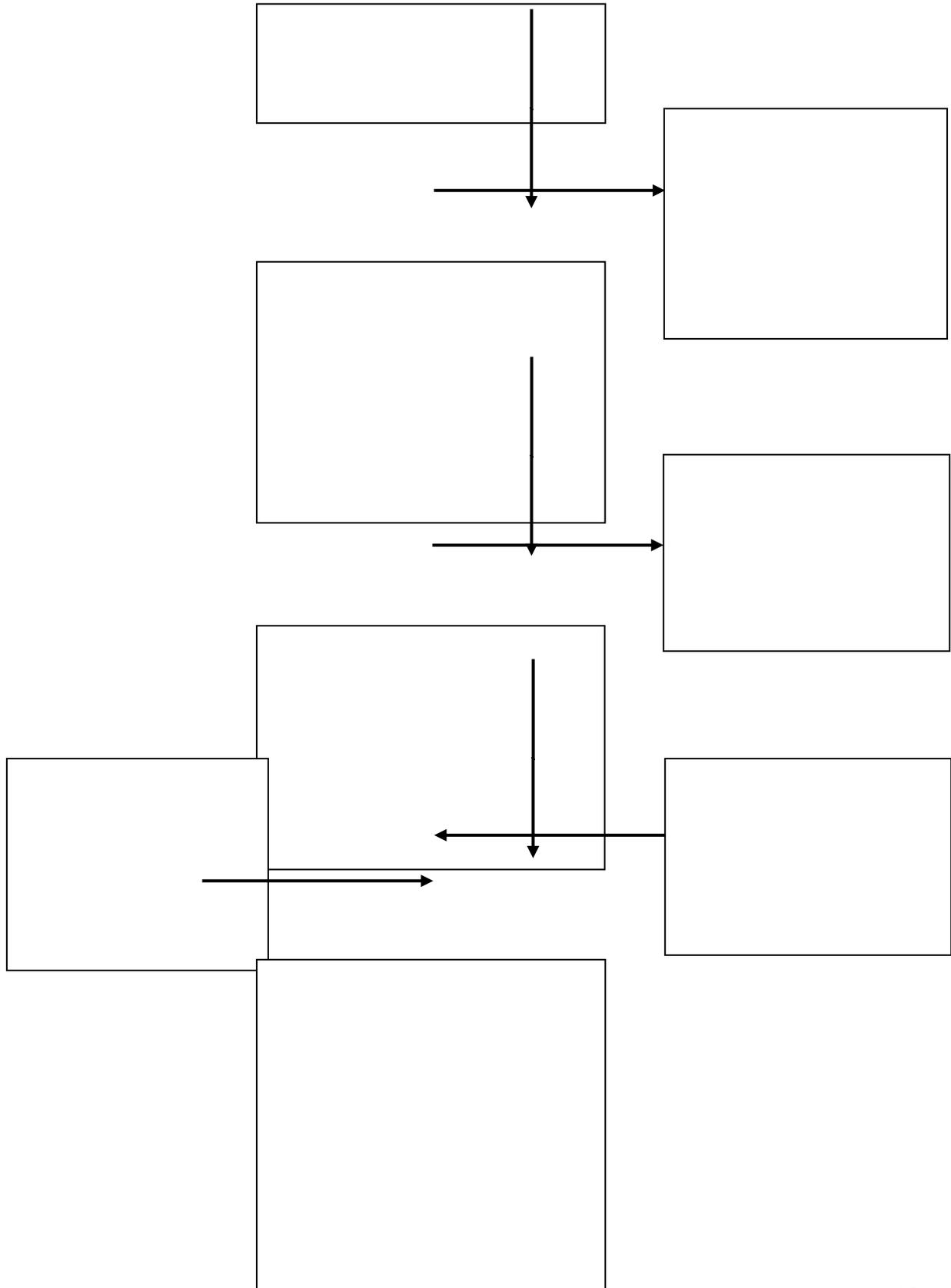
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

En la selección de los estudios se priorizaron las guías de práctica clínica (GPC), evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS), revisiones sistemáticas (RS), meta-análisis (MA) y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III de acuerdo con la pregunta PICO.

IV.

RESULTADOS

FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE BIBLIOGRAFÍA ENCONTRADA



A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

De acuerdo con la pregunta PICO, se llevó a cabo una búsqueda de evidencia científica relacionada al uso de alectinib en el tratamiento de primera línea en cáncer de pulmón metastásico ALK-positivo. En la presente sinopsis se describe la evidencia disponible según el tipo de publicación, siguiendo lo indicado en los criterios de elegibilidad (GPC, ETS, RS, MA y ECA fase III).

Guías de práctica clínica (GPC)

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación de la evidencia:

- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) - *“Non-Small Cell Lung Cancer V(2.2019)”* 2019 (National Comprehensive Cancer Network 2019).
- European Society for Medical Oncology (ESMO) - *“Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up”* 2018 (Planchard et al. 2018).

Publicaciones **No** incluidas en la sección de descripción y evaluación de la evidencia:

- American Society of Clinical Oncology (ASCO) - *“Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update”* 2017. No fue incluida por no encontrarse actualizada, en comparación con las GPC de NCCN y ESMO identificadas e incluidas en el dictamen. Para la fecha de publicación de la GPC de ASCO aún no se había publicado el ECA de fase III ALEX, por lo que no menciona a alectinib entre las alternativas de tratamiento de pacientes con NSCLC ALK-positivo.

Evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS)

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación de la evidencia:

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) - *“Alectinib for untreated ALK-positive advanced non-small-cell lung cancer”* 2018 (National Institute for Health and Care Excellence 2018).
- Scottish Medicines Consortium (SMC) - *“Alectinib 150mg hard capsules (Alecensa®)”* 2018 (Scottish Medicines Consortium 2018).
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) - *“Alecensaro for Non-Small Cell Lung Cancer (first line)”* 2018 (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 2018).

Ensayos clínicos (ECA)

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación de la evidencia:

- Peters et al., 2017 - *“Alectinib versus crizotinib in untreated ALK-positive non-small-cell lung cancer”* 2017 (Peters et al. 2017).

Incluida por sugerencia del especialista:

- Hida et al., 2017 - *“Alectinib vs crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer (J-ALEX): an open-label randomised phase III trial”* 2017 (Hida et al. 2017).

Publicaciones **No** incluidas en la sección de descripción y evaluación de la evidencia:

- Gadgeel et al., 2018 - *“Alectinib versus crizotinib in treatment-naive anaplastic lymphoma kinase-positive (ALK+) non-small-cell lung cancer: CNS efficacy results from the ALEX study”* 2018 (Gadgeel et al. 2018). No fue incluido por tratarse de un análisis por subgrupo, el cual no es de relevancia para la población de la pregunta PICO de interés del dictamen.

Ongoing (www.clinicaltrials.gov):

- NCT02838420 *“A study to evaluate and compare the efficacy and safety of alectinib versus crizotinib and to evaluate the pharmacokinetics of alectinib in Asian participants with treatment-naïve anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC)”*. Estado: activo, no se encuentra reclutando. Término del estudio: diciembre 2019. A la fecha no hay resultados publicados.

Resúmenes sugeridos por el especialista (no incluidos):

Los resúmenes no son elegibles dentro de los resultados centrales por ser evidencia de bajo nivel. Esto debido a que, el no contar con el documento en extenso no permite conocer los aspectos metodológicos del estudio ni los resultados completos, y que no han sido sometidos a revisión por pares. No obstante, se han considerado dos resúmenes sugeridos por el especialista como parte de la discusión del dictamen.

- Takiguchi et al., 2017 - *“Updated efficacy and safety of the j-alex study comparing alectinib (ALC) with crizotinib (CRZ) in ALK-inhibitor naïve ALK fusion positive non-small cell lung cancer (ALK+ NSCLC)”* 2017 (Takiguchi et al. 2017).
- Zhou et al., 2018 - *“Primary results of ALESIA: A randomized, phase III, open-label study of alectinib vs crizotinib in Asian patients with treatment-naïve ALK+ advanced NSCLC”*. European Society for Medical Oncology 2018; LBA10.

B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

National Comprehensive Cancer Network "Non-Small Cell Lung Cancer" versión 2.2019 (National Comprehensive Cancer Network 2019)

Los elaboradores de la GPC de NCCN recomiendan el uso de alectinib como tratamiento preferido de primera línea en pacientes con NSCLC ALK-positivo (Recomendación de categoría 1⁴). Otras alternativas de tratamiento de primera línea son otros inhibidores de ALK, entre los cuales se encuentra crizotinib. No hace mención a quimioterapia dentro de las alternativas de primera línea para enfermedad metastásica ALK-positiva. Sin embargo, quimioterapia es el tratamiento sistémico de elección para los pacientes que presentan resultados negativos a las pruebas moleculares, y en quienes por lo tanto no caben las terapias dirigidas.

La evidencia que respalda la recomendación mencionada proviene de los ensayos ALEX en su versión global y su versión japonesa. Como se mencionó anteriormente, ambos ensayos ALEX muestran resultados similares de un beneficio en la SLP atribuido al uso de alectinib, comprado con crizotinib, pero no sobre la SG. Además, los elaboradores de la GPC mencionan el efecto positivo de alectinib sobre la metástasis del sistema nervioso central (SNC), y el perfil de seguridad similar entre los medicamentos.

Se consideró el rigor metodológico de la GPC de NCCN de acuerdo con los criterios del dominio III del instrumento de evaluación AGREE II. Así, en primer lugar, si bien se menciona que la búsqueda de la literatura se realiza de manera continua en la base de datos PubMed, no se especifica una búsqueda sistemática de la literatura para la obtención de la evidencia detrás de las recomendaciones, ni se mencionan los términos de búsqueda en cada caso. Los tipos de estudio considerados por los elaboradores dentro de los criterios de selección incluyen ensayos clínicos de fase II, fase III o ensayos clínicos aleatorizados y controlados, ensayos de fase IV, otras GPC, meta-análisis, revisiones sistemáticas y estudios de validación publicados en inglés. Las recomendaciones no han sido graduadas siguiendo un método estándar, sino por consenso del panel de NCCN encargado, utilizando un sistema creado por ellos mismos, el cual comprende cuatro categorías que consideran la calidad de la evidencia y la opinión del panel de expertos, sin mencionar a que tipo(s) de estudio corresponde cada asignación de calidad de la evidencia⁵. No se presenta una relación explícita entre las recomendaciones y la evidencia en la que se basan. Finalmente, a

4 La categoría 1 es aquella basada en evidencia de alto nivel, y sobre la cual hay consenso uniforme por parte de la NCCN de que la intervención es apropiada.

5 Categoría 1A: Basada en evidencia de buena calidad y consenso uniforme de que la intervención es apropiada. Categoría 2A: Basada en evidencia de baja calidad y consenso uniforme de que la intervención es apropiada. Categoría 2B: Basada en evidencia de baja calidad y consenso de que la intervención es apropiada. Categoría 3: Basada en evidencia de cualquier calidad y desacuerdo en relación a si la intervención es apropiada.

GPC ha sido revisada por el panel de NCCN, pero no hace mención a revisiones externas adicionales.

La GPC responde a la pregunta PICO del presente dictamen preliminar, recomendando la intervención de interés (i.e. alectinib) como una alternativa de tratamiento para la población de interés (i.e. pacientes con NSCLC metastásico ALK-positivo), basándose en los ECA de fase III ALEX y J-ALEX descritos y analizados en detalle más adelante.

European Society for Medical Oncology "Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up" 2018 (Planchard et al. 2018)

La GPC de ESMO recomienda alectinib como una alternativa de tratamiento de primera línea de NSCLC ALK-positivo, al mismo nivel que otros inhibidores de ALK (Nivel de evidencia I⁶, Grado de recomendación A⁷, MCBS 4⁸), sin mencionar quimioterapia dentro de las alternativas para dicha población específica. Asimismo, menciona que alectinib representa una mejor opción terapéutica en comparación con quimioterapia (Nivel de evidencia III⁹, Grado de recomendación A), y crizotinib (Nivel de evidencia I, Grado de recomendación A). Por otra parte, la GPC recomienda quimioterapia en primera línea para los pacientes que presentan resultados negativos a las pruebas moleculares.

Las recomendaciones no están ligadas directamente a la evidencia que las respalda; sin embargo, la evidencia mencionada con respecto al uso de alectinib en el desarrollo de la GPC corresponde a los ensayos ALEX en su versión global y su versión japonesa descritos y analizados más adelante. La versión japonesa ha sido incluida como literatura sugerida por el especialista en el presente dictamen preliminar a pesar de evaluar una dosis diferente a la solicitada en una población con amplias diferencias étnicas comparado con la peruana. Además, la GPC cita una actualización de la data de eficacia y seguridad del ensayo ALEX que ha sido publicado únicamente como resumen, por lo que, a la fecha, no se encuentra disponible en texto completo ni ha sido incluido en las bases de datos.

Brevemente, los ensayos ALEX muestran un beneficio del uso de alectinib frente a crizotinib en términos de SLP, mientras que la data sobre SG aun se encuentra inmadura y no se observa un beneficio sobre la calidad de vida. Se menciona también

6 Nivel de evidencia I: Evidencia de al menos un ensayo clínico aleatorizado y controlado de gran tamaño y buena calidad metodológica (bajo riesgo de sesgo), o meta-análisis de ensayos aleatorizados bien realizados sin heterogeneidad.

7 Grado de recomendación A: Evidencia fuerte de eficacia con beneficio clínico substancial, recomendación fuerte.

8 ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale: Es una escala de magnitud de beneficio clínico donde el valor de máximo beneficio es el 4 en casos de terapias que no se espera que sean curativas. Esta escala tiene como finalidad ayudar en la toma de decisiones de financiamiento.

9 Nivel de evidencia III: Evidencia que proviene de cohortes prospectivas.

un beneficio de alectinib sobre la metástasis del SNC, y un perfil de seguridad similar entre alectinib y crizotinib. En la base de estos resultados es que los elaboradores de la GPC recomiendan alectinib como una alternativa terapéutica en pacientes con NSCLC ALK-positivo.

Se consideró el rigor metodológico de la GPC de ESMO, siguiendo los criterios del dominio III de la herramienta AGREE II. Así, no se menciona que la búsqueda de la evidencia se haya realizado a través de una revisión sistemática de la literatura científica disponible, ni las bases de datos utilizadas. Únicamente se menciona que se incluyen ensayos clínicos aleatorizados y controlados, meta-análisis, y/o revisiones sistemáticas. Las recomendaciones han sido formuladas y graduadas empleando un sistema de graduación de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas y el Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos. Para ello, se ha considerado someramente los beneficios a la salud, eventos adversos y riesgos. Las recomendaciones y la evidencia que las respalda se encuentran claramente relacionadas. Finalmente, la GPC se actualiza anualmente y cuando el comité lo considera necesario, las actualizaciones son publicadas en el suplemento de la revista *Annals of Oncology*.

ii. **EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS**

National Institute for Health and Care Excellence “*Alectinib for untreated ALK-positive advanced non-small-cell lung cancer*” 2018 (National Institute for Health and Care Excellence 2018)

Los evaluadores de la ETS de NICE recomiendan el uso de alectinib, dentro de la autorización de comercialización, como una alternativa de tratamiento de primera línea en pacientes adultos con NSCLC ALK-positivo. Aunque esta recomendación está sujeta a un acuerdo económico confidencial entre el sistema nacional de salud del Reino Unido (NHS) y la compañía comercializadora, bajo la cual la comercializadora ofrece el medicamento con un descuento confidencial.

Los evaluadores toman la evidencia central en torno a alectinib en primera línea, la cual proviene del ECA de fase III ALEX. Brevemente, dicho ECA sugiere que alectinib alarga la SLP, en comparación con crizotinib, aunque no brinda evidencia suficiente para determinar si aumenta la SG. A pesar de ello, basándose en la evidencia disponible a la fecha y las suposiciones más plausibles con respecto a los puntos de incertidumbre, y considerando el acuerdo económico confidencial mencionado, la costo-efectividad de alectinib en comparación con crizotinib se encuentra dentro del rango considerado por NICE como aceptable dentro del sistema de salud del Reino Unido.

Scottish Medicines Consortium (SMC) “Alectinib 150mg hard capsules (Alecensa®)” 2018 (Scottish Medicines Consortium 2018)

Los evaluadores de SMC decidieron aprobar el uso de alectinib dentro del sistema de salud escocés para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con NSCLC ALK-positivo avanzado. La aprobación considera los beneficios económicos del Esquema de Acceso para el Paciente (PAS) que involucra un descuento en el costo del fármaco de manera que este sea costo-efectivo para el sistema de salud.

La evidencia considerada por los evaluadores corresponde al ECA fase III de etiqueta abierta ALEX mencionado anteriormente en la evaluación de NICE. Dicho ECA se encuentra descrito y analizado al detalle más adelante. Los elaboradores de la ETS de SMC notaron que en el ECA se observó una mayor SLP en los pacientes que recibieron alectinib, en comparación con crizotinib, con aproximadamente 15 meses de diferencia; y que se reportaron beneficios sobre la progresión del SNC. No obstante, notaron también las limitaciones del ECA. Por un lado, su diseño de etiqueta abierta permite la introducción de sesgo en los estimados de variables evaluadas subjetivamente. Adicionalmente, resaltan que los datos de SG se encuentran aún inmaduros. Utilizando la información mencionada y considerando el descuento confidencial ofrecido por la compañía comercializadora, los elaboradores de la ETS concluyeron que alectinib es más costo-efectivo que crizotinib para el sistema de salud escocés, que no es el contexto en el Perú.

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health “Alecensaro for Non-Small Cell Lung Cancer (first line)” 2018 (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 2018)

El comité de expertos en revisiones (pERC, por sus siglas en inglés) que llevó a cabo la evaluación de la tecnología para el sistema de salud canadiense recomendó el reembolso¹⁰ de alectinib en el tratamiento de primera línea de NSCLC metastásico ALK-positivo o localmente avanzado si se cumple con mejorar el perfil de costo-efectividad hasta un nivel aceptable a través de un descuento por parte de la compañía comercializadora. Siendo que, al precio presentado con la solicitud, alectinib no es costo-efectivo frente a crizotinib.

La recomendación del comité se basó en la evidencia proveniente principalmente del ECA de fase III ALEX considerado también por NICE y SMC. De manera similar a las agencias de evaluación de tecnologías mencionadas, los elaboradores de la ETS de CADTH notan los beneficios de alectinib frente a crizotinib en términos de SLP, aunque resaltan también las falencias en cuanto a la data de SG. En línea con ello, el balance final a favor de alectinib depende del descuento que pueda proveer la compañía comercializadora, de manera que sea costo-efectivo el uso de alectinib en

¹⁰ El sistema de financiamiento de salud en Canadá funciona a través del reembolso del dinero invertido en las tecnologías aprobadas, por lo que las recomendaciones siempre se dan en términos de reembolso.

lugar de crizotinib como tratamiento de primera línea de NSCLC en el contexto del sistema de salud canadiense. Dicho tipo de acuerdo económico no es posible en el contexto peruano, por lo que los resultados de la ETS no son directamente aplicables a nuestro escenario.

iii. ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS

Peters et al., 2017 - “Alectinib versus crizotinib in untreated ALK-positive non-small-cell lung cancer” 2017 (Peters et al. 2017)

Se trata de un ensayo clínico aleatorizado de fase III que evalúa la superioridad de alectinib en comparación con crizotinib en el tratamiento de pacientes adultos con NSCLC avanzado ALK-positivo. Esta comparación responde indirectamente a la pregunta PICO del dictamen, ya que evalúa la eficacia de alectinib frente a crizotinib (alternativa no disponible en la institución), mientras que la solicitud es sobre la evaluación de alectinib frente a quimioterapia basada en platino (alternativa dentro del petitorio). Se ha considerado una comparación pertinente que responde de manera indirecta a la PICO debido a que crizotinib ha sido comparado previamente con quimioterapia, mostrando no ser diferente a esta en términos de SG, contar con una frecuencia de eventos adversos similar, y una mejoría en SLP de 3 meses.

Los pacientes incluidos en el ECA fueron mayores de 18 años, con ECOG entre 0 y 2, sin tratamiento sistémico previo, y con función normal de hígado, riñones y medula ósea. Se permitió la inclusión también de pacientes con metástasis cerebral o leptomeníngea que se encontraran asintomáticos. La población incluida en el ECA coincide con la población de la pregunta PICO del presente dictamen preliminar, con la excepción de que no todos los incluidos en el ECA presentan el tipo histológico adenocarcinoma; sin embargo, este tipo se presenta en la gran mayoría de los participantes (92 %). Adicionalmente, el protocolo del ensayo especifica que los pacientes presentaron cáncer irreseccable, localmente avanzado y metastásico. Asimismo, en el protocolo se mencionan una serie de criterios de exclusión que alejan a la población del ensayo de la población que se pueda presentar en la práctica clínica, como la presencia de enfermedades concomitantes o estado de salud en general.

Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a recibir alectinib o crizotinib en una razón 1:1 a través de una aleatorización estratificada por bloques de acuerdo a estatus de ECOG (0-1 vs 2), raza (asiáticos vs no-asiáticos), y la presencia o ausencia de metástasis del SNC al inicio del estudio. La asignación no fue cegada (etiqueta abierta), por lo que, tanto los pacientes como los investigadores y los encargados de analizar la data han contado con información de la asignación en todo momento. Siempre en estudios de etiqueta abierta existe riesgo de sesgo en la evaluación de desenlaces blandos como por ejemplo la SLP y la calidad de vida, así como en el análisis de la data obtenida de dichas evaluaciones. El riesgo de sesgo se vería

incrementado además en los casos en que el estudio es financiado por la compañía comercializadora, y cuando la experimentación y el análisis de los datos estuvieron a cargo de empleados de dicha compañía, es decir, por personal con conflictos de interés, que es el caso del ensayo ALEX.

Cabe mencionar que, en la metodología del ensayo se describe que los pacientes que progresaron a crizotinib podrían haber recibido alectinib posteriormente. Ello quiere decir que, para el análisis de seguimiento de SG, algunos pacientes podrían haber recibido también alectinib luego de progresión, dependiendo de los esquemas disponibles en cada país.

El desenlace primario del ECA fue SLP evaluada por el investigador utilizando la herramienta RECIST v1.1. Si bien la herramienta RECIST tiene como finalidad estandarizar la evaluación de la SLP a través de mediciones y puntos de corte determinados, la SLP no es un desenlace duro, por lo que, especialmente en los casos de ensayos de etiqueta abierta, existe riesgo de sesgo en la determinación de la SLP. Por ello, se lleva a cabo una evaluación de la SLP para todos los participantes en general por parte de un comité independiente. Para fines de este estudio, la SLP evaluada por un comité independiente ha sido considerada como desenlace secundario de eficacia.

Para el análisis de SLP se planeó una prueba *log-rank* estratificada de acuerdo a los factores de estratificación previamente mencionados. Adicionalmente, el protocolo indica que se llevaría a cabo también una prueba *de log-rank* no-estratificada. Ello quiere decir que se testearía la hipótesis mediante dos análisis estadísticos, a pesar de ello, el nivel de significancia para las pruebas de dos colas se mantuvo en 5 %. Este análisis por duplicado no está contemplado en el protocolo dentro de los análisis de sensibilidad. Asimismo, se planeó también el análisis de tiempo a evento para la SLP utilizando el método de Kaplan-Meier. Finalmente, un modelo de regresión de Cox estratificado se determinó para la estimación del *hazard ratio* (HR) y el respectivo intervalo de confianza al 95 % (IC 95 %), asumiendo *hazards* proporcionales. Con respecto al modelo de regresión cabe mencionar que la suposición de *hazards* proporcionales debe ser testeada, lo cual no se menciona ni en el protocolo ni en los resultados del estudio. Así, los investigadores han asumido proporcionalidad de *hazards* a pesar de que se observa que las curvas de Kaplan-Meier de SLP reportadas se entrecruzan durante los primeros seis meses de seguimiento.

En la base de estudios previos de alectinib, se calculó que se requerirían 169 eventos de SLP para lograr un poder de 80 % a un nivel de significancia (alfa) de 5 % para una prueba de dos colas. Se planeó además un análisis de seguimiento de SG una vez que el 50 % de los pacientes haya muerto. Para el momento del análisis primario (a los 169 eventos de SLP), el ensayo fue diseñado para contar con potencia suficiente para detectar diferencias en SG.

Las variables secundarias de eficacia fueron SLP evaluada por un comité independiente; TRO, definida como el porcentaje de pacientes que presentó respuesta parcial (RP) o respuesta completa (RC) determinadas por el investigador utilizando la herramienta RECIST v1.1; tiempo hasta progresión del SNC, definida como tiempo desde la aleatorización hasta la progresión del SNC determinada por un comité independiente utilizando la herramienta RECIST v1.1 o RANO (doble evaluación y doble análisis); tasa de respuesta objetiva del SNC (S-TRO) en pacientes con metástasis del SNC medible al inicio del estudio (42 % en el grupo con alectinib y 38 % en el grupo con crizotinib); duración de la respuesta del SNC (S-DR) en pacientes que presentaron respuesta objetiva del SNC; respuesta parcial del SNC (S-RP) a los meses 6, 12, 18 y 24; duración de la respuesta, definida como tiempo desde el registro de la respuesta parcial o completa hasta el primer registro de SLP o muerte; y SG, definida como tiempo desde la aleatorización hasta la muerte por cualquier causa. Adicionalmente, se evaluaron desenlaces secundarios de seguridad que fueron eventos adversos serios y no serios, pruebas de laboratorio, signos vitales, ECG y examen físico.

El protocolo pre-especifica el uso de un método jerárquico para la evaluación de las variables de eficacia, donde las variables secundarias se evaluarían solo si se observase diferencias estadísticamente significativas para la SLP en el siguiente orden secuencial: SLP evaluada por el comité independiente, tiempo hasta progresión del SNC, TRO y SG. Cada una de estas a un nivel de significancia del 5 %. A pesar de estas especificaciones, no queda claro si la segunda variable secundaria sería evaluada únicamente si la primera mostrase significancia estadística y así sucesivamente, sobre todo porque en los resultados no se reportan diferencias estadísticamente significativas entre los grupos para la TRO; además, no se menciona la aplicación de una corrección del alfa para la determinación de significancia estadística para las variables secundarias, por el contrario se reafirma que el nivel de significancia se mantendría en 5 %. La corrección del alfa (i.e., Bonferroni), de acuerdo a lo calculado por el equipo técnico para las 8 variables secundarias mencionadas, arroja un nivel de significancia de 0.00625.

Con respecto a las variables evaluadas en el ensayo cabe mencionar que el desenlace primario SLP es un desenlace cuya validez como subrogado de SG o calidad de vida (desenlaces de relevancia desde la perspectiva del paciente) no se ha podido establecer, de acuerdo a lo publicado en un dictamen metodológico elaborado por el IETSI (N° 007-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2018). Frente a ello, los desenlaces de eficacia de relevancia para el presente dictamen preliminar son la SG y la calidad de vida. De todos modos, se reportan y valoran los resultados de SLP por ser el desenlace primario del ensayo.

En el protocolo se menciona además un análisis secundario de eficacia y seguridad en la población de pacientes que dieron positivo en la prueba FISH¹¹ para determinar

mutaciones ALK; sin embargo, esto no se menciona en la metodología del artículo publicado ni se presentan los resultados en este. Estos resultados tampoco se encuentran en el registro en clinicaltrials.gov. La relevancia de este subanálisis radica en que, de acuerdo con la GPC de ESMO 2018, la prueba de FISH es el estándar histórico para la determinación de mutaciones ALK, mientras que la prueba utilizada para la selección de pacientes ALK-positivo en el ensayo (i.e. inmunohistoquímica - IHC) aún requiere validación frente a FISH.

Sobrevida global (SG)

El ensayo no contó con poder suficiente para determinar diferencias en SG a la fecha de cierre de la data (en base al desenlace primario: SLP).

Los resultados reportados por los investigadores mencionan que a la fecha de cierre de la data habían muerto 75 pacientes en la población por intención a tratar, 23 % (35/152) en el grupo que recibió alectinib y 26 % (40/151) en el grupo que recibió crizotinib. La tasa de sobrevida al año de seguimiento fue de 84.3 % (IC95 %:78.4-90.2) en el grupo con alectinib, y de 82.5 % (IC95 %:76.1-88.9) en el grupo con crizotinib. El HR de muerte fue 0.76 (IC95 %: 0.48-1.20), y la mediana de sobrevida global no se pudo estimar para ningún grupo.

Se queda a la espera de los resultados de SG en la población por intención a tratar del seguimiento de los pacientes del ensayo ALEX. Con respecto a este análisis pendiente, se deberá considerar que los pacientes han recibido otros esquemas de tratamiento luego de la progresión con alectinib. Esto es relevante debido a que los diferentes países cuentan con diferentes esquemas, y dado que la estratificación no se dio por países y no se conoce la distribución de los pacientes entre los grupos de acuerdo a sus países de residencia, no es posible determinar si un grupo tuvo mayor o menor disponibilidad a ciertos esquemas, creando una diferencia entre los grupos a pesar de estarse evaluando la población por intención a tratar.

Sobrevida libre de progresión

A la fecha de corte de la data (febrero 2017), se observaron 164 eventos de progresión (se calcularon 169) en la población por intención a tratar, 41 % (62/152) en el grupo que recibió alectinib y 68 % (102/151) en el grupo que recibió crizotinib.

Al mes 12, la tasa de SLP evaluada por el investigador fue mayor en el grupo que recibió alectinib, en comparación con crizotinib (68.4%, IC95 %: 61-75.9 vs 48.7% IC95%:40.4-56.9, respectivamente). El HR de SLP de alectinib frente a crizotinib fue de 0.47 (IC95%: 0.34-0.65). A pesar de que el plan de análisis especificó un modelo

11 FISH Vysis® es una prueba para determinar el status de ALK. Para fines del ensayo es una prueba alternativa, mientras que Ventana IHC (inmunohistoquímica) es la prueba de primera opción. De acuerdo con la GPC de ESMO del 2018, FISH (fluorescent in situ hybridisation) es el estándar histórico para la detección de mutaciones ALK, pero IHC se está convirtiendo en la prueba determinante para terapia primaria, siempre y cuando el método sea validado con respecto a FISH.

de Cox de *hazards* proporcionales para la estimación del HR, el artículo indica que el estimado se calculó a través de la prueba *log-rank*, arrojando un valor $p < 0.001$. Esto quiere decir que se calculó el HR utilizando el modelo de Cox, pero se reporta el valor p de la prueba *log-rank*. El artículo no especifica la razón de esta presentación selectiva de los resultados. Adicionalmente, como se mencionó, el análisis mencionado asume proporcionalidad de *hazards*, pero la figura reportada en el artículo como parte de los resultados (Figura 2A) muestra que las curvas de SLP de los grupos se entrecruzan durante los primeros 6 meses de tratamiento. Ello quiere decir que no se cumple con la suposición que permite el cálculo del HR utilizando el modelo de Cox, restando confiabilidad en los resultados.

La mediana de SLP no se alcanzó para el grupo que recibió alectinib (IC95 %: 17 meses-no estimable), en comparación con 11.1 meses (IC95 %:9.1-13.1) en el grupo con crizotinib. Por otra parte, la evaluación de la SLP por parte del comité independiente (variable secundaria) reportó una mediana de 25.7 meses (IC95 %: 19.9-no estimable) en el grupo que recibió alectinib, en comparación con 10.4 meses (IC95 %: 7.7-14.6) en el grupo que recibió crizotinib. Adicionalmente, reportaron un HR de 0.5 (IC95 %: 0.36-0.70, $p < 0.001$). Cabe precisar que, el estimado del desenlace secundario es estadísticamente significativo aplicando la corrección del alfa.

Como se mencionó anteriormente, en ausencia de estudios de validación, no ha sido posible determinar que la SLP sea un desenlace subrogado de SG o calidad de vida, tal como se reporta en un dictamen metodológico publicado por el IETSI (Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud en Investigación 2018). Por lo que son necesarios los resultados de SG y calidad de vida para conocer el beneficio de alectinib desde la perspectiva del paciente, y no basta solo con la SLP. Adicionalmente, es importante resaltar que la naturaleza abierta del ensayo puede llevar a la introducción de sesgo en desenlaces blandos como es la SLP.

Calidad de vida

No se reportaron resultados de calidad de vida en el artículo ni en otros artículos asociados al registro del ensayo en clinicaltrials.gov. Solo se cuenta con los resultados publicados directamente en la página web clinicaltrials.gov.

En los resultados publicados como parte del reporte en clinicaltrials.gov se tiene que se evaluó tiempo hasta deterioro utilizando el cuestionario de calidad de vida Core 30 (C30) de *European Organization for The Research And Treatment of Cancer* (EORTC). De este se reporta que no se alcanzó la mediana de deterioro al momento de corte de la data ni para fatiga (HR=0.74, IC95 %:0.46-1.19, $p=0.2079$) ni para disnea (HR=1.66, IC95 %:0.88-3.15, $p=0.1137$).

Además, se evaluó el porcentaje de pacientes con deterioro en el estatus de salud global (disminución ≥ 10 puntos en la escala de 0-100 en comparación con los valores basales) a la fecha de cierre de la data. Aunque solo se reporta para fatiga y disnea.

Así, para fatiga, se observó una frecuencia de 21.7 % en los pacientes con alectinib, en comparación con 25.2 % en los pacientes con crizotinib. Para disnea 17.1 % en los pacientes con alectinib y 9.9 % en los pacientes con crizotinib.

También se reportan resultados de tiempo hasta deterioro para el módulo 13 del cuestionario, el módulo específico para cáncer de pulmón. No se alcanzaron las medianas de deterioro para tos (HR=0.88, IC95 %:0.44-1.74, p=0.7042), disnea (HR=1.76, IC95 %: 1.05-2.92, p=0.0285), dolor de brazo y hombro (HR=1.43, IC95 %:0.79-2.61, p=0.2377), dolor de pecho (HR=0.51, IC95 %: 0.24-1.10, p=0.0796). De estos resultados llama la atención que se haya observado un riesgo de disnea mayor y estadísticamente significativo asociado a alectinib en comparación con crizotinib.

En cuanto al tiempo a deterioro para el modulo 13 del cuestionario. Para tos, se observó una frecuencia de 11 % en pacientes con alectinib vs 11 % en pacientes con crizotinib, para disnea 28 % vs 16 %, para dolor de brazo y hombro 18 % vs 12 %, para dolor de pecho 7 % vs 11 %.

Con respecto a la calidad de vida cabe mencionar que la naturaleza abierta del estudio para la medición de este desenlace subjetivo disminuye la confianza en los estimados observados.

Eventos adversos

La mediana de duración del tratamiento fue 17.9 meses (0-29) en el grupo que recibió alectinib y 10.7 meses (0-27) en el grupo que recibió crizotinib.

En total 28.95 % (44/152) de los pacientes recibiendo alectinib y 29.8 % (45/151) de los pacientes recibiendo crizotinib presentaron eventos adversos serios (EAS), es decir que se observó una frecuencia similar de EAS entre los grupos de estudio. Ningún EAS se reportó en más del 4 % de los pacientes, para ningún grupo. La diferencia más resaltante entre los grupos se observó para daño renal agudo, donde el 2.63 % (4/152) de los participantes en el grupo con alectinib lo presentaron, mientras que la frecuencia fue de 0 % en el grupo con crizotinib.

En total, los eventos adversos de cualquier grado de severidad se presentaron en 89.47 % (136/152) de los pacientes con alectinib, en comparación con 92.72 % (140/151) de los pacientes con crizotinib. Los eventos adversos de cualquier grado que ocurrieron con mayor incidencia en el grupo con alectinib en comparación con crizotinib por al menos 5 puntos porcentuales fueron anemia (20 % vs 5 %), mialgia (16 % vs 2 %), bilirrubina elevada (15 % vs 1 %), aumento de peso (10 % vs 0 %), dolor musculo-esquelético (7 % vs 2 %), y reacción de fotosensibilidad (5 % vs 0 %).

Los eventos adversos de grado 3 a 5 ocurrieron en 41 % de los pacientes tratados con alectinib, en comparación con 50 % en los pacientes tratados con crizotinib. Los eventos adversos que llevaron a muerte ocurrieron en 3 % de los pacientes con

alectinib y 5 % en el grupo con crizotinib. Los eventos adversos que llevaron a reducción de la dosis fueron menos comunes en el grupo que recibió alectinib en comparación con crizotinib (16 % vs 21 %), y de manera similar para interrupción del tratamiento (19 % vs 25 %). La frecuencia de discontinuación del tratamiento entre los grupos fue similar (11 % vs 13 %).

En este punto se considera relevante mencionar que el perfil de eventos adversos de crizotinib se mostró similar a quimioterapia en el ensayo PROFILE 1014 analizado anteriormente en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 004-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2018 y el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 019-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016. Aunque se observó una mayor frecuencia de eventos adversos de grado 5 en el grupo con crizotinib, en comparación con quimioterapia, y no se reportaron los eventos adversos serios.

i. **LITERATURA SUGERIDA POR EL ESPECIALISTA**

Hida et al.,2017 - “Alectinib versus crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer (J-ALEX): an open-label, randomised phase 3 trial” 2017
(Hida et al. 2017)

J-ALEX es un ECA de fase III, multicéntrico, aleatorizado, de etiqueta abierta llevado a cabo en 41 centros de Japón. Se incluyeron pacientes japoneses con NSCLC ALK-positivo que no hubiera recibido tratamiento previo con inhibidores de ALK, y que podían haber recibido un régimen de quimioterapia.

El desenlace primario fue la SLP evaluada a través de un comité independiente. Las variables secundarias fueron SLP evaluada por un investigador, SG, porcentaje de pacientes que lograron respuesta objetiva, duración de la respuesta, tiempo hasta la respuesta, tiempo hasta la progresión de lesiones metastásicas cerebrales en pacientes que las presentaron al inicio del estudio, y tiempo hasta inicio de metástasis cerebral en pacientes que no la presentaron al inicio del estudio, calidad de vida asociada a la salud (HRQoL), seguridad, y farmacocinética.

El ensayo evaluó primero no-inferioridad y luego superioridad utilizando un modelo jerárquico.

Sobrevida global

A la fecha del cierre de la data de SLP, se reportaron solo 9 eventos de muerte, 2 en el grupo de alectinib y 7 en el grupo con crizotinib.

Sobrevida libre de progresión

La no inferioridad para la SLP evaluada por el comité independiente se observó en el segundo análisis interino pre-especificado a una mediana de seguimiento de 12 meses en el grupo con alectinib y 12.2 meses en el grupo con crizotinib.

La mediana de SLP no se alcanzó en el grupo que recibió alectinib (IC95 %: 20.3-no estimable), mientras que ésta fue de 10.2 meses en el grupo que recibió crizotinib (IC95 %: 8.2-12; HR=0.34 [IC99.7 %:0.17-0.71], p de prueba *log-rank* estratificada <0.0001). Estos resultados fueron consistentes con lo observado en el ECA ALEX global.

Calidad de vida

No se presentaron resultados de calidad de vida en el artículo.

Eventos adversos

El número total de pacientes con al menos un evento adverso de grado 3 o 4 fue mayor en el grupo con crizotinib (52 % [54/104]) en comparación con alectinib (26 % [27/103]), así como la interrupción de dosis por eventos adversos (74 % vs 29 %), y la discontinuación del tratamiento por eventos adversos (20 % vs 9 %).

Los eventos adversos de grados 3 y 4 se presentaron en menos de 5 % de los participantes para ambos grupos, siendo menos frecuentes en el grupo con alectinib. Solo se observó una frecuencia de 6 % en función hepática anormal en el grupo de pacientes que recibió crizotinib, mientras que ningún paciente presentó ese problema en el grupo con alectinib; y una mayor frecuencia de alteraciones en variables de laboratorio en el grupo con crizotinib.

Los eventos adversos de cualquier grado se observaron en general con mayor frecuencia en los pacientes que recibieron crizotinib, en comparación con los que recibieron alectinib. Siendo la diferencia mayor a 20 % para náuseas (74 % vs 11 %), diarrea (73 % vs 9 %), vómitos (58 % vs 6 %), disgeusia (52 % vs 18 %), disturbios visuales (55 % vs 1 %).

No se reportan resultados de EAS. Al entrar a la página web de registro de estudios japonés (análogo japonés de *clinicaltrials.gov*: <https://clinicaltrials.gov/show/JapicCTI-132316>), se observa que tampoco han sido reportados allí.

V.

DISCUSIÓN

El presente dictamen preliminar tiene como objetivo evaluar la eficacia y seguridad del uso de alectinib en comparación con quimioterapia basada en platino como tratamiento de primera línea en pacientes con NSCLC metastásico ALK-positivo. La evidencia central en torno a alectinib en NSCLC proviene del ECA de fase III de etiqueta abierta ALEX. Este ECA ha sido utilizado también por las GPC (ESMO y NCCN) y ETS (NICE, CADTH y SMC) identificadas y descritas en el presente dictamen.

Las GPC muestran recomendaciones concordantes con respecto al uso de alectinib en el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC metastásico ALK-positivo. Así, tanto ESMO como NCCN recomiendan su uso en la base de la evidencia del ECA de fase III ALEX. Particularmente NCCN lo recomienda como tratamiento preferente, en comparación con otros inhibidores de ALK, basándose en los resultados de SLP del ECA ALEX. Ambas GPC mencionan como alternativas a inhibidores de ALK para la población específica ALK-positivo, mientras que no hacen mención a quimioterapia para dicha población. No obstante, las guías mencionan a quimioterapia como la alternativa de tratamiento para pacientes con resultados negativos a las pruebas moleculares disponibles, ya que ha sido el tratamiento estándar para NSCLC antes de la aparición de las terapias dirigidas.

Las ETS identificadas también recomiendan el financiamiento de alectinib en sus respectivos contextos, NICE en el Reino Unido, SMC en Escocia, y CADTH en Canadá, en base a los resultados de SLP del ECA ALEX. Las tres recomendaciones están sujetas a un descuento confidencial por parte de la compañía comercializadora que permita que el medicamento sea costo-efectivo en cada uno de los contextos mencionados. Este no es el caso del contexto peruano, por lo cual sus resultados no son extrapolables a nuestro contexto.

El ECA ALEX identificado y considerado por las GPC y las ETS no permite, a la fecha, concluir con respecto al beneficio neto de alectinib, en comparación con crizotinib, sobre los desenlaces definidos como de relevancia clínica para el paciente, que son la SG y la calidad de vida. Cabe mencionar, además, que este ensayo responde indirectamente a la pregunta PICO del presente dictamen, ya que el comparador de interés del presente dictamen preliminar es más bien quimioterapia. El desenlace primario del ECA ALEX fue la SLP, mientras que este no fue diseñado para contar con poder estadístico suficiente para evaluar diferencias en SG. A pesar de ello, los pacientes se mantienen en seguimiento para una evaluación posterior de la SG. A la fecha de cierre de la data de SLP (mediana de seguimiento alrededor de 18 meses), el ensayo reporta que no se mostraron diferencias para la SG entre los grupos. La calidad de vida no se reportó en el artículo por Peters et al., ni en otro artículo separado. Para la presente evaluación se obtuvo los resultados de calidad de vida de la página web *clinicaltrials.gov* (NCT02075840), donde se observó que, para los

diferentes desenlaces de calidad de vida evaluados, por lo general no se observaron diferencias entre los grupos. Aunque se reporta una mayor frecuencia de disnea en los pacientes que recibieron alectinib, en comparación con los que recibieron crizotinib, lo cual es de mayor relevancia en el caso de cáncer de pulmón por tratarse de una afección del sistema respiratorio. Por otra parte, los resultados del ECA muestran un beneficio del uso de alectinib en comparación con crizotinib en términos de SLP, con una ganancia de aproximadamente 15 meses. Sin embargo, dado que a la fecha no se han publicado estudios que evalúen la capacidad predictiva de la SLP sobre la SG, desenlace de relevancia desde la perspectiva del paciente, ésta no puede ser considerada como un subrogado de la SG (Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud en Investigación 2018). Frente a ello, el beneficio de alectinib, en comparación con crizotinib, sobre la SG es aún desconocido, hasta que se publiquen los resultados de seguimiento del ensayo ALEX o de otros ensayos en desarrollo, como evidencia indirecta de la eficacia de alectinib en comparación con quimioterapia.

El perfil de seguridad de alectinib se observó en general similar al de crizotinib. En este punto es importante mencionar también que el perfil de seguridad de crizotinib es similar al de quimioterapia. Crizotinib fue evaluado por el IETSI como primera línea de tratamiento sistémico de NSCLC en el 2016 y luego nuevamente en el 2018 para pacientes no tributarios a quimioterapia. En ambos escenarios su uso fuera del petitorio no fue aprobado sobre la base de un ECA de fase III que fue interrumpido después del análisis final del desenlace primario (SLP), con una ganancia aproximada de 3 meses con respecto a quimioterapia, mientras que el análisis de SG en la población por intención a tratar no mostró diferencias entre los grupos y los resultados de calidad de vida, aunque a favor de crizotinib, perdieron confiabilidad por la naturaleza abierta del ensayo.

Se identificó además un ECA de fase III de la comparación entre alectinib y crizotinib en primera línea de tratamiento de NSCLC metastásico ALK-positivo en una población netamente de pacientes japoneses (J-ALEX), publicado previo al ensayo ALEX global. Este no fue incluido inicialmente dentro de los resultados del dictamen, por utilizar una dosis que es la mitad de la solicitada para evaluación (300 mg BID en lugar de 600 mg BID), y por confinar la población de estudio a la población japonesa, limitando su aplicabilidad a otras poblaciones. No obstante, el ensayo J-ALEX ha sido incluido como evidencia adicional a sugerencia de los especialistas a pesar de no responder directamente a la pregunta PICO. Así, el ensayo J-ALEX reportó resultados similares a los del ALEX global. Principalmente, este reportó que la mediana de SLP no se alcanzó en los pacientes que recibieron alectinib a los 18 meses de seguimiento, mientras que esta fue de 10.2 meses en los pacientes que recibieron crizotinib (HR=0.34, IC99.7 %: 0.17-0.71). Por otro lado, a la fecha de cierre de la data de SLP, no se contaba con datos suficientes de SG, y los resultados actualizados del J-ALEX hasta el momento solo se han presentado en un *resumen*, publicado en la revista de oncología clínica de *American Society of Clinical Oncology* (ASCO). Los resultados de seguridad de J-ALEX fueron consistentes con los observados en el ALEX global.

Entonces, si bien hubo diferencias en las dosis de alectinib en el ECA J-LAEX que hacen que este no encaje con la pregunta PICO en términos de intervención, se rescata que los resultados de dicho ECA se condicen con los reportados en el ECA ALEX global incluido en el dictamen como evidencia indirecta.

Por otra parte, se han publicado dos resúmenes con resultados consistentes con los ensayos ALEX y J-ALEX. Estos no fueron incluidos como parte de los resultados en el presente dictamen preliminar porque su calidad de resúmenes presenta limitaciones, como, por ejemplo, no es posible conocer todos los aspectos metodológicos del estudio a través del resumen, son publicaciones que no han sido sometidas a revisión por pares, y no muestran toda la información sobre los resultados, siendo de particular relevancia los de seguridad. Por ello, estos fueron tamizados a través de los criterios de elegibilidad de los estudios a incluir en el dictamen. Sin embargo, se considera relevante mencionar que estos mostraron resultados en la misma dirección que los observados en el ensayo ALEX global y el ALEX japonés. Así, el *resumen* por Takiguchi et al., reporta un HR de SLP de 0.38 (IC95 %: 0.26-0.55, $p < 0.0001$) a favor de alectinib en comparación con crizotinib, con una mediana de SLP de 25.9 meses (IC95 %: 20.3-no estimable) con alectinib y 10.2 meses (IC95 %: 8.3-12) con crizotinib. Además, reporta que los EA de grado 3-4 ocurrieron con mayor frecuencia en los pacientes que recibieron crizotinib (32.0% vs 56.7%). Por otra parte, el *resumen* por Zhou et al., 2018 reporta un HR de SLP de 0.22 (IC95%: 0.13-0.38, $p < 0.0001$) a favor de alectinib, en comparación con crizotinib, donde la mediana de SLP para alectinib no fue estimable, y la de crizotinib fue de 11.1 meses. Se queda a la espera de los textos completos para una evaluación de la calidad metodológica de los mismos, y de los resultados de SG.

Con respecto a crizotinib, se podría decir que, en términos de su efecto en la SG, a la fecha no se han observado diferencias entre este medicamento y quimioterapia, por lo que el ensayo de eficacia de alectinib relativa a crizotinib puede ser utilizado como evidencia indirecta que permita responder a la pregunta PICO del presente dictamen de una comparación entre alectinib y quimioterapia, en ausencia de comparaciones directas o *network* meta-análisis de comparaciones indirectas. Hasta que se realicen ECA que comparen directamente alectinib y quimioterapia, la única fuente de información con la que se cuenta a la fecha es el estudio ALEX, en el que a partir de los resultados sobre crizotinib y alectinib se intenta indagar sobre la comparación entre alectinib y quimioterapia, ya que crizotinib sí ha sido comparado directamente con quimioterapia.

Frente al escenario en el cual se cuenta actualmente con quimioterapia como alternativa de tratamiento para los pacientes con NSCLC metastásico, el medicamento solicitado (i.e., alectinib) tendría que mostrar superioridad frente a quimioterapia. Quimioterapia es la alternativa disponible en la institución ya que ha sido el estándar de tratamiento para NSCLC previo a la aparición de la terapia dirigida, y de hecho lo sigue siendo para los pacientes que muestran resultados negativos a las pruebas

moleculares de acuerdo con las GPC internacionales. Más aún, si bien la terapia dirigida con inhibidores de ALK se convirtió en la primera línea de tratamiento para pacientes ALK-positivo en las GPC con la aparición de crizotinib, no se ha publicado a la fecha un ensayo que muestre beneficios de esta familia de fármacos sobre quimioterapia en términos de SG y ni calidad de vida. En el contexto del presente dictamen, la superioridad de alectinib frente a quimioterapia tendría que observarse para los desenlaces finales de alta relevancia clínica desde la perspectiva del paciente, que son la SG y la calidad de vida. Esto es especialmente importante en el contexto de que a la fecha no se ha estudiado la capacidad predictiva de la SLP respecto a la SG y la calidad de vida en NSCLC ALK positivo, de acuerdo al Dictamen Metodológico de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 007-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2018. De hecho, varias agencias de ETS han llamado la atención sobre esta poca capacidad predictiva de la SLP como para ser tomada como un desenlace subrogado de la SG y la calidad de vida. Asimismo, autores como Kim et al., (Kim and Prasad 2015) y Davis et al., (Davis et al. 2017) han mostrado que medicamentos que fueron aprobados por ganancias en la SLP, luego de años de seguimiento, solo en un 10 % se tradujeron en ganancias en SG. Así, es menester esperar las publicaciones con los datos maduros de SG para determinar si la ganancia de 15 meses en SLP asociadas al uso de alectinib llega a traducirse o no en ganancias netas, clínicamente relevantes desde la perspectiva del paciente, en SG o calidad de vida.

Con lo mencionado, se tiene que, con los resultados disponibles a la fecha y el alto costo de alectinib, no es posible asumir un perfil de costo-oportunidad favorable para sistemas públicos de servicios de salud, ya que no se ha encontrado que este sea superior a quimioterapia (ni a crizotinib como una aproximación a quimioterapia) en términos de calidad de vida, ni que presente un mejor perfil de seguridad, y aún no se ha podido determinar su beneficio neto en cuanto a la SG. Ello impide que se pueda sustentar técnicamente una recomendación favorable para el uso de este medicamento. Se queda a la espera de las futuras publicaciones con un mayor tiempo de seguimiento que permitan determinar si el aumento en 15 meses de la SLP con el uso de alectinib con respecto a crizotinib (como una aproximación a la comparación con quimioterapia, siendo que crizotinib se ha comparado con quimioterapia previamente), se llega a traducir en una ganancia en SG y calidad de vida.

VI.

CONCLUSIONES

- La evidencia central en torno a alectinib en NSCLC proviene del ECA de fase III de etiqueta abierta ALEX de la comparación entre alectinib y crizotinib, como una aproximación a la comparación entre alectinib y quimioterapia, siendo que crizotinib se ha comparado previamente con quimioterapia. Este ECA ha sido utilizado también por las GPC (ESMO y NCCN) y ETS (NICE, CADTH y SMC) identificadas y descritas. Adicionalmente, se consideran los resultados del ECA J-ALEX, a sugerencia del especialista.
- Las GPC identificadas de ESMO y NCCN recomiendan el uso de alectinib en el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC metastásico ALK-positivo sobre la base de los ensayos ALEX, sin mencionar quimioterapia como una alternativa para esta población específica. En estas guías, la quimioterapia está recomendada como primera línea en los pacientes que mostraron resultados negativos a las pruebas moleculares, ya que ha sido el estándar de tratamiento para NSCLC en general antes de la aparición de las terapias dirigidas, y lo sigue siendo para pacientes sin las variaciones moleculares estudiadas a la fecha. Con respecto a esto, es importante mencionar que ninguno de los inhibidores de ALK incluidos en las GPC como alternativas de primera línea para pacientes ALK-positivo ha mostrado a la fecha ser mejor que quimioterapia en términos de SG, que es el desenlace duro de relevancia desde la perspectiva del paciente. A pesar de ello, los inhibidores de ALK se han consolidado en las GPC como la alternativa de primera línea por las diferencias con quimioterapia en términos de SLP, que como se mencionó, no ha sido validado como subrogado de SG.
- Por otra parte, las ETS de NICE del Reino Unido, SMC de Escocia y CADTH de Canadá recomiendan el financiamiento de alectinib en sus respectivos contextos, en todos los casos sujeta a un descuento confidencial por parte de la compañía comercializadora de manera que el fármaco sea costo-efectivo en cada país. De acuerdo con los elaboradores de las ETS, la necesidad de un acuerdo económico surge de la incertidumbre con respecto al beneficio neto de alectinib en términos de SG, basándose en el ECA ALEX; y en el diseño de etiqueta abierta del estudio por los potenciales sesgos que se pueden introducir sobre los desenlaces blandos de relevancia (i.e., calidad de vida) como el sesgo del observador.
- El ECA ALEX identificado no permite, a la fecha, concluir con respecto al beneficio neto de alectinib, en comparación con crizotinib, sobre los desenlaces definidos como de relevancia clínica, que son la SG y la calidad de vida. Este reporta un aumento en la SLP de aproximadamente 15 meses. Sin embargo, la capacidad predictiva de la SLP sobre la SG y la calidad de vida aún no ha sido estudiada, por lo que su validez como desenlace subrogado de estos desenlaces

de relevancia clínica es aún desconocida. Frente a ello, el beneficio de alectinib sobre la SG y la calidad de vida aún no se ha podido determinar, hasta que se publiquen los resultados de seguimiento del ensayo ALEX o de otros ensayos en desarrollo.

- Entonces, se tiene que, con la evidencia disponible a la fecha sobre alectinib, y considerando su alto costo, no es posible asumir un perfil de costo-oportunidad favorable para sistemas públicos de servicios de salud, ya que no se ha encontrado que este sea superior a quimioterapia (ni a crizotinib como una aproximación a quimioterapia) en términos de calidad de vida a la fecha de publicación del ECA, ni que presente un mejor perfil de seguridad, y aun no se ha podido determinar su beneficio neto en cuanto a la SG. Ello impide que se pueda sustentar técnicamente una recomendación favorable para el uso de este medicamento. Se queda a la espera de las futuras publicaciones con un mayor tiempo de seguimiento que permitan determinar si el aumento en 15 meses de la SLP observado con el uso de alectinib con respecto a crizotinib (como una aproximación a la comparación con quimioterapia, siendo que crizotinib ha mostrado previamente aumentar la SLP frente a quimioterapia), se llega a traducir en una ganancia en SG y calidad de vida, lo cual a este punto aún no se puede llegar a calcular dado que no se tienen estudios de validación que permitan conocer la capacidad predictiva de la SLP respecto a dichos desenlaces finales.
- Por lo expuesto, el el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), no aprueba el uso fuera del petitorio de alectinib en el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC metastásico ALK-positivo.

VII.

RECOMENDACIONES

Se recomienda a los especialistas usar las alternativas farmacéuticas disponibles en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, para el tratamiento de pacientes con NSCLC ALK-positivo. Asimismo, mantenerse alerta a los resultados de SG del ensayo ALEX o de otros ensayos que puedan mostrar un beneficio desde la perspectiva del paciente.

Por otro lado, de identificar otras alternativas existentes en el mercado peruano con adecuada evidencia científica para este tipo de patología, pueden enviar sus propuestas para ser evaluadas por el IETSI en el marco de la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016.

VIII.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Avrillon, Virginie, and Maurice Pérol. 2017. "Alectinib for Treatment of ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer." *Future Oncology (London, England)* 13 (4): 321–35. <https://doi.org/10.2217/fon-2016-0386>.

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. 2018. "Alecensaro for Non-Small Cell Lung Cancer (First Line)." <https://cadth.ca/alecensaro-non-small-cell-lung-cancer-first-line-details>.

Davis, Courtney, Huseyin Naci, Evrim Gurpinar, Elita Poplavska, Ashlyn Pinto, and Ajay Aggarwal. 2017. "Availability of Evidence of Benefits on Overall Survival and Quality of Life of Cancer Drugs Approved by European Medicines Agency: Retrospective Cohort Study of Drug Approvals 2009-13." *BMJ (Clinical Research Ed.)* 359 (October): j4530.

Doebele, Robert C., Xian Lu, Christopher Sumey, DeLee A. Maxson, Andrew J. Weickhardt, Ana B. Oton, Paul A. Bunn, et al. 2012. "Oncogene Status Predicts Patterns of Metastatic Spread in Treatment-Naïve Non-Small Cell Lung Cancer." *Cancer* 118 (18): 4502–11. <https://doi.org/10.1002/cncr.27409>.

Food and Drug Administration. 2018. "ALECENSA® (Alectinib)." https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/208434s004lbl.pdf.

Gadgeel, S., S. Peters, T. Mok, A. T. Shaw, D. W. Kim, S. I. Ou, M. Pérol, et al. 2018. "Alectinib versus Crizotinib in Treatment-Naïve Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive (ALK+) Non-Small-Cell Lung Cancer: CNS Efficacy Results from the ALEX Study." *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology* 29 (11): 2214–22. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy405>.

Hida, Toyooki, Hiroshi Nokihara, Masashi Kondo, Young Hak Kim, Koichi Azuma, Takashi Seto, Yuichi Takiguchi, et al. 2017. "Alectinib versus Crizotinib in Patients with ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer (J-ALEX): An Open-Label, Randomised Phase 3 Trial." *Lancet (London, England)* 390 (10089): 29–39. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30565-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30565-2).

Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud en Investigación. 2018. "Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N°004-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2018." http://www.essalud.gob.pe/ietsi/eval_prod_farm_otros_dictamenes.html.

Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud en Investigación. 2016. "Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N°019-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016." http://www.essalud.gob.pe/ietsi/eval_prod_farm_otros_dictamenes.html.

Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud en Investigación. 2018. "Dictamen Metodológico de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 007-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018 'Validez de La Sobrevida Libre de Progresión Como Desenlace Subrogado de La Sobrevida Global o Calidad de Vida En Pacientes Con Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas ALK-Positivo.'" http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/directivas/DICT_MET_007_SDEPFYOTS_2018.pdf.

Kim, Chul, and Vinay Prasad. 2015. "Cancer Drugs Approved on the Basis of a Surrogate End Point and Subsequent Overall Survival: An Analysis of 5 Years of US

Food and Drug Administration Approvals.” *JAMA Internal Medicine* 175 (12): 1992–94.
<https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.5868>.

National Comprehensive Cancer Network. 2019. “Non-Small Cell Lung Cancer (Version 2.2019).” https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf.

National Institute for Health and Care Excellence. 2018. “Alectinib for Untreated ALK-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer.” <https://www.nice.org.uk/guidance/ta536>.

Peters, Solange, D. Ross Camidge, Alice T. Shaw, Shirish Gadgeel, Jin S. Ahn, Dong-Wan Kim, Sai-Hong I. Ou, et al. 2017. “Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer.” *The New England Journal of Medicine* 377 (9): 829–38. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1704795>.

Planchard, D., S. Popat, K. Kerr, S. Novello, E. F. Smit, C. Faivre-Finn, T. S. Mok, et al. 2018. “Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up.” *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology* 29 (Supplement_4): iv192–237. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy275>.

Scottish Medicines Consortium. 2018. “Alectinib 150mg Hard Capsules (Alecensa®).” <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/alectinib-hydrochloride-alecensa-fullsubmission-smc2012/>.

Sher, Taimur, Grace K. Dy, and Alex A. Adjei. 2008. “Small Cell Lung Cancer.” *Mayo Clinic Proceedings* 83 (3): 355–67. <https://doi.org/10.4065/83.3.355>.
Siegel, Rebecca, Jiemin Ma, Zhaohui Zou, and Ahmedin Jemal. 2014. “Cancer Statistics, 2014.” *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 64 (1): 9–29. <https://doi.org/10.3322/caac.21208>.

Soda, Manabu, Young Lim Choi, Munehiro Enomoto, Shuji Takada, Yoshihiro Yamashita, Shunpei Ishikawa, Shin-ichiro Fujiwara, et al. 2007. “Identification of the Transforming EML4-ALK Fusion Gene in Non-Small-Cell Lung Cancer.” *Nature* 448 (7153): 561–66. <https://doi.org/10.1038/nature05945>.

Takeuchi, Kengo, Young Lim Choi, Manabu Soda, Kentaro Inamura, Yuki Togashi, Satoko Hatano, Munehiro Enomoto, et al. 2008. “Multiplex Reverse Transcription-PCR Screening for EML4-ALK Fusion Transcripts.” *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research* 14 (20): 6618–24. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-08-1018>.

Takiguchi, Yuichi, Toyoaki Hida, Hiroshi Nokihara, Masashi Kondo, Young Hak Kim, Koichi Azuma, Takashi Seto, et al. 2017. “Updated Efficacy and Safety of the J-Alex Study Comparing Alectinib (ALC) with Crizotinib (CRZ) in ALK-Inhibitor Naïve ALK Fusion Positive Non-Small Cell Lung Cancer (ALK+ NSCLC).” *Journal of Clinical Oncology* 35 (15_suppl): 9064–9064. https://doi.org/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.9064.

IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO

Tabla 1. Estrategia de búsqueda en PubMed

Base de datos	PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed) Fecha de búsqueda: Diciembre 2018		Resultados
Estrategia	#1	"CH5424802" [Supplementary Concept] OR alectinib [Title/Abstract] OR Alecensa [Title/Abstract]	387
	#2	"Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[Mesh] OR non small cell lung cancer [Title/Abstract] OR NSCLC [Title/Abstract]	65043
	#3	"ALK protein, human" [Supplementary Concept] OR ALK positive[Title/Abstract]	3085
	#4	#1 AND #2 AND #3	213