



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 039-DETS-IETSI-2021 EFICACIA Y SEGURIDAD DE ALECTINIB EN PACIENTES ADULTOS CON CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS, ALK POSITIVO, METASTÁSICO, CON ECOG 0-2 Y QUE HAN PROGRESADO A QUIMIOTERAPIA Y A UN INHIBIDOR DE ALK DE PRIMERA GENERACIÓN

**DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS - DETS
INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN - IETSI
SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD**

Diciembre, 2021



EQUIPO REDACTOR

1. Eric Ricardo Peña Sánchez - 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. José Alfredo Zavala Loayza - Director, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias e Investigación. IETSI - EsSalud.
4. Andrea Mercedes Rivera Santillán - Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos farmacéuticos y otras Tecnologías Sanitarias - IETSI - EsSalud.
5. Matilde Corante Zambrano Equipo Técnico Revisor, Subdirección de Evaluación de Productos farmacéuticos y otras Tecnologías Sanitarias - IETSI - EsSalud.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto a los productos farmacéuticos evaluados.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.

CITACIÓN

IETSI - ESSALUD. Eficacia y seguridad de alectinib en pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas, ALK positivo, metastásico, con ECOG 0-2 y que han progresado a quimioterapia y a un inhibidor de ALK de primera generación. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 039-DETS-IETSI-2021. Lima, Perú. 2021.

LISTA DE SIGLAS Y ACRÓNIMOS

ALK	<i>Anaplastic lymphoma kinase.</i>
ASCO	<i>American Society of Clinical Oncology.</i>
BRISA	Base regional de informes de evaluación de tecnologías en salud de las Américas.
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.</i>
CENETEC	Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud.
CPCNP	Cáncer de pulmón de células no pequeñas.
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas.
EA	Eventos adversos.
EC	Ensayo clínico.
ECA	Ensayo clínico aleatorizado.
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group.</i>
EMA	<i>European Medicines Agency.</i>
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology.</i>
ETS	Evaluación de tecnología sanitaria.
FDA	<i>Food and Drug Administration.</i>
GPC	Guía de práctica clínica.
IETSI	Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación.
INEN	Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.
IQWiG	<i>Institute for Quality and Efficiency in Healthcare.</i>
MINSA	Ministerio de Salud del Perú.
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network.</i>
NCI	<i>National Cancer Institute.</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence.</i>
OMS	Organización Mundial de la Salud.
PNUME	Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales.
RS	Revisiones sistemáticas.
SEPAR	Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica-SEPAR.
SG	Sobrevida global.
SIGN	<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network.</i>
SITC	<i>Society for Immunotherapy of Cancer.</i>
SLP	Sobrevida libre de progresión.
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium.</i>

CONTENIDO

I.	RESUMEN EJECUTIVO	5
II.	INTRODUCCIÓN	9
A.	ANTECEDENTES.....	9
B.	ASPECTOS GENERALES.....	10
C.	TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: ALECTINIB	11
III.	METODOLOGÍA	14
A.	ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	14
B.	TÉRMINOS DE BÚSQUEDA.....	14
C.	CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS	15
IV.	RESULTADOS	16
A.	SINOPSIS DE LA EVIDENCIA	17
B.	DESCRIPCIÓN DE LA EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA.....	20
i.	Guías de práctica clínica.....	20
ii.	Evaluación de tecnologías sanitarias	22
iii.	Ensayos clínicos	24
V.	DISCUSIÓN	30
VI.	CONCLUSIONES	35
VII.	RECOMENDACIONES	37
VIII.	REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	38
IX.	MATERIAL SUPLEMENTARIO	43

I. RESUMEN EJECUTIVO

- En el 2020, el cáncer de pulmón se registró como la primera causa de muerte por cáncer a nivel mundial. Ese mismo año, en Perú, se registraron 2888 casos nuevos y 2595 muertes. Alrededor del 85 % de los casos de cáncer de pulmón son de células no pequeñas (CPCNP), los cuales tienen una sobrevida a los 5 años entre 1 % a 16 %. Los pacientes que son diagnosticados con CPCNP en estadio metastásico presentan una mediana de sobrevida menor a 1 año. Del 4 % al 7 % de pacientes con CPCNP son ALK positivo.
- Las opciones de terapia sistémica para los pacientes con CPCNP metastásico, ALK positivo son los inhibidores de ALK y la quimioterapia. Algunas guías de práctica clínica (GPC) recomiendan el uso de inhibidores de ALK en las tres primeras líneas de tratamiento. Asimismo, recomiendan el uso de la quimioterapia como una opción de tratamiento a partir de la progresión a la primera línea de tratamiento con inhibidores de ALK. En EsSalud, actualmente se dispone de quimioterapia como la alternativa de tratamiento farmacológico de tercera línea para los pacientes con CPCNP, metastásico, ALK positivo.
- Aunque en EsSalud no se ha aprobado el uso de inhibidores de ALK para las primeras líneas de tratamiento, existe un grupo de pacientes con CPCNP, metastásico, ALK positivo que han recibido tratamiento con quimioterapia y un inhibidor de ALK de primera generación, por fuera de la institución, y la enfermedad ha progresado. Para estos pacientes, los especialistas en oncología de EsSalud sugieren el uso de alectinib (i.e. inhibidor de ALK de segunda generación) como una mejor opción de tratamiento frente a quimioterapia.
- Así, el objetivo del presente dictamen fue evaluar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de alectinib, comparado con quimioterapia, para el tratamiento de pacientes adultos con CPCNP, metastásico, ALK positivo, con estado funcional según la escala del *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) 0-2 y que han progresado a quimioterapia y a un inhibidor de ALK de primera generación.
- Tras la búsqueda de la literatura se identificó una evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) desarrollada por la Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) en el 2018; y un ensayo clínico aleatorizado (ECA) de fase III denominado ALUR publicado por Novello et al. en el 2018. Adicionalmente, se incluyó una GPC desarrollada por la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) en el 2021. Aunque esta GPC no presenta recomendaciones específicas para la población objetivo del presente dictamen (pacientes que progresan a quimioterapia y un inhibidor de ALK de

primera generación), fue incluida por ser considerada una guía de referencia para los médicos especialistas en oncología de EsSalud.

- La guía de la NCCN recomienda el uso de alectinib en pacientes que progresan a crizotinib, sin mencionar en su recomendación si el paciente progresó, o no, a quimioterapia. La evidencia de soporte fueron dos estudios de fase II, sin grupo control, donde más del 70 % de los pacientes recibió previamente crizotinib y quimioterapia. Así, la recomendación de la NCCN podría aplicarse a la población objetivo del presente dictamen. Sin embargo, esta recomendación se sustenta en evidencia que no permite determinar la eficacia comparativa de alectinib versus quimioterapia. Además, llama la atención que no se incluyera el estudio ALUR, un ECA de fase III, publicado en el 2018; el cual tiene mayor nivel de evidencia y también evalúa a pacientes que progresaron a crizotinib y quimioterapia. Por lo tanto, la recomendación de uso de alectinib se sustenta en estudios de bajo nivel de evidencia.
- La ETS de la CADTH recomienda el reembolso del alectinib en pacientes con CPCNP, localmente avanzado (no susceptible a terapia curativa) o metastásico, ALK positivo que progresa o que es intolerante a crizotinib. Aunque la recomendación no menciona a los pacientes que progresaron a quimioterapia, la evidencia evaluada procede del ECA ALUR que evaluó pacientes que progresaron a quimioterapia y a crizotinib (población objetivo del presente dictamen). Debido a la incertidumbre sobre el beneficio de alectinib en la SG, la CADTH concluyó que su costo-efectividad también fue incierta y condicionó el reembolso a un descuento en el precio de alectinib. Dichos acuerdos económicos que condicionan el uso de alectinib a un precio menor no son factibles en EsSalud debido a las diferencias en los contextos económicos y sanitarios.
- Al respecto de otras instituciones que elaboran ETS, el NICE no pudo hacer ninguna recomendación sobre el uso de alectinib y el SMC no recomendó el uso de alectinib para pacientes adultos con CPCNP, avanzado, ALK positivo, tratado previamente con crizotinib. En ambos casos debido a que Roche no presentó la evidencia para sustentar la autorización. Llama la atención que la empresa farmacéutica interesada en la comercialización de alectinib no presente la evidencia necesaria que respalde su uso en los sistemas de salud del Reino Unido y de Escocia.
- El ECA de fase III, de etiqueta abierta, denominado ALUR, evaluó la eficacia y seguridad de alectinib, frente a la quimioterapia, en pacientes con CPCNP, avanzado o metastásico, ALK positivo, que progresaron a quimioterapia y a crizotinib. Al corte de los datos, cuando se alcanzaron 50 eventos de SLP, (aproximadamente 14 meses de duración del estudio) los resultados interinos no

mostraron diferencia en la SG entre los grupos alectinib y quimioterapia (HR=0.89, IC 95%: 0.35 a 2.24). Los resultados de ClinicalTrial.gov, con un marco de tiempo desde la aleatorización hasta el final del estudio (hasta 33 meses) mostraron que la mortalidad por todas las causas fue mayor en aquellos que recibieron alectinib frente a quimioterapia (33.8 % vs. 10.8 %; RR 3.12; IC 95 %: 1.18 a 8.30; p=0.009). No se presentaron los resultados de calidad de vida en la publicación identificada, ni en otra publicación.

- Sobre la seguridad, se observó un mayor reporte de eventos adversos (EA) serios con alectinib. Al corte de los datos (aproximadamente 14 meses), la incidencia de EA serios para el grupo alectinib fue 18.6 % y para quimioterapia fue 14.7 %. En ClinicalTrials.gov, con un marco de tiempo desde la aleatorización hasta el final del estudio (hasta 33 meses), la incidencia de EA serios para el grupo alectinib fue 25.9 % y para el grupo quimioterapia fue 18.9 %. Ambos reportes de EA serios no mostraron diferencia estadística significativa entre alectinib y quimioterapia. No obstante, esta diferencia de 7 % en la incidencia de EA serios con el uso de alectinib, en comparación con quimioterapia, sin haber demostrado una mejora en la SG genera preocupación sobre el balance riesgo-beneficio con el uso de alectinib.
- Las limitaciones del estudio ALUR afectan validez interna de los resultados en la SG y EA serios. Sus principales limitaciones fueron el sesgo de selección (fuentes de sesgo: diferencias en el estado de desempeño ECOG, el diseño de etiqueta abierta, entre los más relevantes) y el cruce entre tratamientos (70.6 % pasaron de quimioterapia a alectinib), lo cual no permite determinar con certeza el efecto del tratamiento con alectinib sobre los desenlaces evaluados. Asimismo, se cuenta únicamente con resultados interinos y data inmadura para la SG, lo cual podría sobreestimar los resultados; impidiendo concluir sobre el beneficio de alectinib. Cabe resaltar que aun, independientemente de las limitaciones de este estudio, los resultados no muestran diferencia en la SG entre alectinib y quimioterapia. Por el contrario, se observa una mayor frecuencia de muertes por cualquier causa con alectinib desde la aleatorización hasta el final del estudio (hasta 33 meses).
- Por consiguiente, en el presente dictamen se tomaron en cuenta los siguientes aspectos: i) la población objetivo presenta una enfermedad avanzada, incurable con una expectativa de vida corta; por lo que, se espera que el tratamiento mejore la SG o al menos mejore la calidad de vida sin aumentar el riesgo de EA; ii) dada las limitaciones del ECA ALUR, la eficacia y seguridad de alectinib, frente a quimioterapia, son inciertas; iii) independientemente de estas limitaciones, los resultados del ECA ALUR no mostraron que alectinib mejore la SG; por el contrario, se observó un mayor número de muertes con alectinib en un marco de tiempo de hasta 33 meses (balance riesgo-beneficio desfavorable); iv) la

recomendación de la guía de la NCCN podría ser aplicable a la población objetivo del dictamen; sin embargo, se sustenta en evidencia de baja calidad; v) la ETS concluye que el beneficio de alectinib en la SG es incierto, por lo cual su costo-efectividad también es incierta; vi) así, la ETS condiciona el reembolso de alectinib a un descuento en su precio, lo que no es factible en EsSalud por las diferencias en los contextos económicos y sanitarios; vii) NICE no ha emitido recomendación sobre el uso de alectinib y SMC dio una recomendación en contra de su uso porque la empresa farmacéutica no presentó la evidencia que respalde el uso; viii) en EsSalud, la población objetivo dispone de la quimioterapia como alternativa de tratamiento; y ix) financiar una tecnología como alectinib que no ha probado ser más eficaz o segura que la alternativa disponible en EsSalud (quimioterapia), sería un gasto que no es posible justificar técnicamente, por lo cual el costo de oportunidad de alectinib no sería favorable. Por los puntos mencionados, se concluye que no existen argumentos técnicos que permitan sustentar un beneficio clínico con el uso de alectinib, comparado con la quimioterapia, para el tratamiento de pacientes adultos con CPCNP, metastásico, ALK positivo, con ECOG 0-2 y que progresa a quimioterapia y aun inhibidor de ALK de primera generación.

- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación no aprueba el uso de alectinib para el tratamiento de pacientes adultos con CPCNP, metastásico, ALK positivo, con ECOG 0-2 y que progresa a quimioterapia y a un inhibidor de ALK de primera generación.

II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente dictamen preliminar expone la evaluación de la eficacia y seguridad de alectinib, comparado con quimioterapia, para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP), ALK positivo, metastásico, con ECOG 0-2 y que progresa a quimioterapia y a un inhibidor de ALK de primera generación. Así, la Dra. Sally Corrales Sequeiros, médico especialista en Oncología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins de Red Prestacional Rebagliati, siguiendo la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**, envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI, la solicitud de uso fuera del petitorio del producto alectinib según la siguiente pregunta PICO:

Tabla 1. Pregunta PICO del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins

Población	Paciente adulto con diagnóstico de cáncer de pulmón de células no pequeñas, ALK positivo, metastásico + 3 líneas de tratamiento (poli tratado)
Intervención	Alectinib 600 mg VO x día
Comparador	Quimioterapia basada en platino
Desenlace	Sobrevida global Calidad de vida Sobrevida libre de progresión

Con el objetivo de hacer precisiones con respecto a la pregunta PICO, se llevaron a cabo reuniones técnicas con la médica especialista en oncología, Dra. Sally Corrales Sequeiros, además de los representantes del equipo técnico del IETSI. Las reuniones ayudaron en la formulación de la pregunta; estableciéndose como pregunta PICO final, la siguiente:

Tabla 2. Pregunta PICO validada con especialista

Población	Pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas, ALK positivo, metastásico, con ECOG 0-2 y que progresa a quimioterapia* y a un inhibidor de ALK de primera generación [§]
Intervención	Alectinib 600 mg VO dos veces/día
Comparador	Quimioterapia
Desenlace	Sobrevida global Calidad de vida Eventos adversos

ALK: *Anaplastic lymphoma kinase*

*Carboplatino + pemetrexed, docetaxel

[§]El paciente motivo de la solicitud recibió crizotinib de forma particular.

B. ASPECTOS GENERALES

Los aspectos generales del CPCNP, metastásico, ALK positivo se han descrito previamente en los Dictámenes Preliminares N° 009-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2019 (IETSI-EsSalud 2019), N° 004-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2018 (IETSI-EsSalud 2018a, 2018) y N° 019-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016 (IETSI-EsSalud 2016).

Brevemente, el cáncer de pulmón fue reportado como la primera causa de muerte por cáncer en todo el mundo en el 2020, tanto en hombres como en mujeres, con una tasa de muerte estandarizada por edad de 18 muertes por cada 100000 habitantes y una tasa de incidencia estandarizada por edad de 22.4 casos nuevos por cada 100000 habitantes (GLOBOCAN 2021). En Perú, para el mismo año, el cáncer de pulmón fue la quinta causa de muerte por cáncer, con 2888 casos nuevos y 2595 muertes registradas (GLOBOCAN 2021).

Aproximadamente el 85 % de los pacientes con cáncer de pulmón corresponden a pacientes con CPCNP (American Society Cancer 2021), quienes tienen una sobrevida a los 5 años entre 1 % y 16 % (Kazandjian et al. 2014). Entre el 4 % y el 7 % de pacientes con CPCNP presentan reordenamiento de la quinasa del linfoma anaplásico (ALK, por sus siglas en inglés) (Soda et al. 2007; Takeuchi et al. 2008). Los pacientes que son diagnosticados con CPCNP en estadio IV o metástasis (más de la mitad de los casos) presentan una mediana de sobrevida menor a 1 año (Jackman et al. 2017).

El CPCNP metastásico es una enfermedad incurable, por lo cual el objetivo del tratamiento es brindar una alternativa segura que prolongue la sobrevida y maximice la calidad de vida del paciente (Lilenbaun R. C. 2021a). El tratamiento para estos pacientes 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, la elección del tratamiento se basa en la presencia de mutaciones (e. g. ALK), expresión del ligando PD-1, extensión de la enfermedad metastásica e histología (Lilenbaun R. C. 2021a). En la actualidad, las guías de práctica clínica (GPC) mencionan a la quimioterapia como la alternativa de tratamiento para pacientes con resultados negativos a las pruebas moleculares disponibles que detectan ciertas mutaciones, en línea con esto, ha sido el tratamiento estándar para el CPCNP en general antes de la aparición de las terapias dirigidas (Lilenbaun R. C. 2021b). Para pacientes con CPCNP metastásico y ALK positivo, específicamente, las GPC internacionales recomiendan el uso de inhibidores de ALK como primera línea de tratamiento; y frente a la progresión o intolerancia al primer inhibidor utilizado, cambiar a un nuevo inhibidor ALK (NCCN 2021b; Hanna et al. 2021; Planchard et al. 2020). Asimismo, recomiendan el uso de quimioterapia como opción de tratamiento en pacientes que progresan a la primera línea de tratamiento con inhibidores de ALK (NCCN 2021b; Hanna et al. 2021; Planchard et al. 2020).

Con respecto al estado funcional ECOG, esta se considera una característica que determina el tratamiento para la terapia sistémica basada en quimioterapia. Especialmente, en adultos mayores (> 65 años) con CPCNP, con estado funcional ECOG 3 o 4 no se recomienda el uso de terapia sistémica basada en quimioterapia (Lilenbaun R. C. 2021a). Por otra parte, la terapia dirigida o inmunoterapia no están condicionadas a un nivel de estado funcional específico, aunque se recomienda tener en cuenta otras comorbilidades (e.g. problemas cardíacos) (Solomon y Lovly 2021).

Con respecto al uso de inhibidores de ALK en pacientes con CPCNP metastásico y ALK positivo, el IETSI-EsSalud evaluó dos inhibidores de ALK (entre ellos alectinib) de primera y segunda generación, como tratamientos de primera línea en pacientes con CPCNP metastásico y ALK positivo (IETSI-EsSalud 2019; 2018a; 2016). Luego de las evaluaciones, el IETSI no aprobó el uso por fuera del petitorio de dichos fármacos puesto que la mejor evidencia disponible evaluada no demostró que fuesen mejores que la quimioterapia en términos de eficacia y seguridad (e.g. sobrevida global [SG], calidad de vida y eventos adversos [EA]) en la primera línea de tratamiento. Específicamente sobre alectinib, el IETSI-EsSalud concluye que no se ha podido determinar el beneficio neto en la SG frente a quimioterapia (ni a crizotinib como una aproximación a quimioterapia), o que sea superior en términos de calidad de vida, a la fecha de la publicación del ensayo clínico aleatorizado (ECA) evaluado, ni que presente un mejor perfil de seguridad (IETSI-EsSalud 2019). Por lo cual, en EsSalud, los pacientes con CPCNP metastásico y ALK positivo reciben quimioterapia como tratamiento de primera línea.

En la población de asegurados de EsSalud, algunos pacientes que ingresan al seguro social han recibido otros tratamientos por fuera de la institución. De este modo, en la población de pacientes con CPCNP metastásico y ALK positivo, existe un grupo de pacientes que ha recibido quimioterapia y un inhibidor de ALK de primera generación, y progresado a estos tratamientos. Así, los especialistas de la institución sugieren el uso de alectinib (inhibidor de ALK de segunda generación) como alternativa de tratamiento para estos pacientes en lugar de quimioterapia.

En ese sentido, el objetivo del presente dictamen preliminar fue evaluar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de alectinib, comparado con quimioterapia, para el tratamiento de pacientes adultos con CPCNP, metastásico, ALK positivo, con ECOG 0-2 y que progresa a quimioterapia y un inhibidor de ALK.

C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: ALECTINIB

Alectinib (Alecensa®) es una molécula pequeña, de segunda generación, que inhibe el receptor de tirosina quinasa del ALK mutado (y sus variantes oncogénicas) (LiverTox 2017). Alectinib recibió la aprobación acelerada por parte de la Food and Drug

Administration (FDA) en el año 2015 para el tratamiento de pacientes con CPCNP metastásico, ALK positivo y que han progresado o son intolerantes a crizotinib. Esta aprobación se sustentó en los hallazgos reportados en dos ensayos clínicos (EC) fase II de un solo brazo (Larkins et al. 2016). Posteriormente en 2017, con la presentación de los resultados de un ECA fase III (NCT02075840) que evaluó alectinib en primera línea, la aprobación de alectinib pasó a una aprobación de tipo regular cambiando su indicación a pacientes con CPCNP metastásico, ALK positivo, detectado por una prueba aprobada por la FDA (FDA 2017). De manera similar y basados en los mismos estudios, en febrero del 2017, alectinib recibió la aprobación de tipo condicional por parte de la European Medicines Agency (EMA) para el tratamiento de pacientes adultos con CPCNP avanzado, ALK positivo, previamente tratado con crizotinib (EMA 2017). Posteriormente, en octubre del 2017 la EMA cambió la autorización de alectinib de condicional a regular y extendió la indicación de uso a tratamiento de primera línea para pacientes adultos con CPCNP avanzado ALK positivo (EMA 2017). Cabe señalar el tratamiento con alectinib, para ambas agencias, no está condicionado al estado funcional ECOG del paciente.

Las dosis recomendadas, según etiqueta, por ambas agencias reguladoras es de 600 mg dos veces al día administrados por vía oral (FDA 2021; EMA 2021). En relación a los EA descritos en las etiquetas, los EA más comunes (≥ 20 %) son: fatiga, estreñimiento, mialgia, edema, anemia, erupción, incremento de bilirrubina y náuseas (FDA 2021; EMA 2021). Adicionalmente, la EMA describe como reacciones adversas muy frecuentes ($\geq 1/10$) a los trastornos de la visión, bradicardia, diarreas, vómitos, incremento de enzimas hepáticas, aumento de creatinina, aumento de peso; y como frecuentes (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$) a la insuficiencia renal aguda, enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis, disgeusia, estomatitis y fotosensibilidad (EMA 2021). Sobre las advertencias y precauciones, ambas etiquetas advierten que se puede presentar hepatotoxicidad, enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis, insuficiencia renal severa, bradicardia, elevación de creatinina, mialgia severa, perforación gastrointestinal, fotosensibilidad y toxicidad embrión-fetal (FDA 2021; EMA 2021).

En el Perú, alectinib cuenta con registro sanitario otorgado por la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID) bajo la denominación de Alecensa® (Tabla 3). Cabe indicar que, alectinib no forma parte del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) (MINSA 2018) o del Petitorio Farmacológico de EsSalud (EsSalud 2021).

Tabla 3. Registro sanitario de alectinib en el Perú

Registro sanitario/ Fecha Vencimiento	Nombre comercial	Titular del Registro Sanitario	Unidad	Costo unitario (*)	Costo de Tratamiento por 1 año (**)
EE05533 13/12/2022	Alecensa®	Roche Farma Perú S.A.	Cápsula de 150 mg	S/ 78.03	De S/ 227,847.60

Fuente: Obtenido de la página web de DIGEMID, fecha de acceso: 3 de noviembre de 2021. <https://www.digemid.minsa.gob.pe/productosfarmaceuticos/principal/pages/default.aspx>.

(*) Los costos fueron consultados en el sistema SAP de EsSalud, fecha de consulta: 29 de octubre de 2021.

(**) El costo del tratamiento a un año está basado en la dosis recomendada según la etiqueta aprobada por la FDA, de 600 mg de alectinib dos veces por día. Así, se requeriría 2920 capsulas de 150 mg de alectinib para un año de tratamiento.

III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se llevó a cabo una búsqueda sistemática de la literatura con el objetivo de identificar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de alectinib, comparado con quimioterapia, para el tratamiento de pacientes adultos con CPCNP, metastásico, ALK positivo, con ECOG 0-2 y que han progresado a quimioterapia y a un inhibidor de ALK de primera generación.

La búsqueda se realizó en las bases de datos: PubMed, The Cochrane Library y LILACS. Adicionalmente, se realizó una búsqueda manual dentro de las páginas web pertenecientes a grupos que realizan evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) y/o GPC incluyendo: el National Institute for Health and Care Excellence (NICE), la Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), el Scottish Medicines Consortium (SMC), el Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), el Institute for Quality and Efficiency in Healthcare (IQWiG por sus siglas en alemán), la National Comprehensive Cancer Network (NCCN), la European Society for Medical Oncology (ESMO), el National Cancer Institute (NCI), la Society for Immunotherapy of Cancer (SITC), la American Society of Clinical Oncology (ASCO), el Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC), la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA), la Organización Mundial de la Salud (OMS), el Ministerio de Salud del Perú (MINSA), el Ministerio de Salud de Chile, el Ministerio de Salud de Colombia y el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI).

Finalmente, se realizó una búsqueda manual en la página web de registro de EC de ClinicalTrials.gov para identificar EC en curso o con resultados que no hayan sido publicados.

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Para que la búsqueda de información sea específica pero lo suficientemente sensible para obtener la evidencia científica que permita responder a la pregunta PICO, se utilizaron estrategias de búsqueda que incluyeron términos relacionados con la población y la intervención de interés. Se emplearon términos MeSH¹, así como también, términos generales de lenguaje libre junto con operadores booleanos acordes a cada una de las bases de datos elegidas para la búsqueda.

¹ Término MeSH: Es el acrónimo de *Medical Subject Headings*, es el nombre de un amplio vocabulario terminológico controlado para publicaciones de artículos y libros de ciencia.

Las estrategias de búsqueda para cada una de las bases de datos bibliográficas, junto con el número de registros obtenidos, se encuentran en las Tablas 1, 2 y 3 del Material suplementario.

C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

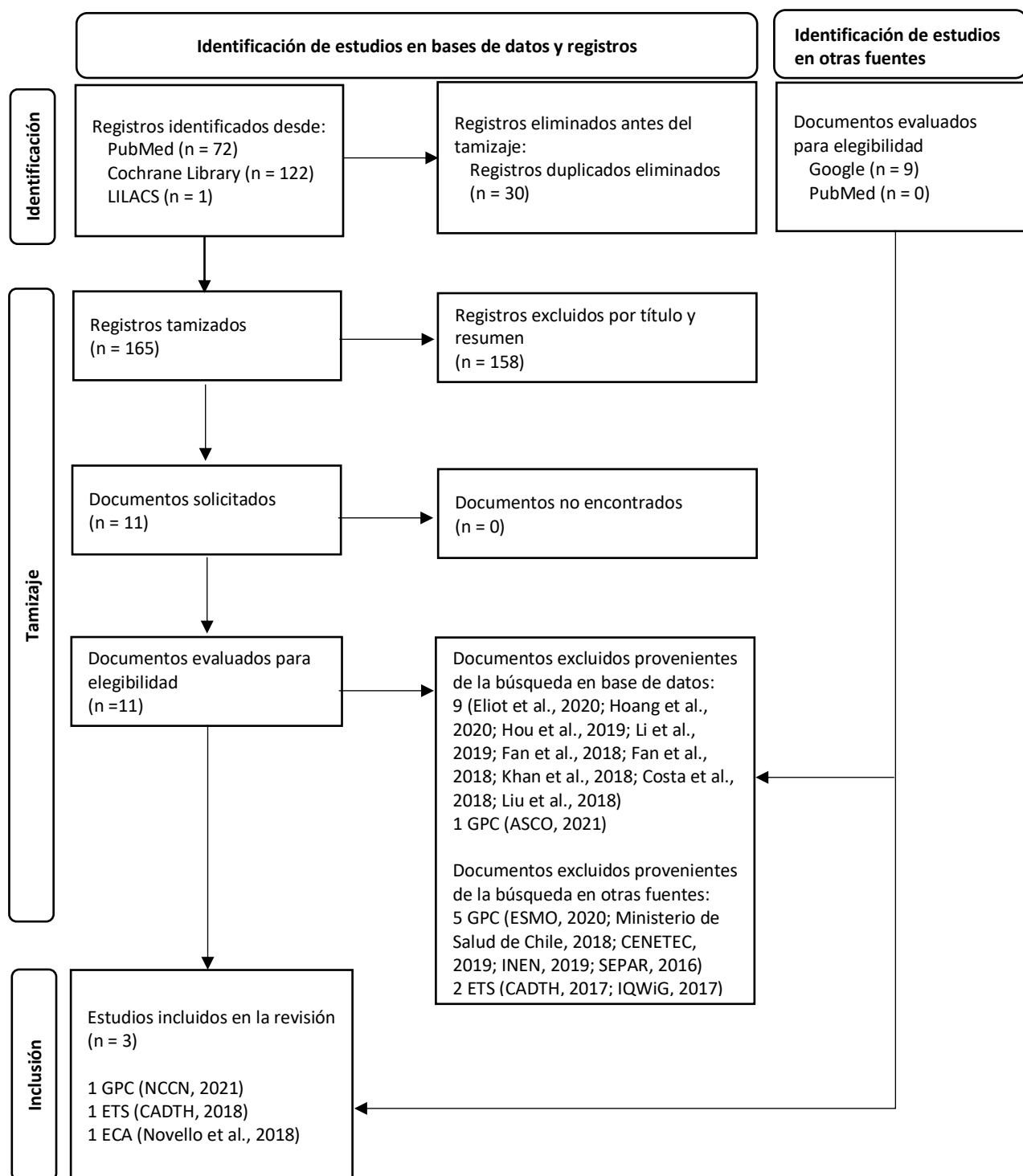
Los registros obtenidos de la búsqueda bibliográfica fueron importados a un programa de gestión de referencias para la eliminación de duplicados. Luego, se importaron al aplicativo web Rayyan (<https://rayyan.ai/>).

La selección de los estudios se llevó a cabo en una primera fase por dos evaluadores del Equipo Técnico del IETSI de manera independiente; evaluando los títulos y resúmenes en relación con la pregunta PICO y seleccionando aquellos que serían evaluados a texto completo en una segunda fase por un único evaluador. La secuencia para la selección final de los documentos incluidos en el presente dictamen está descrita en el flujograma de selección bibliográfica en la sección de resultados (Figura 1).

Se seleccionaron GPC, ETS, revisiones sistemáticas (RS) de EC con o sin metaanálisis, y ECA de fase III que respondieran a la pregunta PICO del presente dictamen preliminar. Sobre las GPC, se incluyeron aquellas elaboradas a través de un proceso sistemático, en el que se haya realizado una búsqueda y revisión de la evidencia científica, que incluyan un sistema de gradación del nivel de evidencia y grados de recomendación, y presenten recomendaciones para la población específica de la pregunta PICO del presente dictamen. Se debe precisar que se optó por incluir GPC sugeridas por el médico especialista, independientemente de si éstas respondieran o no a la pregunta PICO. Asimismo, tomando en cuenta que la población objetivo del dictamen progresó a quimioterapia y a un inhibidor de ALK de primera generación (una de las características de la población objetivo), se tomó en consideración la evidencia de aquellos que progresaron a quimioterapia y a crizotinib por ser, crizotinib, el único inhibidor de ALK de primera generación. Finalmente, se incluyeron estudios en inglés y español y se excluyeron las series de casos, los reportes de casos, las cartas al editor, y los resúmenes de congresos.

IV. RESULTADOS

Figura 1: Flujograma de selección de bibliografía encontrada



GPC: guía de práctica clínica; ETS: evaluación de tecnologías sanitarias; RS: revisión sistemática; ECA: ensayo clínico aleatorizado; NCCN: National Comprehensive Cancer Network; CADTH: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; CENETEC: Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud; SEPAR: Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica; ESMO: European Society for Medical Oncology; ASCO: American Society of Clinical Oncology; IQWiG: Institute for Quality and Efficiency in Healthcare; INEN: Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

La presente sinopsis describe la evidencia científica sobre el uso de alectinib como tratamiento de pacientes adultos con CPCNP, metastásico, ALK positivo, con ECOG 0-2 y que progresa a quimioterapia y a un inhibidor de ALK de primera generación, según el tipo de publicación.

Guías de práctica clínica:

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia

- National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2021. “Non-Small Cell Lung Cancer. Version 6.2021 - September 30, 2021” (NCCN 2021b).

Publicaciones **NO** incluidas en la evaluación de la evidencia

Las siguientes guías presentan recomendaciones para pacientes que progresan únicamente a un inhibidor de ALK.

- American Society of Clinical Oncology (ASCO), 2021. “*Therapy for Stage IV Non–Small-Cell Lung Cancer With Driver Alterations: ASCO and OH (CCO) Joint Guideline Update*” (Hanna et al. 2021).
- European Society for Medical Oncology (ESMO), 2020. “*Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*” (Planchard et al. 2020).
- Ministerio de Salud de Chile, 2018. “Guía de práctica clínica: Problema de Salud AUGENº81. Cáncer de pulmón en personas de 15 años a más” (Ministerio de Salud de Chile 2018)

De manera similar, las siguientes dos guías fueron excluidas porque no presentan recomendaciones para la población objetivo del presente dictamen. Las guías brindan recomendaciones para los pacientes con CPCNP metastásico en general, y no específicamente para aquellos que sean ALK positivo.

- Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC), 2019. “Diagnóstico y tratamiento de cáncer pulmonar de células no pequeñas. Guía de Evidencias y Recomendaciones: Guía de Práctica Clínica. México” (CENETEC 2019)

- Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), 2016. "Recommendations of the Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery on the diagnosis and treatment of non-small-cell lung cancer" (Álvarez et al. 2016).

La siguiente guía fue excluida porque para su elaboración no se realiza un proceso sistemático de búsqueda y revisión de la evidencia científica. Esta guía adopta las recomendaciones vertidas por otras guías internacionales, las cuales además son versiones desactualizadas.

- Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), 2019. "Documento Técnico: Tratamiento Oncológico Médico del Cáncer de Pulmón de células no pequeñas. Lima-Perú. N° 341-2019-J/INEN" (INEN 2019).

Evaluaciones de tecnologías sanitarias:

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia

- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). "Aleccensaro for Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (second line)" (CADTH 2018).

Publicaciones **NO** incluidas en la evaluación de la evidencia

La siguiente ETS fue excluida porque su evaluación se centra solo en pacientes con CPCNP, ALK positivo que progresan a crizotinib y que tienen metástasis cerebral.

- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). "Aleccensaro for Non-Small Cell Lung Cancer (with CNS metastases)" (CADTH 2017).

Revisiones sistemáticas:

Publicaciones **NO** incluidas en la evaluación de la evidencia

Las siguientes RS fueron excluidas porque el objetivo de estos estudios fue evaluar inhibidores de ALK (entre ellos alectinib) indistintamente de la línea de tratamiento

- Elliott et al., 2020. "ALK inhibitors for non-small cell lung cancer: A systematic review and network meta-analysis" (Elliott et al. 2020).
- Fan et al., 2018. "The efficacy and safety of ALK inhibitors in the treatment of ALK-positive non-small cell lung cancer: A network meta-analysis" (Fan, Fong, et al. 2018).

- Fan et al., 2018. "The efficacy and safety of alectinib in the treatment of ALK+ NSCLC: a systematic review and meta-analysis" (Fan, Xia, et al. 2018).
- Hoang et al., 2020 – "Efficacy of Crizotinib, Ceritinib, and Alectinib in ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer Treatment: A Meta-Analysis of Clinical Trials" (Hoang et al. 2020).
- Costa et al., 2018. "Systematic review and meta-analysis of selected toxicities of approved ALK inhibitors in metastatic non-small cell lung cancer" (Costa et al. 2018).
- Hou et al., 2019. "The safety and serious adverse events of approved ALK inhibitors in malignancies: a meta-analysis" (Hou et al. 2019).
- Li et al., 2019. "Meta-analysis of overall incidence and risk of ALK inhibitors-induced liver toxicities in advanced non-small-cell lung cancer" (Li et al. 2019).

Las siguientes RS fueron excluidas porque evaluaron la eficacia y seguridad de los inhibidores de ALK de manera conjunta y no información específica sobre alectinib.

- Liu et al., 2018. "Incidence and risk of hepatic toxicities associated with anaplastic lymphoma kinase inhibitors in the treatment of non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis" (Liu et al. 2017).
- Khan et al., 2019. "ALK Inhibitors in the Treatment of ALK Positive NSCLC" (Khan et al. 2019).

Ensayos clínicos aleatorizados:

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia.

- Novello et al., 2018. "Alectinib versus chemotherapy in crizotinib-pretreated anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non-small-cell lung cancer: results from the phase III ALUR study" (Novello et al. 2018).

Ensayos clínicos en curso o no publicados:

Hasta la fecha del presente dictamen no se encontraron registros de EC en curso o no publicados que respondan a la pregunta PICO de interés del presente dictamen.

B. DESCRIPCIÓN DE LA EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. Guías de práctica clínica

National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2021. “Non-Small Cell Lung Cancer. Version 6.2021 - September 30, 2021” (NCCN 2021b)

Esta guía fue incluida en el presente dictamen por sugerencia de los especialistas. Esta guía fue desarrollada por la NCCN, para el diagnóstico y tratamiento de pacientes con CPCNP. La NCCN clasifica sus recomendaciones en 4 categorías (1, 2A, 2B y 3) de acuerdo a la calidad de la evidencia científica y al consenso del panel de miembros elaboradores de la guía; siendo la categoría 1 la recomendación con más alto nivel de evidencia y consenso.

Recomendaciones

No se identificaron recomendaciones específicas para la población objetivo del presente dictamen. No obstante, se identificó una recomendación para la población que progresa al tratamiento de primera línea con crizotinib; la cual podría incluir a la población objetivo del presente dictamen.

Para los pacientes con CPCNP avanzado o metastásico, ALK positivo, que progresa a crizotinib como tratamiento de primera línea, en función de los síntomas y extensión de la metástasis, la guía recomienda:

- Considerar la terapia local definitiva y continuar con crizotinib (grado de recomendación: categoría 2A²); o
- Considerar la terapia local definitiva y cambiar a alectinib u otros dos inhibidores de ALK (grado de recomendación: categoría 2A); o
- Cambiar a alectinib u otros dos inhibidores de ALK (grado de recomendación: categoría 2A); o
- Brindar terapia sistémica (e. g. quimioterapia, inhibidores PD-1) (grado de recomendación: categoría 2A).

Sobre la evidencia de soporte para el uso de alectinib en pacientes que progresan a crizotinib, la guía sustenta su recomendación en los resultados de dos EC fase II de un solo brazo. Estos EC fase II evaluaron alectinib en pacientes con CPCNP, avanzado o metastásico, ALK positivo, que progresaron a crizotinib (Ou et al. 2016; Shaw et al. 2016).

² Basado en evidencia de nivel inferior, existe un consenso uniforme de la NCCN de que la intervención es apropiada.

Análisis

En relación con la metodología, la guía señala que los procesos de búsqueda, selección y evaluación de la evidencia científica estuvieron a cargo de un panel multidisciplinario de expertos en cáncer; pero no describe dichos procesos. En consecuencia, no es posible evaluar las características y/o motivos de por qué ciertos estudios se incluyeron y otros quedaron fuera del cuerpo de la evidencia. Al respecto, llama la atención que la recomendación de alectinib en pacientes que progresa a crizotinib se sustenta solo en evidencia procedente de dos ensayos clínicos fase II sin grupo control (Ou et al. 2016; Shaw et al. 2016); aun cuando se cuenta con el estudio ALUR, que es un ECA de fase III que evaluó el uso de crizotinib en pacientes adultos con CPCNP, avanzado o metastásico, ALK positivo, que progresaron a un régimen de quimioterapia basada en platino y crizotinib (Novello et al. 2018) . En ese sentido, la recomendación de uso de alectinib está sustentada en evidencia de bajo nivel; existiendo estudios con mayor nivel de evidencia.

También es importante señalar que la quimioterapia no forma parte de los tratamientos de primera línea recomendados por la NCCN para los pacientes con CPCNP. Por lo tanto, los tratamientos de segunda línea o posteriores, no consideran si el paciente progresó o no a quimioterapia. Aun así, el 74 % de pacientes del estudio de Shaw et al. y el 79 % de los pacientes del estudio de Ou et al. habían recibido anteriormente quimioterapia. En ese sentido, podría considerarse que las recomendaciones de la NCCN también están dirigidas a la población de pacientes que progresó a crizotinib y quimioterapia. Sin embargo, que la recomendación esté sustentada en estudios de fase II y que no se hayan tomado en cuenta los resultados del ECA ALUR, generan dudas sobre la utilidad de la recomendación brindada.

Asimismo, se señala que la valoración de las recomendaciones se basa en la evidencia y el consenso del panel de expertos. Por lo cual, es posible que a pesar de tener evidencia de bajo nivel algunos tratamientos se recomienden con mayor grado de fuerza apoyados por el consenso del panel de expertos que elabora la guía, o viceversa. Por otra parte, la falta de revisión externa por pares, previo a la publicación de la guía, no permite que la calidad de la guía sea evaluada por un grupo independiente y se tenga retroalimentación sobre las recomendaciones.

Con respecto a los conflictos de interés, 4 de los de 49 miembros³ del panel de elaboración de la GPC declararon tener conflicto de interés con Roche, compañía farmacéutica que produce alectinib. No obstante, se debe precisar que la NCCN señala que en casos de conflictos de interés los panelistas no participaran de las discusiones sobre temas en los que existe conflicto de interés (NCCN 2021a). Los detalles de la

³ Declaración de conflictos de interés del panel de la guía de la NCCN 6.2021: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-panels-and-disclosure/disclosure-panels-details-page?MeetingId=0&GroupId=593>

elaboración y metodología de actualización de esta guía se encuentran en la página web de la NCCN (<https://www.nccn.org>).

ii. Evaluación de tecnologías sanitarias

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). “Alecensaro for Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (second line)” (CADTH 2018)

Con respecto a la ETS de CADTH, cabe mencionar que, si bien la recomendación emitida por esta ETS no es específica para los pacientes con CPCNP, metastásicos, ALK positivos que han progresado a quimioterapia y a un inhibidor de ALK de primera generación (población objetivo del dictamen), la evidencia que respalda a la recomendación procede de pacientes que progresaron a quimioterapia y crizotinib (inhibidor de ALK de primera generación), por lo que se ha considerado pertinente incluirla en la presente evaluación.

Esta ETS desarrollada por la CADTH presenta la evaluación de alectinib como tratamiento para pacientes con CPCNP, localmente avanzado (no susceptible a terapia curativa) o metastásico, ALK positivo que progresa o que es intolerante a crizotinib. La finalidad de esta ETS fue elaborar recomendaciones de reembolso. Luego de evaluar la evidencia, el comité encargado optó por recomendar el reembolso de alectinib; pero, condicionado a un descuento del precio del medicamento con el fin de que logre ser costo-efectivo para el sistema de salud canadiense. Asimismo, la CADTH señala que dicho reembolso debe ser para pacientes con buen estado funcional (no detalla grado de ECOG) y que el tratamiento debe continuar hasta la progresión de la enfermedad o hasta una toxicidad inaceptable.

La CADTH evaluó el uso de alectinib frente a quimioterapia y otro inhibidor de ALK disponible en su sistema de salud. La evidencia evaluada consistió en los resultados preliminares del ECA ALUR, disponibles, hasta ese momento, en forma de resúmenes y posters, según señaló la CADTH. El ECA ALUR es un estudio de etiqueta abierta que evaluó la eficacia y seguridad de alectinib, en comparación con quimioterapia, en pacientes con CPCNP localmente avanzado o metastásico, ALK positivo, que han progresado o no toleran crizotinib, con ECOG 0 a 2. Cabe señalar que los pacientes del ECA ALUR han progresado a crizotinib y quimioterapia.

En relación con la eficacia, la CADTH tomó en consideración los resultados de la sobrevida libre de progresión (SLP) del ECA ALUR, señalando que mostraban diferencias estadísticamente significativas a favor de alectinib. En cuanto a la SG, la CADTH refirió que los datos al momento del análisis primario se encontraban inmaduros. Además, señaló que el 69 % de pacientes que recibían quimioterapia cruzaron para recibir tratamiento con alectinib. Es importante mencionar que la CADTH consideró que

las características basales de los pacientes evaluados en el ECA ALUR estuvieron equilibradas; sin embargo, como se verá más adelante en la descripción de este ECA, los grupos de tratamiento presentaron algunas diferencias, entre ellas diferencias en el estado funcional ECOG y la proporción de pacientes con metástasis cerebral. Respecto a la calidad de vida, la CADTH describió que los valores evaluados no mostraron diferencias clínicamente significativas, pero dichos valores no se mostraron.

En relación con la seguridad, la CADTH describió que con alectinib se observaron más EA serios que con quimioterapia (19 % vs. 15 %). En contraste, describió que los EA de cualquier grado (77 % vs. 85 %) y los EA de grado 3 a más (27 % vs. 41 %) fueron más frecuentes con quimioterapia. Asimismo, la CADTH indicó que el tratamiento con alectinib condujo a una mayor frecuencia de interrupción del tratamiento (19 % vs. 9 %), aunque el grupo quimioterapia tuvo una mayor discontinuación del tratamiento (9 % vs. 6 %). En términos generales, la CADTH concluyó que alectinib tiene un perfil de seguridad favorable en comparación con quimioterapia.

Sobre la evaluación de la costo-efectividad, la CADTH señaló las limitaciones del análisis económico presentado, entre ellos describió que: i) los datos de SG del ECA ALUR eran inmaduros y que una alta proporción de pacientes cruzaron de quimioterapia a alectinib, ii) se utilizaron estimaciones comparativas indirectas entre alectinib y quimioterapia para la SG utilizando los datos de dos estudios de fase II para alectinib y de un estudio observacional para quimioterapia, iii) se utilizó un horizonte temporal de 10 años cuando el seguimiento de ECA era limitado, iv) no estuvo de acuerdo con el modelo estadístico para la SLP porque usaron datos del tratamiento con alectinib más allá de la progresión y v) se usaron diferentes costos de adquisición para la quimioterapia. Por todo ello, la CADTH realizó adicionalmente un nuevo análisis ajustando los parámetros según las limitaciones encontradas. Luego de ello, la CADTH concluyó que existe incertidumbre en las estimaciones de la costo-efectividad entre alectinib y quimioterapia; sobre todo debido a la falta de datos sólidos de eficacia comparativa directa o indirecta en la evaluación económica. Por ello, la CADTH concluyó que el costo de alectinib presentado requeriría una reducción sustancial en el precio, aunque no especificó de cuánto.

De este modo, la CADTH aprobó el reembolso de alectinib para los pacientes con CPCNP, localmente avanzado (no susceptible de terapia curativa) o metastásico, ALK positivo que progresa o que es intolerante a crizotinib, condicionado a un descuento en el precio del medicamento de modo que logre ser costo-efectivo para el sistema de salud canadiense. Adicionalmente, es importante mencionar que no es posible extrapolar los resultados del análisis de costo-efectividad realizado por CADTH o las condiciones económicas planteadas en su recomendación a la realidad de EsSalud por tratarse de contextos económicos y sanitarios diferentes.

iii. Ensayos clínicos

Novello et al., 2018. “Alectinib versus chemotherapy in crizotinib-pretreated anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non-small-cell lung cancer: results from the phase III ALUR study” (Novello et al. 2018)

La presente publicación muestra los resultados hasta la fecha de corte de los datos para el análisis primario, es decir, análisis de la SLP, del ECA de fase III, multicéntrico, de etiqueta abierta, financiado por la compañía comercializadora de alectinib, denominado ALUR (NCT02604342). En el estudio se analizaron pacientes adultos con CPCNP, avanzado o metastásico, ALK positivo, con estado funcional ECOG 0-2 y que progresaron a un régimen de quimioterapia basada en platino y crizotinib, que es la población de interés de la pregunta PICO. Los pacientes fueron aleatorizados en proporción 2:1 para recibir alectinib (600 mg dos veces al día) o quimioterapia (docetaxel o pemetrexed). La aleatorización se llevó a cabo utilizando los factores de estratificación: estado funcional ECOG (0 o 1 vs 2), presencia de metástasis cerebral al inicio del estudio, y antecedente de radioterapia cerebral.

Los desenlaces evaluados y de interés para el presente dictamen fueron la SG, la calidad de vida y los EA. Cabe mencionar que estos desenlaces fueron considerados secundarios en el estudio. La calidad de vida fue considerado un desenlace secundario (según lo descrito en el protocolo del estudio); no obstante, en la presente publicación no se presentan resultados para este desenlace.

Los resultados presentados en esta publicación son los obtenidos hasta el 26 de enero del 2017 (aproximadamente 14 meses de seguimiento), punto de corte establecido en función de los datos necesarios para poder hacer el análisis del desenlace principal del estudio, la SLP. De esta forma, se presentan el análisis final para la SLP y el análisis interino para la SG. Cabe señalar, que el final del estudio fue definido como el momento en el que cada paciente es seguido por al menos 14 meses para evaluar la SG o cuando el 50 % de pacientes aleatorizados haya fallecido, lo que ocurriera primero. El análisis estadístico se realizó en la población por intención a tratar, pero no se especifica que los resultados de SG y otros desenlaces hayan sido ajustados por multiplicidad de análisis. El análisis de la SLP y la SG se llevaron a cabo utilizando un modelo de Cox que incluía los factores de estratificación. Las estimaciones se obtuvieron mediante un enfoque de Kaplan-Meier, el valor de p de la prueba de rango logarítmico se calculó con los HR estimados (modelo de Cox estratificado) y los IC del 95% correspondientes (método de Brookmeyer y Crowley).

Es importante mencionar que el tamaño de muestra calculado inicialmente se redujo debido a un cambio en el protocolo. Los investigadores señalaron que estimaron un tamaño muestral de 120 sujetos con una potencia de 80 % para detectar diferencias en la SLP (desenlace principal del estudio) de 3 a 6 meses. No obstante, describen que,

basados en los resultados de SLP de dos estudios de fase II (Ou et al. 2016; Shaw et al. 2016), publicados durante el desarrollo del estudio⁴, en los cuales se muestra un mayor periodo de tiempo en la mediana de SLP con el uso de alectinib (más de 8 meses), el protocolo fue enmendado (versión 5) para detectar una mejoría en la mediana de la SLP de 3 a 7 meses; por lo cual, manteniendo una potencia de 80 %, el tamaño de muestra se redujo de 120 a 90 sujetos. Cabe mencionar que la versión disponible del protocolo es la versión 7.1 con fecha de modificación del 1 de diciembre del 2017, un mes previo a la fecha de corte de datos. Esta reducción en el tamaño muestral puede ser relevante, considerando que dicha reducción podría afectar la potencia para ver diferencias en otros desenlaces, por ejemplo, en los EA.

Resultados

Se incluyeron 107 pacientes, los cuales fueron aleatorizados para recibir alectinib (n=72) o quimioterapia (n=35). Dos pacientes del grupo alectinib y un paciente del grupo quimioterapia, no recibieron el tratamiento asignado. A la fecha de corte de los datos para el análisis primario (SLP), los datos para el análisis de la SG se encontraban aún inmaduros (22%). El 70.6 % de pacientes asignados a quimioterapia recibieron alectinib, luego de progresar a dicho tratamiento (mediana de SLP: 1.6 meses para el grupo quimioterapia, con 14 meses de seguimiento⁵).

En cuanto a las características basales, se observaron desbalances entre los brazos de estudio que pueden influir en la respuesta al tratamiento recibido. Tal como mencionaron los investigadores, más pacientes que recibieron alectinib tenían mejor estado de desempeño ECOG 0 o 1 (91.7 % frente a 85.7 %) y ninguna metástasis cerebral (34 % frente a 25.7 %) en comparación con el grupo que recibió quimioterapia. Adicional a ello, se observó que también aquellos que recibieron alectinib fueron más jóvenes (18 a 65 años) (83.3 % frente a 71.4 %), del sexo masculino (56.9 % frente a 48.6 %) y recibieron predominantemente radioterapia de cerebro completo (82.1 % frente a 60.0 %) que radiocirugía (7.1 % frente a 33.3 %) o cirugía cerebral (0 % frente a 13.3 %). Finalmente, el 10.3 % de los pacientes del grupo alectinib y ningún paciente del grupo quimioterapia que recibieron tratamiento para la metástasis cerebral, recibieron un tipo de terapia no especificada.

Sobrevida Global: Al momento del corte de datos, 23 de 107 pacientes habían fallecido: 16 (22.2 %) en el grupo alectinib y 7 (20.0 %) en el grupo quimioterapia. La mediana de SG fue de 12.6 meses (IC 95%: 9.7 a no alcanzado [NA]) con alectinib y NA (IC 95%: NA a NA) con quimioterapia. No se observó diferencia estadísticamente significativa en la SG entre ambos grupos de tratamiento (HR=0.89, IC 95%: 0.35 a 2.24).

⁴ En ClinicalTrial.gov se registra que el estudio ALUR (NCT02604342) inicia el reclutamiento el 03 de noviembre del 2015.

⁵ Tiempo desde que ingresó el primer participante al estudio ALUR (3/11/2015) hasta la fecha de corte de los datos (26/01/2017).

Eventos adversos: La población evaluada para seguridad consistió en aquellos que habían recibido al menos una dosis del tratamiento asignado (n=70 para alectinib y n=34 para quimioterapia). La mediana de seguimiento de seguridad fue de 6.5 meses para alectinib (IC del 95%: 4.7 a 8.2) y 5.8 meses para quimioterapia (IC del 95%: 4.2 a 9.0). Los EA serios se reportaron en 18.6 % de los pacientes que recibieron alectinib y 14.7 % de los que recibieron quimioterapia (p=0.625⁶). Se reporta de forma agrupada los EA de grado 3 a 5, 27.1 % para el grupo alectinib y 41.2 % para el grupo quimioterapia.

Sobre la discontinuación del tratamiento debido a EA, se describió que 5.7 % del grupo alectinib y 8.8 % del grupo quimioterapia discontinuaron el tratamiento por estos motivos. Cabe mencionar que, en el flujograma de la disposición de pacientes, se describe que, al corte de los datos, 37.1 % del grupo alectinib y 85.3 % del grupo quimioterapia discontinuaron el primer periodo de tratamiento (desde la aleatorización hasta la progresión de la enfermedad) debido principalmente a progresión de la enfermedad (26.6 % para alectinib vs. 64.0 % para quimioterapia). Asimismo, 27.8 % del grupo alectinib y 28.6 % del grupo quimioterapia se retiraron del estudio, entre las causas se describe que fue debido a muerte (22.2 % vs. 20.0 %), retiro del participante (4.2 % vs. 8.6 %) o por progresión (1.4 % para alectinib).

Resultados publicados en ClinicalTrials.gov⁷: A octubre del 2019 (fecha de última actualización de datos) y 33 meses de seguimiento para la SG, se informa una mediana de SG de 27.8 meses para el grupo de alectinib (IC 95 %: 18.2 a NA) y NA para el grupo de quimioterapia (IC 95 %: 8.6 a NA). Cabe precisar que el número de sujetos registrados para cada grupo de tratamiento fue mayor al de la publicación del estudio. En ClinicalTrials.gov se reportaron 77 sujetos en el grupo alectinib y 37 sujetos en el grupo quimioterapia. En referencia a la mortalidad por todas las causas, una mayor proporción de pacientes del grupo alectinib fallecieron (33.8 %) comparado con el grupo quimioterapia (10.8 %) (RR 3.12; IC 95 %: 1.18 a 8.30; p=0.009⁸). Sobre los EA serios, el 25.9 % del grupo alectinib y el 18.9 % del grupo quimioterapia reportaron EA serios (p=0.407⁹). Los EA serios con alectinib fueron neumonía, infecciones, infarto al miocardio, colelitiasis, muerte, fracturas, epilepsia, lesión renal aguda, hemoptisis, trombosis venosa profunda, entre los más resaltantes. Por otro lado, los EA serios con quimioterapia fueron anemia, neutropenia, diarrea, náuseas, dolor abdominal, infección pulmonar, neumonía bacteriana, gastroenteritis y estomatitis. Sobre los resultados de calidad de vida, se presenta el porcentaje de pacientes que cumplieron con llenar los cuestionarios de calidad de vida (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13, EQ-5D-5L) a lo largo del estudio; pero, no se presentaron los puntajes totales promedio de la calidad de vida obtenidos para cada grupo de intervención. Cabe señalar que, se reportan resultados de un desenlace definido como “tiempo al deterioro” basándose en los datos

⁶ Valor p calculado por el equipo técnico del IETSI mediante el comando en STATA: tabi 13 5 \ 57 29, col chi2

⁷ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02604342?view=results>

⁸ Valor de p calculado por el equipo técnico del IETSI mediante el comando en Stata: csi 26 4 51 33

⁹ Valor p calculado por el equipo técnico del IETSI mediante el comando en STATA: tabi 20 7 \ 57 30, col chi2

de dichos cuestionarios; sin embargo, no está definido aún la relevancia clínica de este desenlace puesto que su evaluación no está estandarizada o validada en oncología (Anota et al. 2015).

Análisis crítico

El ECA ALUR, se considera la evidencia principal para responder a la pregunta PICO del presente dictamen que tiene por objetivo evaluar a pacientes con CPCNP metastásico, ALK positivo que progresan a quimioterapia y a un inhibidor de ALK de primera generación. Debe tenerse en cuenta que el estudio ALUR también incluye pacientes que están en fase localmente avanzada (estadio IIIB¹⁰), aunque fueron en menor proporción (4.2 % para el grupo alectinib y 2.9 % para el grupo quimioterapia) que los pacientes en fase metastásica (estadio IV) (población objetivo del dictamen). Un mayor porcentaje de pacientes en estadio IIIB estuvo presente en el grupo alectinib. Esto es relevante porque un estadio de número más bajo se relaciona con un mejor desenlace (ASCO 2021). Así, los pacientes en estado IIIB tienen la enfermedad circunscrita a un solo pulmón sin afectar otros órganos por lo que podrían tener un mejor pronóstico o respuesta luego del tratamiento recibido (ASCO 2021), lo que podría influenciar positivamente los resultados para todo el grupo que recibió alectinib.

En cuanto a los resultados de EA serios, es importante mencionar que proporcionalmente la incidencia de EA serios fue mayor con alectinib que con quimioterapia, tanto en la publicación como en los resultados en CLinicalTrials.gov. Si bien la diferencia observada no fue estadísticamente significativa; se debe señalar que el tamaño de muestra no tiene la suficiente potencia (7.8 %¹¹) para identificar dichas diferencias (error tipo II); tomado en cuenta que el cálculo de tamaño de muestra se realizó para evaluar diferencias en la SLP (desenlace principal) y no en los EA.

Sobre la validez interna del estudio, se observó un desbalance en las características basales entre los grupos de tratamiento. Dos de estas características fueron identificadas por los investigadores, señalando que, efectivamente, hubo ciertas diferencias entre los grupos respecto al estado funcional ECOG y el número de pacientes sin metástasis cerebral. De forma que, en el grupo alectinib hubo más pacientes con un mejor estado funcional ECOG y sin metástasis cerebral. Es importante

¹⁰ En el estadio IIIB, se presenta una de las siguientes situaciones: 1) El tumor mide 5 cm o menos, y el cáncer se diseminó a los ganglios linfáticos encima de la clavícula del mismo lado del tórax que el tumor primario o a cualquiera de los ganglios linfáticos del lado contrario al tumor. Además, se encuentran uno o más de los siguientes casos: el cáncer se diseminó al bronquio principal, pero no a la carina; el cáncer se diseminó a la capa más interna de la membrana que recubre el pulmón; todo el pulmón o una parte de este se desinfló o presenta neumonitis. 2) El tumor es de cualquier tamaño y el cáncer se diseminó a los ganglios linfáticos del mismo lado del tórax que el tumor primario. Los ganglios linfáticos cancerosos se encuentran alrededor de la tráquea o la aorta, o donde la tráquea se divide para formar los bronquios.

¹¹ Valor de la potencia estadística calculado por el equipo técnico del IETSI-EsSalud mediante el programa Epidat: Población 1: 18.6 %; Población 2; 14.7 %; Razón entre tamaños muestrales: 2; Nivel de confianza: 95 %.

tomar en cuenta las diferencias cualitativas observadas entre los grupos de intervención para las características de estado funcional ECOG y presencia de metástasis cerebral; a pesar de no haber diferencias estadísticas ($p=0.342^{12}$ para estado funcional ECOG; $p=0.348^{13}$ para presencia de metástasis cerebral) porque es posible que el estudio no tenga la potencia necesaria para detectar dichas diferencias. Así, estas características (estado funcional ECOG y presencia de metástasis) pueden determinar una mejor o peor respuesta al tratamiento recibido (Passaro et al. 2020; Patel et al. 2020).

Asimismo, se observó cierto desbalance en otras tres características basales. En el grupo alectinib hubo más pacientes jóvenes (menores de 65 años), varones, sin metástasis cerebral y cuyo tipo de tratamiento para la metástasis cerebral fue predominantemente radioterapia del cerebro completo ($p=0.020$). Es relevante tomar en cuenta las diferencias observadas entre los grupos para las características de edad y sexo porque pueden afectar la respuesta al tratamiento recibido. Se ha reportado que la edad (más de 70 años, $p=0.004$) y el sexo masculino ($p < 0.001$), entre otras características, fueron factores negativos para la supervivencia a 5 años en los pacientes con CPCNP de tipo adenocarcinoma (Molinier et al. 2020), el mismo tipo histológico que el 100 % de los pacientes incluidos en el estudio ALUR. En cuanto a la metástasis cerebral, la evidencia sugiere que los pacientes con CPCNP que tienen metástasis cerebral pueden tener peor pronóstico de supervivencia (Zhu et al. 2021). De esta forma, en la mayoría de las características en las que se observaron desbalances se muestra que el grupo alectinib tuvo un perfil con una mejor predisposición para la respuesta al tratamiento.

En ese sentido, debido al desbalance entre los grupos de intervención, descrito previamente, en el estado funcional ECOG, presencia de metástasis cerebral, tipo de tratamiento recibido para dicha metástasis, la edad y el sexo, es que existe sesgo de selección y no se cumple la característica de contrafactual en este ECA; lo cual disminuye la validez interna del estudio y la confianza en los resultados presentados. Aun a pesar de los desbalances a favor de alectinib, se observa una tendencia hacia un peor perfil de seguridad y una menor SG en este grupo, en comparación con quimioterapia.

Por otra parte, el cruce de los participantes del grupo quimioterapia hacia alectinib alteran los resultados de SG y EA, y afectan la continuidad del estudio. A la fecha del corte de los datos, más del 70 % de participantes del grupo quimioterapia, luego de progresar a dicho tratamiento, recibieron alectinib. Esto afecta los resultados de SG y EA porque no está claro cuánto tiempo habrían vivido los pacientes del grupo quimioterapia después de la progresión, sin tratamiento antineoplásico adicional; o el

¹² Valor p calculado por el equipo técnico del IETSI-EsSalud mediante el comando en STATA: `tabi 66 30 \ 6 5, col chi2`

¹³ Valor p calculado por el equipo técnico del IETSI-EsSalud mediante el comando en STATA: `tabi 47 26 \ 25 9, col chi2`

perfil de eventos adversos específico de cada tratamiento recibido. Por lo cual, los resultados de SG y EA por intención a tratar no representan el efecto del tratamiento con alectinib en comparación con quimioterapia; debido al tratamiento subsecuente recibido. Del mismo modo, esto afecta la continuidad del estudio puesto que los resultados de SG para un mayor tiempo de seguimiento estarán afectados por el tratamiento subsecuente recibido. Por lo tanto, existe incertidumbre en los desenlaces de eficacia y seguridad evaluados.

Finalmente, debido a su diseño de etiqueta abierta, tanto los evaluadores como los pacientes conocían el tratamiento que estaban aplicando o recibiendo durante el estudio. Esto incrementa el riesgo de sesgo de realización y detección, sobre todo porque esto podría alterar los cuidados del paciente de forma diferenciada. También es importante considerar que la empresa farmacéutica Roche, fabricante de alectinib, financió el estudio y diez de los quince autores presentaron vínculos con dicha farmacéutica declarando recibir salarios y/o financiamientos. Este aspecto puede ser relevante porque existe evidencia que demuestra que el patrocinio de estudios por parte de farmacéuticas puede aumentar la probabilidad de sesgos a favor del medicamento de interés (Lundh et al. 2018).

V. DISCUSIÓN

El presente dictamen preliminar tuvo por objetivo evaluar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de alectinib, comparado con quimioterapia, para el tratamiento de pacientes adultos con CPCNP, metastásico, ALK positivo, con ECOG 0-2 y que han progresado a quimioterapia y a un inhibidor de ALK de primera generación. Los desenlaces de interés fueron: SG, calidad de vida y EA.

Es importante mencionar que en EsSalud los pacientes con CPCNP, metastásico, ALK positivo disponen de la quimioterapia como tratamiento farmacológico (EsSalud 2021). A nivel internacional, se propone el uso de inhibidores de ALK desde la primera línea de tratamiento para estos pacientes (NCCN 2021b; Hanna et al. 2021; Planchard et al. 2020). Sin embargo, tras la evaluación de dos inhibidores de ALK (crizotinib y alectinib) como opciones de primera línea de tratamiento, el IETSI-EsSalud no aprobó el uso por fuera del petitorio de ninguno de los dos fármacos; porque la evidencia evaluada no demostró que fuesen más eficaces y seguros que la quimioterapia (IETSI-EsSalud 2019; 2018a; 2016). En este sentido los pacientes con CPCNP, metastásico y ALK positivo, actualmente son tratados con quimioterapia. Por otro lado, en la población de asegurados de EsSalud, ciertos de pacientes con CPCNP, metastásico, ALK positivo, han sido médica y farmacológicamente tratados en otras entidades de salud, recibiendo y progresando a quimioterapia y un inhibidor de ALK de primera generación. Es, particularmente, para esta población de pacientes que se desarrolla el presente dictamen.

Luego de la búsqueda de la evidencia, hasta el 1 de noviembre del 2021, se identificó una GPC desarrollada por la NCCN en el 2021 (NCCN 2021b), una ETS desarrollada por la CADTH en el 2018 (CADTH 2018), y un ECA fase III denominado ALUR (Novello et al. 2018).

La guía de la NCCN recomienda el uso de alectinib en pacientes que progresan a crizotinib, aunque no menciona el antecedente de progresión a quimioterapia. Para esta recomendación, la NCCN utilizó como evidencia de soporte dos estudios de fase II, sin grupo control, donde más del 70 % de los pacientes había recibido crizotinib y quimioterapia. Tomando en cuenta esta evidencia de soporte, la recomendación de la NCCN podría aplicarse a la población objetivo del presente dictamen. Sin embargo, esta recomendación se sustenta en evidencia que no permite determinar si alectinib es más eficaz y seguro que la quimioterapia. Asimismo, llama la atención que no se incluyera al ECA ALUR de fase III publicado en el 2018; dado que tiene mayor nivel de evidencia y también evalúa a pacientes que progresaron a crizotinib y quimioterapia. Por lo tanto, la recomendación de uso de alectinib se sustenta en estudios con bajo nivel de evidencia.

Por otra parte, también es importante mencionar que la GPC elaborada por el INEN (INEN 2019), una institución de referencia para el tratamiento del cáncer a nivel

nacional, no fue incluida porque no describe su proceso de búsqueda y selección de la evidencia científica. Además, esta guía adoptó las recomendaciones vertidas por otras guías internacionales (e.g. de la NCCN); donde varias de ellas, al día de hoy, se encuentran desactualizadas. Por lo tanto, las recomendaciones de la guía del INEN, no brindan información útil para evaluar el uso de alectinib en la población objetivo del presente dictamen.

La ETS de CADTH recomienda el reembolso de alectinib para pacientes con CPCNP, localmente avanzado (no susceptible de terapia curativa) o metastásico, ALK positivo, que progresa o que es intolerante a crizotinib (CADTH 2018). Cabe resaltar que, si bien la recomendación no es específica para los pacientes que progresan a quimioterapia y a un inhibidor de ALK (población objetivo del dictamen), la principal evidencia evaluada por esta ETS fue el ECA ALUR el cual evaluó pacientes que progresaron a quimioterapia y crizotinib (inhibidor de ALK de primera generación). Tras evaluar la evidencia, la CADTH concluyó que no se tienen datos que respalden contundentemente el beneficio de alectinib en términos de SG. En consecuencia, para el análisis los datos de SG del estudio ALUR se complementaron con información procedente de dos EC de fase II sin grupo de comparación que evaluaron alectinib (Ou et al. 2016; Shaw et al. 2016). La CADTH identificó esto como una de las limitaciones del análisis económico que hacía incierta cualquier estimación a nivel de la costo-efectividad. Por esa razón, la CADTH aprobó el uso de alectinib, pero condicionado a un descuento confidencial en su precio que permita al medicamento ser costo-efectivo para el sistema de salud canadiense. Así, aun para la capacidad de financiamiento de sistemas de salud como el canadiense, el beneficio que se puede atribuir a alectinib no justifica el precio propuesto por el fabricante. Asimismo, se debe tener en cuenta que dichos acuerdos económicos que condicionan el uso de alectinib a un precio menor no son factibles en EsSalud debido a las diferencias en los contextos económicos y sanitarios.

Al respecto de otras instituciones que elaboran ETS, es relevante mencionar que el NICE, el 29 de marzo del 2017 (NICE 2017), y el SMC, el 7 de abril del 2017 (SMC 2017), emitieron sus pronunciamientos sobre el uso de alectinib. El NICE indicó que no puede hacer ninguna recomendación sobre el uso de alectinib en pacientes con CPCNP, avanzado, ALK positivo, tratado previamente con crizotinib, dentro del sistema de salud del Reino Unido, porque no se recibió ninguna presentación de evidencia por parte de la empresa farmacéutica (Roche) (NICE 2017). Por su parte, el SMC indicó que en ausencia de la presentación de evidencia por parte del titular de la autorización, no recomienda el uso de alectinib para pacientes adultos con CPCNP, avanzado, ALK positivo, tratado previamente con crizotinib, dentro del sistema de salud escocés (SMC 2017). De este modo, llama la atención que la empresa farmacéutica interesada en la comercialización de alectinib no presente la evidencia necesaria que respalde su uso en los sistemas de salud del Reino Unido y de Escocia.

En cuanto al estudio ALUR, este es un ECA fase III, de etiqueta abierta, financiado por Roche, que evaluó alectinib, en comparación con quimioterapia, en pacientes con CPCNP, avanzado o metastásico, ALK positivo, con estado funcional ECOG 0-2 que progresaron a quimioterapia y a crizotinib. A la fecha de corte de los datos (cuando se alcanzaron 50 eventos de SLP y con 14 meses de duración del estudio), los resultados interinos de la SG no mostraron diferencia entre alectinib y quimioterapia. Pero, si se observó un mayor número de EA serios con alectinib. Por otra parte, los resultados publicados en ClinicalTrials.gov¹⁴, con un marco de tiempo desde la aleatorización hasta el final del estudio de hasta 33 meses, mostraron que el número de muertes por todas las causas fue significativamente mayor con alectinib frente a quimioterapia. Además, la incidencia de EA serios fue de 25.9 % para alectinib y 18.9 % para quimioterapia, aunque sin diferencia estadísticamente significativa, posiblemente debido a la falta de potencia estadística (7.8 %). Cabe resaltar que esta diferencia de 7 % en la incidencia de EA serios con el uso de alectinib, en comparación con quimioterapia, sin haber demostrado un mayor beneficio en términos de SG, genera preocupación sobre el balance riesgo-beneficio con el uso de alectinib.

La SLP no ha demostrado ser un desenlace subrogado de SG. Tanto en la publicación del ECA ALUR (14 meses de seguimiento) como en los últimos reportes en ClinicalTrials.gov (hasta 33 meses de seguimiento) se ha reportado que la SLP ha sido mayor en el grupo de alectinib (HR: 0.15 [p<0.001] y HR: 0.20 [p<0.001], respectivamente). No obstante, en el primer punto de corte no se observó diferencia en la SG (HR: 0.89; IC 95 %: 0.35 - 2.24) y en el último punto de corte se observaron más muertes en grupo alectinib (33.8 % vs.10.8 %; p=0.009). Esto refuerza el hecho de que no se tienen evidencia de que la SLP sea un desenlace subrogado para la SG en paciente con CPCNP, metastásico, ALK positivo, tal como se señala en una evaluación previa sobre la validez de la SLP como desenlace subrogado en estos pacientes (IETSI-EsSalud 2018b).

El estudio ALUR presentó limitaciones que afectaron la validez de los resultados evaluados. Entre las principales limitaciones del estudio ALUR, se encuentra el sesgo de selección y que una alta proporción de pacientes que cruzaron de quimioterapia a alectinib. Debido al sesgo de selección hubo un mayor número de pacientes con mejor estado de desempeño ECOG, sin metástasis cerebral, que recibieron radioterapia del cerebro completo, de menor edad y del sexo masculino, en el grupo alectinib (Novello et al. 2018). El desequilibrio en estas características relevantes para la respuesta al tratamiento (Passaro et al. 2020; Molinier et al. 2020; Mizuno et al. 2019; Rusthoven et al. 2020) generan dudas sobre si los resultados observados se deben al uso de alectinib o a estas diferencias en las características basales. Asimismo, otra fuente de sesgo es su diseño de etiqueta abierta, lo cual podría alterar los cuidados del paciente de forma diferenciada, entre otros aspectos. Por lo tanto, el sesgo de selección

¹⁴ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02604342?view=results>

evidenciado disminuye la validez interna del estudio. A ello se le suma que el 70.6 % de pacientes del grupo quimioterapia cruzaron al grupo de alectinib. Este cruzamiento altera los resultados de los desenlaces evaluados; porque no permite determinar si el efecto observado es producto del tratamiento asignado o de haber recibido subsecuentemente otro tratamiento. Por otro lado, se cuenta únicamente con resultados interinos y data inmadura para la SG, lo cual podría sobreestimar los resultados; impidiendo concluir sobre el beneficio de alectinib. Debido a las limitaciones descritas para el ECA ALUR, la eficacia y seguridad de alectinib son inciertas en comparación con quimioterapia.

Finalmente, es importante considerar que los pacientes con CPCNP, metastásico, ALK positivo, con ECOG 0-2, que progresa a quimioterapia y a un inhibidor de ALK de primera generación (población objetivo del presente dictamen) presentan una enfermedad avanzada, incurable, cuya expectativa de vida es corta, donde solo del 1 % al 16 % sobrevive a los 5 años (Kazandjian et al. 2014). Además, en aquellos que son diagnosticados en estadio metastásico, la sobrevida es menor a un año (Jackman et al. 2017). Por lo cual, es necesario que estos pacientes reciban un tratamiento que maximice su sobrevida, no empeore su calidad de vida y sobre todo sea seguro. Con la mejor evidencia disponible no es posible afirmar que el uso de alectinib mejore la sobrevida o la calidad de vida de los pacientes con CPCNP avanzado o metastásico, ALK positivo, con estado funcional ECOG 0-2 que progresaron a quimioterapia y a crizotinib, en comparación con quimioterapia (alternativa disponible en EsSalud). Por el contrario, se observó que el uso de alectinib generó un mayor número de EA serios y muertes.

Por todo lo expuesto, considerando que: i) la población objetivo presenta una enfermedad avanzada, incurable con una expectativa de vida corta; por lo que, el objetivo del tratamiento es mejorar la SG o al menos mejorar la calidad de vida sin aumentar el riesgo de EA; ii) dada las limitaciones del ECA ALUR, la eficacia y seguridad de alectinib, frente a quimioterapia, son inciertas; iii) aun considerando los resultados del ECA ALUR, no muestran que alectinib mejore la SG; por el contrario, un mayor número de pacientes fallecen con alectinib en un marco de tiempo de hasta 33 meses (balance riesgo-beneficio desfavorable para alectinib); iv) la recomendación de la guía de la NCCN podría ser aplicable a la población objetivo del dictamen; sin embargo, se sustenta en evidencia de baja calidad; v) la ETS, incluida en la evidencia del presente dictamen, concluye que el beneficio de alectinib en la SG es incierto, por lo cual su costo-efectividad también es incierta; vi) así, la ETS condiciona el reembolso de alectinib a un descuento en su precio, lo que no es factible en EsSalud por las diferencias en los contextos económicos y sanitarios; vii) NICE no ha emitido recomendación sobre el uso de alectinib y SMC dio una recomendación en contra de su uso porque la empresa farmacéutica no presentó la evidencia que respalde el uso; viii) en EsSalud, la población objetivo dispone de la quimioterapia como alternativa de tratamiento; y ix) financiar una tecnología como alectinib que no ha probado ser más eficaz o segura que la alternativa

disponible en EsSalud (quimioterapia), sería un gasto que no es posible justificar técnicamente, por lo cual el costo de oportunidad de alectinib no sería favorable. Por los puntos mencionados, se concluye que no existen argumentos técnicos que permitan sustentar un beneficio clínico con el uso de alectinib, comparado con la quimioterapia, para el tratamiento de pacientes adultos con CPCNP, metastásico, ALK positivo, con ECOG 0-2 y que progresa a quimioterapia y aun inhibidor de ALK de primera generación.

VI. CONCLUSIONES

- El objetivo del presente dictamen fue evaluar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de alectinib, comparado con la quimioterapia, para el tratamiento de pacientes adultos con CPCNP, metastásico, ALK positivo, con ECOG 0-2 y que progresa a quimioterapia y a un inhibidor de ALK de primera generación.
- Luego de la búsqueda de la literatura se identificó una GPC desarrollada por la NCCN; una ETS desarrollada por la CADTH; y un ECA fase III denominado ALUR publicado por Novello et al.
- La población objetivo tiene enfermedad avanzada con expectativa de vida corta; por lo cual requiere un tratamiento que mejore su sobrevida y calidad de vida disminuyendo el riesgo de EA serios.
- La guía de la NCCN recomienda el uso de alectinib, sin mencionar en su recomendación si el paciente progresó o no también a quimioterapia. Aunque esta recomendación podría ser aplicable a la población objetivo del presente dictamen, se sustenta en estudios con bajo nivel de evidencia.
- La ETS de la CADTH concluyó que el beneficio de alectinib en la SG es incierto. Por ello, condicionó el uso de alectinib a un descuento confidencial en su precio, haciéndolo costo-efectivo para el sistema de salud canadiense. Estos acuerdos económicos no son factibles en EsSalud por tratarse de contextos económicos y sanitarios distintos.
- La empresa farmacéutica Roche no presentó evidencia que respalde el uso de alectinib ante otras agencias evaluadoras como el NICE y SMC; por tal motivo dichas agencias no pudieron emitir recomendaciones o no recomendaron el uso de alectinib.
- El ECA ALUR de fase III y etiqueta abierta, evaluó alectinib frente a quimioterapia en pacientes adultos con CPCNP, avanzado o metastásico, ALK positivo, que progresaron a quimioterapia y a crizotinib. Los resultados interinos de la SG no mostraron diferencia entre alectinib y quimioterapia. Los resultados en ClinicalTrial.gov, desde la aleatorización hasta el final del estudio (hasta 33 meses) mostraron una mayor mortalidad en el grupo alectinib.
- El eventual uso de alectinib con eficacia y seguridad inciertas, que muestra un mayor número de muertes y EA serios frente a quimioterapia, no sería adecuado; considerando que, en EsSalud, se dispone de la quimioterapia como alternativa

de tratamiento. En ese sentido, el costo de oportunidad de alectinib no sería favorable.

- Por lo expuesto, el IETSI no aprueba el uso de alectinib para el tratamiento de pacientes adultos con CPCNP, metastásico, ALK positivo, con ECOG 0-2 y que progresa a quimioterapia y a crizotinib.

VII. RECOMENDACIONES

El IETSI-EsSalud recomienda el uso de las terapias disponibles en EsSalud para el tratamiento de pacientes adultos con CPCNP, metastásico, ALK positivo, con ECOG 0-2 y que progresa a quimioterapia y aun inhibidor de ALK de primera generación. Adicionalmente, se recomienda a los especialistas que, en caso de identificar nueva evidencia que responda a la pregunta PICO de interés, envíen sus propuestas para ser evaluadas en el marco de la Directiva N° 003-ETSI-ESSALUD-2016.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Álvarez, Felipe Villar, Ignacio Muguruza Trueba, José Belda Sanchis, Laureano Molins López-Rodó, Pedro Miguel Rodríguez Suárez, Julio Sánchez de Cos Escuín, Esther Barreiro, et al. 2016. «Recommendations of the Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery on the Diagnosis and Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer». *Archivos De Bronconeumología* 52 Suppl 1 (mayo): 2-62. [https://doi.org/10.1016/S0300-2896\(16\)30198-3](https://doi.org/10.1016/S0300-2896(16)30198-3).
- American Society Cancer. 2021. «Lung Cancer Statistics | How Common Is Lung Cancer?» 2021. <https://www.cancer.org/cancer/lung-cancer/about/key-statistics.html>.
- Anota, Amélie, Zeinab Hamidou, Sophie Paget-Bailly, Benoist Chibaudel, Caroline Bascoul-Mollevi, Pascal Auquier, Virginie Westeel, Frederic Fiteni, Christophe Borg, y Franck Bonnetain. 2015. «Time to health-related quality of life score deterioration as a modality of longitudinal analysis for health-related quality of life studies in oncology: do we need RECIST for quality of life to achieve standardization?» *Quality of Life Research* 24 (1): 5-18. <https://doi.org/10.1007/s11136-013-0583-6>.
- ASCO. 2021. «Cáncer de pulmón de células no pequeñas - Estadios». Cancer.Net. 2021. <https://www.cancer.net/es/tipos-de-c%C3%A1ncer/c%C3%A1ncer-de-pulm%C3%B3n-de-c%C3%A9lulas-no-peque%C3%B1as/estadios>.
- CADTH. 2017. «Alecensaro for Non-Small Cell Lung Cancer (with CNS metastases).» https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_alectinib_alcensaro_nslc_fn_rec.pdf.
- CADTH. 2018. «Alecensaro for Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (second line)». https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_alectinib_alcensaro_nslc_2ln_fn_rec.pdf.
- CENETEC. 2019. «Diagnóstico y tratamiento de cáncer pulmonar de células no pequeñas. Guía de Evidencias y Recomendaciones: Guía de Práctica Clínica. México»,. <http://www.cenetec-difusion.com/CMGPC/GPC-IMSS-030-19/ER.pdf>.
- Costa, Rubens Barros, Ricardo L.B. Costa, Sarah M. Talamantes, Jason B. Kaplan, Manali A. Bhave, Alfred Rademaker, Corinne Miller, Benedito A. Carneiro, Devalingam Mahalingam, y Young Kwang Chae. 2018. «Systematic review and meta-analysis of selected toxicities of approved ALK inhibitors in metastatic non-small cell lung cancer». *Oncotarget* 9 (31): 22137-46. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.25154>.
- Elliott, Jesse, Zemin Bai, Shu-Ching Hsieh, Shannon E. Kelly, Li Chen, Becky Skidmore, Said Yousef, Carine Zheng, David J. Stewart, y George A. Wells. 2020. «ALK inhibitors for non-small cell lung cancer: A systematic review and network meta-analysis». *PLoS ONE* 15 (2): e0229179. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0229179>.
- EMA. 2017. «Summary of opinion1 (post authorisation)». https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-alcensa_en.pdf.
- EMA. 2021. «Alectinib. Ficha técnica o resumen de las características del producto.» https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/alcensa-epar-product-information_es.pdf.

- EsSalud. 2021. «Petitorio Farmacológico de EsSalud». 2021. http://www.essalud.gob.pe/ietsi/eval_prod_farm_otros_normativ.html.
- Fan, Junsheng, Tszhei Fong, Zengfei Xia, Jian Zhang, y Peng Luo. 2018. «The efficacy and safety of ALK inhibitors in the treatment of ALK-positive non-small cell lung cancer: A network meta-analysis». *Cancer Medicine* 7 (10): 4993-5005. <https://doi.org/10.1002/cam4.1768>.
- Fan, Junsheng, Zengfei Xia, Xiaoli Zhang, Yuqing Chen, Ruolan Qian, Sihan Liu, Danming You, Jian Zhang, y Peng Luo. 2018. «The efficacy and safety of alectinib in the treatment of ALK+ NSCLC: a systematic review and meta-analysis». *OncoTargets and therapy* 11 (marzo): 1105-15. <https://doi.org/10.2147/OTT.S156170>.
- FDA. 2017. «Alectinib approved for (ALK) positive metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC)». FDA. FDA. 2017. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/alectinib-approved-alk-positive-metastatic-non-small-cell-lung-cancer-nsclc>.
- FDA. 2021. «ALECENSA® (alectinib) capsules, for oral use». https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/208434s010lbl.pdf.
- GLOBOCAN. 2021. «Global Cancer Observatory. Cancer Today». 2021. <http://gco.iarc.fr/today/home>.
- Hanna, Nasser H., Andrew G. Robinson, Sarah Temin, Sherman Baker, Julie R. Brahmer, Peter M. Ellis, Laurie E. Gaspar, et al. 2021. «Therapy for Stage IV Non–Small-Cell Lung Cancer With Driver Alterations: ASCO and OH (CCO) Joint Guideline Update». *Journal of Clinical Oncology* 39 (9): 1040-91. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.03570>.
- Hoang, Tung, Seung-Kwon Myung, Thu Thi Pham, y Boyoung Park. 2020. «Efficacy of Crizotinib, Ceritinib, and Alectinib in ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer Treatment: A Meta-Analysis of Clinical Trials». *Cancers* 12 (3): 526. <https://doi.org/10.3390/cancers12030526>.
- Hou, Helei, Dantong Sun, Kewei Liu, Man Jiang, Dong Liu, Jingjuan Zhu, Na Zhou, Jing Cong, y Xiaochun Zhang. 2019. «The safety and serious adverse events of approved ALK inhibitors in malignancies: a meta-analysis». *Cancer Management and Research* 11 (mayo): 4109-18. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S190098>.
- IETSI-EsSalud. 2016. «Seguridad y eficacia de crizotinib en el tratamiento de pacientes con diagnóstico de cáncer pulmonar de células no pequeñas metastásico positivo al gen de fusión ALK. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 019 - SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016. Lima, Perú». http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/directivas/Dictamen_019_crizotinib_cancer_pulmonar.pdf.
- IETSI-EsSalud. 2018a. «Eficacia y seguridad de crizotinib para el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas, ALK positivo en pacientes no tributarios de quimioterapia y sin tratamiento sistémico previo. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 004-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2018». http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/directivas/DICT_004_SDEPFYOTS_DETS_IETSI_2018.pdf.
- IETSI-EsSalud. 2018b. «Validez de la sobrevida libre de progresión como desenlace subrogado de la sobrevida global o calidad de vida, en pacientes con cáncer metastásico de pulmón de células no pequeñas ALK positivo. Dictamen Metodológico de Evaluación

- de Tecnología Sanitaria N.º 007-SDEPFyOTS-DETS-IETS1-2018. Lima-Perú.»
http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/directivas/DICT_MET_007_SDEPFYOTS_2018.pdf.
- IETSI-EsSalud. 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 ALKpositivo. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 009-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2019. Lima, Perú.»
http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/directivas/DICT_009_SDEPFYOTS_DETS_IETSI_2019.pdf.
- INEN. 2019. «Documento Técnico: Tratamiento Oncológico Médico del Cáncer de Pulmón de células no pequeñas. Lima-Perú. N° 341-2019-J/INEN.»
- Jackman, David M., Yichen Zhang, Carole Dalby, Tom Nguyen, Julia Nagle, Christine A. Lydon, Michael S. Rabin, Kristen K. McNiff, Belen Fraile, y Joseph O. Jacobson. 2017. «Cost and Survival Analysis Before and After Implementation of Dana-Farber Clinical Pathways for Patients With Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer». *Journal of Oncology Practice* 13 (4): e346-52. <https://doi.org/10.1200/JOP.2017.021741>.
- Kazandjian, Dickran, Gideon M. Blumenthal, Huan-Yu Chen, Kun He, Mona Patel, Robert Justice, Patricia Keegan, y Richard Pazdur. 2014. «FDA Approval Summary: Crizotinib for the Treatment of Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer with Anaplastic Lymphoma Kinase Rearrangements». *The Oncologist* 19 (10): e5-11. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2014-0241>.
- Khan, Muhammad, Jie Lin, Guixiang Liao, Yunhong Tian, Yingying Liang, Rong Li, Mengzhong Liu, y Yawei Yuan. 2019. «ALK Inhibitors in the Treatment of ALK Positive NSCLC». *Frontiers in Oncology* 8 (enero): 557. <https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00557>.
- Larkins, Erin, Gideon M. Blumenthal, Huanyu Chen, Kun He, Rajiv Agarwal, Gerlie Gieser, Olen Stephens, et al. 2016. «FDA Approval: Alectinib for the Treatment of Metastatic, ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer Following Crizotinib». *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research* 22 (21): 5171-76. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-1293>.
- Li, Jingjie, Zhi Yuan, Qun Wang, Weijie Fan, y Guoping Zhang. 2019. «Meta-Analysis of Overall Incidence and Risk of ALK Inhibitors-Induced Liver Toxicities in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer». *Medicine* 98 (1): e13726. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000013726>.
- Lilenbaun R. C. 2021a. «Overview of the initial treatment of advanced non-small cell lung cancer. UpToDate. Fecha de Acceso: 18/10/2021». 2021. https://bibvirtual.upch.edu.pe:2050/contents/overview-of-the-initial-treatment-of-advanced-non-small-cell-lung-cancer?search=cancer%20de%20pulmon%20&source=search_result&selectedTitle=5~150&usage_type=default&display_rank=4#H515095393.
- Lilenbaun R. C. 2021b. «Systemic chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer. UpToDate». 2021. https://bibvirtual.upch.edu.pe:2050/contents/systemic-chemotherapy-for-advanced-non-small-cell-lung-cancer?search=cancer%20de%20pulmon%20de%20celulas%20no%20peque%C3%B1as&topicRef=4607&source=related_link.
- Liu, Bing, Maoxi Yuan, Yi Sun, Ziming Cheng, Zaiyong Zhang, Shizheng Hou, Xiangdong Wang, y Jingfeng Liu. 2017. «Incidence and risk of hepatic toxicities associated with

- anaplastic lymphoma kinase inhibitors in the treatment of non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis». *Oncotarget* 9 (10): 9480-88. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.23840>.
- LiverTox. 2017. «Alectinib». En *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury*. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548060/>.
- Lundh, Andreas, Joel Lexchin, Barbara Mintzes, Jeppe B. Schroll, y Lisa Bero. 2018. «Industry Sponsorship and Research Outcome: Systematic Review with Meta-Analysis». *Intensive Care Medicine* 44 (10): 1603-12. <https://doi.org/10.1007/s00134-018-5293-7>.
- Ministerio de Salud de Chile. 2018. «Guía de práctica clínica: Problema de Salud AUGENº81. Cáncer de pulmón en personas de 15 años a más.» #CuidémonosEntreTodos. 2018. <https://diprece.minsal.cl/garantias-explicitas-en-salud-auge-o-ges/cancer-de-pulmon/recomendaciones/>.
- MINSA. 2018. «Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales Para el Sector Salud Nº 1361-2018/MINSA». Lima, Perú.
- Mizuno, Takaaki, Kazuto Takada, Toshinori Hasegawa, Tatsuya Yoshida, Kenta Murotani, Hironori Kobayashi, Tsutomu Sakurai, Yuuki Yamashita, Nana Akazawa, y Eiji Kojima. 2019. «Comparison between stereotactic radiosurgery and whole-brain radiotherapy for 10-20 brain metastases from non-small cell lung cancer». *Molecular and Clinical Oncology* 10 (5): 560-66. <https://doi.org/10.3892/mco.2019.1830>.
- Molinier, O., F. Goupil, D. Debieuvre, J.-B. Auliac, S. Jeandeau, S. Lacroix, F. Martin, y M. Grivaux. 2020. «Five-Year Survival and Prognostic Factors According to Histology in 6101 Non-Small-Cell Lung Cancer Patients». *Respiratory Medicine and Research* 77 (marzo): 46-54. <https://doi.org/10.1016/j.resmer.2019.10.001>.
- NCCN. 2021a. «Disclosure Policy». NCCN. 2021. <https://www.nccn.org/education-research/nccn-oncology-research-program/disclosure-policy>.
- NCCN. 2021b. «Non-Small Cell Lung Cancer. Version 6.2021 - September 30, 2021.» https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf.
- NICE. 2017. «Alectinib for Previously Treated Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer (Terminated Appraisal). Technology Appraisal [TA438]Published: 29 March 2017.» NICE. 2017. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta438/chapter/Background>.
- Novello, S., J. Mazières, I.-J. Oh, J. de Castro, M. R. Migliorino, Å Helland, R. Dziadziuszko, et al. 2018. «Alectinib versus Chemotherapy in Crizotinib-Pretreated Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: Results from the Phase III ALUR Study». *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology* 29 (6): 1409-16. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy121>.
- Ou, Sai-Hong Ignatius, Jin Seok Ahn, Luigi De Petris, Ramaswamy Govindan, James Chih-Hsin Yang, Brett Hughes, Hervé Lena, et al. 2016. «Alectinib in Crizotinib-Refractory ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer: A Phase II Global Study». *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 34 (7): 661-68. <https://doi.org/10.1200/jco.2015.63.9443>.

- Passaro, Antonio, Ilaria Attili, Stefania Morganti, Ester Del Signore, Letizia Gianoncelli, Gianluca Spitaleri, Valeria Stati, Chiara Catania, Giuseppe Curigliano, y Filippo de Marinis. 2020. «Clinical Features Affecting Survival in Metastatic NSCLC Treated with Immunotherapy: A Critical Review of Published Data». *Cancer Treatment Reviews* 89 (septiembre): 102085. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2020.102085>.
- Patel, Amol, Ullas Batra, Kuruswamy Thurai Prasad, Deepak Dabkara, Joydeep Ghosh, Manasi Sharma, Navneet Singh, et al. 2020. «Real World Experience of Treatment and Outcome in ALK-Rearranged Metastatic Nonsmall Cell Lung Cancer: A Multicenter Study from India». *Current Problems in Cancer* 44 (3): 100571. <https://doi.org/10.1016/j.currproblcancer.2020.100571>.
- Planchard, Popat, Kerr, Novello, Smit, Faivre-Finn, Mok, et al. 2020. «Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up». <https://www.esmo.org/guidelines/lung-and-chest-tumours/clinical-practice-living-guidelines-metastatic-non-small-cell-lung-cancer>.
- Rusthoven, Chad G., Masaaki Yamamoto, Denise Bernhardt, Derek E. Smith, Dexiang Gao, Toru Serizawa, Shoji Yomo, et al. 2020. «Evaluation of First-line Radiosurgery vs Whole-Brain Radiotherapy for Small Cell Lung Cancer Brain Metastases: The FIRE-SCLC Cohort Study». *JAMA Oncology* 6 (7): 1028-37. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.1271>.
- Shaw, Alice T., Leena Gandhi, Shirish Gadgil, Gregory J. Riely, Jeremy Cetnar, Howard West, D. Ross Camidge, et al. 2016. «Alectinib in ALK-Positive, Crizotinib-Resistant, Non-Small-Cell Lung Cancer: A Single-Group, Multicentre, Phase 2 Trial». *The Lancet. Oncology* 17 (2): 234-42. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00488-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00488-X).
- SMC. 2017. «Alectinib hydrochloride (Alecensa®) 150mg hard capsules (No: 1257/17).» https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1223/alectinib_hydrochloride_alecensa_no_n_sub_final_april_2017_for_website.pdf.
- 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>.
- Solomon, Benhamin, y Christine Lovly. 2021. «Anaplastic lymphoma kinase (ALK) fusion oncogene positive non-small cell lung cancer. From: UpToDate.» 7 de mayo de 2021. https://bibvirtual.upch.edu.pe:2050/contents/anaplastic-lymphoma-kinase-alk-fusion-oncogene-positive-non-small-cell-lung-cancer?search=cancer%20de%20pulmon%20de%20celulas%20no%20peque%C3%B1as&topicRef=16538&source=see_link#H725338938.
- 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>.
- Zhu, Haizhen, Lin Zhou, Yi Guo, Guangrong Yang, Qiang Dong, Zhijia Zhang, Mingjing Chen, y Qiao Yang. 2021. «Factors for Incidence Risk and Prognosis in Non-Small-Cell Lung Cancer Patients with Synchronous Brain Metastasis: A Population-Based Study». *Future Oncology (London, England)* 17 (19): 2461-73. <https://doi.org/10.2217/fon-2021-0103>.

IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO

ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

Tabla 1. Búsqueda en PubMed

Base de datos	PubMed Fecha de búsqueda: 1 de noviembre de 2021		Resultado
Estrategia	#1	(Carcinoma, Non-Small-Cell Lung[Mesh] OR Non-Small[tiab] OR Nonsmall[tiab] OR ALK-Positive[tiab] OR ECOG 0-2*[tiab] OR NSCLC[tiab]) AND (Alectinib[Supplementary Concept] OR Alectinib[tiab] OR Alecensa[tiab]) AND (Systematic Review[sb] OR Systematic Review[tiab] OR Meta-Analysis[pt] OR Meta-Analys*[tiab] OR "Cochrane Database Syst Rev"[ta] OR Metaanalysis[tiab] OR Metanalysis[tiab] OR (MEDLINE[tiab] AND Cochrane[tiab]) OR Guideline[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Guideline*[ti] OR Guide Line*[tiab] OR Consensus[tiab] OR Recommendation*[ti] OR Randomized Controlled Trial[pt] OR Random*[ti] OR Controlled Trial*[tiab] OR Control Trial*[tiab] OR Technology Assessment, Biomedical[Mesh] OR Technology Assessment[tiab] OR Technology Appraisal[tiab] OR HTA[tiab] OR Overview[ti] OR (Review[ti] AND Literature[ti]))	72

Tabla 2. Búsqueda en Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Library Fecha de búsqueda: 1 de noviembre de 2021		Resultado
Estrategia	#1	MeSH descriptor: [Carcinoma, Non-Small-Cell Lung] explode all trees	4595
	#2	Non-Small:ti,ab,kw	14233
	#3	Nonsmall:ti,ab,kw	9535
	#4	ALK-Positive:ti,ab,kw	231
	#5	ECOG NEAR/1 0:ti,ab,kw	1398
	#6	NSCLC:ti,ab,kw	10013
	#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	16153
	#8	Alectinib:ti,ab,kw	131
	#9	Alecensa:ti,ab,kw	6
	#10	#8 OR #9	131
	#11	#7 AND #10	122

Tabla 3. Búsqueda en LILACS

Base de datos	LILACS Fecha de búsqueda: 1 de noviembre de 2021		Resultado
Estrategia	#1	Alectinib OR Alecensa [Words]	1