



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 022-DETS-IETSI-2022**

**EFICACIA Y SEGURIDAD DE ALECTINIB EN EL TRATAMIENTO DE
PRIMERA LÍNEA DE PACIENTES CON CÁNCER DE PULMÓN DE
CÉLULAS NO PEQUEÑAS METASTÁSICO ALK-POSITIVO
(ACTUALIZACIÓN)**



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

Mayo, 2022



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. Paola Andrea Rivera Ramirez – equipo técnico evaluador, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
5. Matilde Noemí 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 al producto farmacéutico evaluado.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO




Seguro Social de Salud – EsSalud.



CITACIÓN

IETSI - EsSalud. Eficacia y seguridad de alectinib en el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico ALK-positivo (Actualización). Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 022-DETS-IETSI-2022. Lima, Perú. 2022.

LISTA DE SIGLAS Y ABREVIATURAS



ALK	Gen de la quinasa del linfoma anaplásico
ASCO	American Society of Clinical Oncology
CPCNP	Cáncer de pulmón de células no pequeñas
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú
EA	Eventos adversos
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
EMA	European Medicines Agency
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
ESMO	European Society for Medical Oncology
ETS	Evaluación de tecnología sanitaria
FDA	U.S. Food and Drug Administration
GPC	Guía de práctica clínica
HR	Hazard ratio
IC 95%	Intervalo de confianza del 95%
ICr 95%	Intervalo de credibilidad del 95%
IETSI	Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación
ITT	Intención a tratar
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
OR	Odds ratio
RS	Revisión sistemática
SG	Sobrevida global
SLP	Sobrevida libre de progresión
SNC	Sistema nervioso central
THD	Tiempo hasta el deterioro

CONTENIDO

I.	RESUMEN EJECUTIVO	5
II.	INTRODUCCIÓN.....	9
A.	ANTECEDENTES	9
B.	ASPECTOS GENERALES	12
C.	TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: ALECTINIB	13
III.	METODOLOGÍA	15
A.	ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	15
B.	TÉRMINOS DE BÚSQUEDA.....	15
C.	CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD.....	16
IV.	RESULTADOS.....	17
A.	SINOPSIS DE LA EVIDENCIA	18
B.	DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA	20
i.	Guías de práctica clínica	20
ii.	Revisiones sistemáticas con o sin meta-análisis.....	28
iii.	Ensayos clínicos controlados aleatorizados.....	31
V.	DISCUSIÓN	38
VI.	CONCLUSIONES.....	45
VII.	RECOMENDACIONES	47
VIII.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	48
IX.	MATERIAL SUPLEMENTARIO	51



I. RESUMEN EJECUTIVO

- El cáncer de pulmón es la primera causa de muerte por neoplasia maligna en el mundo. En el Perú, es la segunda causa de muerte entre todos los cánceres. El cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) representa cerca del 80 % al 85 % de todos los cánceres de pulmón. Los CPCNP ALK-positivo presentan una fusión anormal del gen de la quinasa del linfoma anaplásico (ALK) y el gen de la proteína similar a los microtúbulos de equinodermo 4 (EML4). Aproximadamente, el 5 % de los CPCNP son ALK-positivo.
- El tratamiento estándar de primera línea para el CPCNP metastásico ALK-positivo son los inhibidores de ALK, como crizotinib y alectinib. En EsSalud, no se cuenta con tratamientos específicos dirigidos al ALK por lo que los especialistas ofrecen quimioterapia basada en platino, que es el tratamiento estándar para los pacientes con cáncer de pulmón en general. Cabe mencionar que crizotinib y alectinib ya fueron evaluados en los dictámenes preliminares N° 019-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016 (IETSI-EsSalud 2016) y N° 009-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2019 (IETSI-EsSalud 2019), respectivamente. En ambos casos, no se aprobó su uso porque no se demostró que estos fueran mejores que la quimioterapia en términos de desenlaces de relevancia desde la perspectiva del paciente (i.e. sobrevida global y calidad de vida). Sin embargo, a la luz de la nueva evidencia publicada en los últimos años, el IETSI recibió cinco solicitudes de reconsideración de aprobación de uso de alectinib.
- El presente documento expone la actualización del Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 009-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2019 "Eficacia y seguridad del uso de alectinib en el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer metastásico de pulmón de células no pequeñas ALK-positivo" (IETSI-EsSalud 2019). La población objetivo fueron pacientes adultos con CPCNP metastásico, ALK-positivo, sin tratamiento sistémico previo para la enfermedad avanzada. La intervención de interés fue alectinib 600 mg dos veces al día (dosis autorizada). El comparador de interés fue la quimioterapia basada en platino. Los desenlaces considerados fueron la sobrevida libre de progresión (SLP), la tasa de respuesta objetiva del sistema nervioso central (SNC), la sobrevida global (SG), la calidad de vida, y los eventos adversos (EA).
- La búsqueda de evidencia (a partir de diciembre de 2018) permitió identificar siete publicaciones relevantes para fines de la presente actualización: tres guías de práctica clínica (GPC) realizadas por la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (NCCN 2022), la European Society for Medical Oncology (ESMO) (Planchard et al. 2020) y la American Society of Clinical Oncology (ASCO) (Hanna et al. 2021); una revisión sistemática (RS) con meta-análisis (Ma et al. 2021), dos publicaciones del ensayo clínico aleatorizado (ECA) ALEX: el análisis actualizado



de SG (Mok et al. 2020) y el análisis de calidad de vida (Pérol et al. 2019), y una publicación del ECA ALESIA (Zhou et al. 2019). No se identificaron estudios que comparan directamente alectinib con quimioterapia en la población objetivo del presente dictamen.



- En cuanto a las GPC, todas recomiendan el uso de alectinib en pacientes adultos con CPCNP metastásico, ALK-positivo, sin tratamiento previo para la enfermedad metastásica. Esta recomendación se basó en los resultados de los ECA de fase 3 ALEX, J-ALEX y ALESIA. Estos tres estudios tienen en común que evalúan la eficacia y seguridad de alectinib frente a crizotinib, sin embargo, se diferencian en que, el ECA ALEX es un estudio global; mientras que los ECA J-ALEX y ALESIA se llevaron a cabo en población asiática. Además, el ECA J-ALEX utilizó una dosis no aprobada de alectinib (300 mg dos veces al día), por lo que se excluyó de esta evaluación. En líneas generales, todas las guías midieron el beneficio de alectinib en términos de una prolongación de la SLP.



- La RS de Ma et al. evaluó la eficacia y seguridad de diferentes opciones terapéuticas sistémicas de primera línea para el CPCNP metastásico, ALK-positivo, y realizó una comparación indirecta entre alectinib y quimioterapia basada en platino. El análisis incluyó la evidencia de los ECA ALEX (estudio global; incluyendo los resultados actualizados de SG) y ALESIA (estudio en población asiática), que compararon alectinib versus crizotinib; y de los estudios PROFILE 1014 (estudio global) y PROFILE 1029 (estudio en población asiática), que compararon crizotinib versus la quimioterapia basada en platino. Los resultados mostraron un aumento estadísticamente significativo con alectinib versus quimioterapia en la SLP, y una ausencia de diferencias estadísticamente significativas en la SG y los EA de grado 3 a 5.



- La principal limitación de este MA radica en la realización de una comparación indirecta, lo que limita la validez de la evidencia aportada. Al respecto, debe mencionarse que las comparaciones indirectas pueden dar lugar a resultados erróneos debido a la combinación de datos de ECA con poblaciones con características basales diferentes (en ALEX y ALESIA hubo una mayor proporción de pacientes con metástasis de cerebro, comparado con PROFILE 1014 y PROFILE 1029) (heterogeneidad clínica) y/o duraciones de seguimiento diferentes (ALEX y PROFILE 1014 reportan resultados a largo plazo, mientras que ALESIA y PROFILE 1029 reportan resultados a corto plazo) (heterogeneidad metodológica). Adicionalmente, para la comparación de interés del presente dictamen, los autores informaron un alto riesgo de sesgo de realización, por falta de cegamiento (ALEX, ALESIA, PROFILE 1014 y PROFILE 1029), e incertidumbre en el riesgo de sesgo de selección, por falta de información sobre el ocultamiento de la secuencia de asignación (PROFILE 1014 y PROFILE 1029). Así, los resultados de este MA no constituyen evidencia sólida que permita atribuir

confiablemente los efectos observados al uso de alectinib en comparación con la quimioterapia.

- Los estudios ALEX (n=303) y ALESIA (n=187) son ECA de fase 3 y de etiqueta abierta que evaluaron la eficacia y seguridad de alectinib frente a crizotinib en pacientes adultos con CPCNP avanzado, ALK-positivo, sin tratamiento sistémico previo para la enfermedad avanzada. A diferencia del estudio ALESIA, que se realizó en población asiática y presentó resultados de eficacia y seguridad a corto plazo (seguimiento mínimo de 12 meses), el estudio ALEX fue un estudio global, que actualmente tiene resultados a largo plazo (seguimiento mínimo de 44 meses). Ambos ECA mostraron una reducción estadísticamente significativa con alectinib en la SLP (desenlace principal del estudio). Por otro lado, los datos disponibles de SG para ambos estudios aún son inmaduros (madurez de los datos: ALEX 37 % y ALESIA 11 %) y, por lo tanto, no son concluyentes. Con respecto a la seguridad, los datos a largo plazo de ALEX indican ausencia de diferencias entre alectinib versus crizotinib, mientras que los datos a corto plazo de ALESIA favorecen a alectinib. La calidad de vida, evaluada en el estudio ALEX, no difirió entre alectinib y crizotinib.
- Los principales factores que afectan la calidad de la evidencia de los ECA ALEX y ALESIA son los siguientes: 1) Limitaciones en el diseño y conducción del estudio (i.e., el diseño de etiqueta abierta y el patrocinio por la industria farmacéutica que produce alectinib), que aumentan el riesgo de sesgo a favor de alectinib. 2) Con respecto a la SLP, se cuestiona el beneficio clínico atribuido a este desenlace en ausencia de literatura científica que lo valide como un subrogado de desenlaces clínicos, como la SG o la calidad de vida. 3) Para el caso del análisis de SG, hubo incertidumbre en los resultados debido al bajo número de eventos de muertes registrados, lo que aumenta el riesgo de obtener asociaciones espurias o falsos positivos. 4) En cuanto al tipo de evidencia proporcionada, cabe señalar que el estudio ALEX proporciona evidencia indirecta para efectos de esta evaluación (por no evaluar el comparador de interés), lo que limita la validez de sus resultados. 5) De manera adicional, los resultados de ALESIA corresponden a una población netamente asiática, lo cual limita la extrapolación de los resultados a la población peruana.
- Con base en la evidencia disponible, los argumentos de decisión sobre el uso de alectinib en la institución fueron los siguientes: 1) Todas las GPC recomiendan el uso de alectinib en la población objetivo del dictamen con base en los resultados de SLP de los ECA ALEX y ALESIA, que compararon alectinib versus crizotinib, 2) Aunque no se identificaron ECA que compararan alectinib versus la quimioterapia basada en platino en la población objetivo del presente dictamen, sí se identificó una RS con meta-análisis en red que permitió una comparación indirecta entre ambos tratamientos, 3) Los resultados de un MA en red, sugieren





que alectinib, en comparación con la quimioterapia, mejora la SLP pero no los desenlaces de relevancia clínica desde la perspectiva del paciente, como la SG y los EA. 4) Con respecto a la SLP, desenlace principal de los estudios ALEX y ALESIA, no se ha demostrado que este sea un sustituto válido de la SG o la calidad de vida, limitando su utilidad en la evaluación del riesgo-beneficio. 5) La población objetivo de la presente evaluación tiene una alternativa de tratamiento en EsSalud (quimioterapia basada en platino) que cuenta con una amplia experiencia de uso en la institución. 6) En virtud del costo de oportunidad como legítimo principio de salud colectiva, la inversión de los recursos de EsSalud en el financiamiento de alectinib implicaría dejar de financiar otras tecnologías eficaces y seguras actualmente disponibles para los asegurados, lo que no puede justificarse técnicamente con la evidencia disponible.



- Por lo previamente expuesto, el IETSI no aprueba el uso de alectinib en pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico, ALK-positivo, sin tratamiento previo para la enfermedad avanzada.



II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente documento expone la actualización del Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 009-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2019 "Eficacia y seguridad del uso de alectinib en el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer metastásico de pulmón de células no pequeñas ALK-positivo" (IETSI-EsSalud 2019).

El Dictamen Preliminar N.º 009-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2019, publicado en febrero de 2019, concluyó que alectinib no demostró un beneficio clínico adicional, comparado con la quimioterapia, en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) metastásico, ALK-positivo, sin tratamiento sistémico previo, en términos de desenlaces clínicamente relevantes desde la perspectiva del paciente, como la sobrevida global (SG) o la calidad de vida. La principal evidencia para elaborar esta conclusión provino del ensayo clínico aleatorizado (ECA) de fase 3 ALEX. Este estudio proporcionó evidencia indirecta para fines de dicha evaluación porque el comparador utilizado no fue quimioterapia sino crizotinib, un inhibidor de ALK previamente evaluado por el IETSI (IETSI-EsSalud 2016), que tampoco ha demostrado con solidez prolongar la SG o mejorar la calidad de vida de los pacientes frente a quimioterapia.

Los resultados de ALEX, con fecha de corte de datos: 9 de febrero de 2017, y evaluados en el dictamen en mención, muestran que alectinib prolonga la sobrevida libre de progresión (SLP) en comparación con crizotinib, pero no ofrece ningún beneficio adicional en términos de SG o calidad de vida (Peters et al. 2017). Considerando que los datos de SG a la fecha de corte de los datos aún se encontraban inmaduros, se buscó evidencia adicional sobre la capacidad predictiva de la SLP en la SG en la población objetivo. Al respecto, no se encontró evidencia alguna que permitiera confirmar que un cambio en la SLP se traduzca en un cambio en la SG, por lo que no fue posible concluir que alectinib ofreciera un beneficio clínico con respecto a quimioterapia en la condición clínica evaluada. Así, las recomendaciones del Dictamen Preliminar N.º 009-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2019 incluyeron la re-evaluación de la eficacia y seguridad de alectinib cuando se contará con los resultados maduros de SG del ensayo ALEX u otros estudios pertinentes que ayudaran a responder a la pregunta PICO establecida en dicho dictamen.

Considerando que desde febrero de 2019 a la fecha se ha publicado evidencia adicional que podría ayudar a abordar la pregunta PICO establecida en el Dictamen Preliminar N.º 009-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2019, los médicos especialistas en Oncología, Manuel Humberto Leiva Gálvez, del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren de la Red Prestacional Sabogal, Rebeca Azucena Serra Jaramillo del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen de la Red Prestacional Almenara, Juan Carlos Vargas Mina del Hospital II Cajamarca de la Red Asistencial Cajamarca, Luis Miguel Longa Monsalve del

Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo de la Red Asistencial Lambayeque, y Luis Alfredo Puma Villanueva del Hospital Nacional Carlos Alberto Segúin Escobedo de la Red Asistencial Arequipa, siguiendo la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016, enviaron al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI la solicitud de reconsideración de aprobación de uso de alectinib, según las siguientes preguntas PICO (acrónimo de P=población, I=intervención, C=comparador y O=outcome o desenlace):

Tabla 1. Pregunta PICO de la Red Prestacional Sabogal

P	Población: cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas ALK-positivo, sin tratamiento sistémico previo
I	Alectinib 600mg cada día
C	Quimioterapia estándar a base de platino
O	Mejora en la sobrevida global Mejoría en el tiempo libre de progresión Mejoría en la calidad de vida en comparación con la quimioterapia Menor tasa de eventos adversos

Tabla 2. Pregunta PICO de la Red Prestacional Almenara

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

Tabla 3. Pregunta PICO de la Red Asistencial Cajamarca

P	Paciente adulto con cáncer de pulmón metastásico de histología no escamosa con ALK (+)
I	Alectinib 600 mg BID cada día continuo
C	Quimioterapia en base a platino
O	Sobrevida global Sobrevida libre de progresión Calidad de vida

Tabla 4. Pregunta PICO de la Red Asistencial Lambayeque

P	Paciente adulto con cáncer pulmonar de células no pequeñas, ALK (+), estadio IV en tratamiento con alectinib
I	Alectinib
C	Terapia de soporte / quimioterapia
O	Menor probabilidad de metástasis a nivel de sistema nervioso central Mayor sobrevida libre de progresión Mejoría en sobrevida global Mejoría en calidad de vida



Tabla 5. Pregunta PICO de la Red Asistencial Arequipa

P	Paciente adulto con diagnóstico de cáncer pulmonar de células no pequeñas, ALK (+), estadio IV, sin metástasis a nivel de sistema nervioso central, ECOG 0-1
I	Alectinib
C	Quimioterapia basada en platino
O	Prevención de la metástasis a nivel de sistema nervioso central Sobrevida global Calidad de vida Eventos adversos




Así, la pregunta PICO establecida en el Dictamen Preliminar N° 009-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2019 es la siguiente:

Tabla 6. Pregunta PICO validada con especialista

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




B. ASPECTOS GENERALES




El cáncer de pulmón es la primera causa de muerte por neoplasia maligna en el mundo. En el 2019, se reportaron alrededor de 2.3 millones de casos nuevos y cerca de 2.0 millones de muertes a nivel mundial (Institute for Health Metrics and Evaluation 2022). En el Perú, el cáncer de pulmón es la octava causa de muerte entre todas las enfermedades y la segunda causa de muerte entre todos los cánceres. En el 2019, alrededor de 3,344 personas fueron diagnosticadas con cáncer de pulmón en el Perú (tasa de incidencia: 9.84 casos nuevos por cada 100,000 personas) y alrededor de 3,472 personas murieron por cáncer de pulmón (tasa de mortalidad: 10.21 muertes por cada 100,000 personas) (Institute for Health Metrics and Evaluation 2022).


El CPCNP representa entre 80 % y 85 % de todos los cánceres de pulmón. Los principales subtipos de CPCNP son el adenocarcinoma, el carcinoma de células escamosas y el carcinoma de células grandes. Estos subtipos, que parten de diferentes tipos de células pulmonares se agrupan debido a que su tratamiento y pronóstico suelen ser similares (American Cancer Society 2022).



Históricamente, el tratamiento de primera línea para la población general de pacientes con CPCNP metastásico ha sido la terapia sistémica con quimioterapia. Al respecto, una revisión sistemática (RS) de ECA mostró que la quimioterapia más la mejor terapia de soporte redujo el riesgo de muerte en un 27 %, en comparación con mejor terapia de soporte sola (Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group 2000). Además, la evidencia de múltiples ensayos clínicos sugiere que esta podría controlar los síntomas relacionados con el tumor sin afectar negativamente la calidad de vida de los pacientes (Spiro et al. 2004; Clegg et al. 2002).



La caracterización de ciertos tipos de cánceres de pulmón, a través de estudios a nivel molecular, ha permitido encontrar blancos terapéuticos para tratamiento dirigido. En particular, el cáncer de pulmón ALK-positivo es un tipo de CPCNP en el que las células cancerosas tienen una mutación en el ALK (B. Solomon and Lovly 2022). La mutación es un reordenamiento genético: una fusión anormal del ALK y el gen de la proteína similar a los microtúbulos de equinodermo 4 (EML4), el cual está presente en aproximadamente el 5 % de las personas con CPCNP (B. Solomon and Lovly 2022). De acuerdo a las guías de práctica clínica (GPC) internacionales más recientes, el tratamiento estándar de primera línea para el CPCNP metastásico ALK-positivo son los inhibidores de ALK, como crizotinib, alectinib, ceritinib, brigatinib y lorlatinib. Otras opciones de tratamiento utilizadas en la práctica clínica para esta población incluyen la quimioterapia basada en platino. Se estima que la tasa de SG a los 4 años en estos pacientes varía entre el 41 % y el 64 % con el uso de crizotinib o quimioterapia, sin diferencias estadísticamente significativas entre uno u otro (B. J. Solomon et al. 2018).



En EsSalud, el tratamiento de primera línea de pacientes con CPCNP metastásico ALK-positivo es la quimioterapia basada en platino. Cabe mencionar que crizotinib y alectinib han sido previamente evaluados por el IETSI para la población objetivo mediante los dictámenes preliminares N° 019-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016 (IETSI-EsSalud 2016) y N° 009-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2019 (IETSI-EsSalud 2019), respectivamente, en los cuales no se aprobó su uso por fuera del petitorio porque no se demostró con solidez que estos medicamentos fueran mejores que quimioterapia en términos de desenlaces de relevancia desde la perspectiva del paciente (i.e. SG y calidad de vida). Sin embargo, a la luz de la nueva evidencia publicada, el IETSI recibió cinco solicitudes de reconsideración de aprobación de uso de alectinib.


Así, el objetivo de la presente actualización de dictamen preliminar fue evaluar la nueva evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de alectinib en el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico ALK- positivo.



C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: ALECTINIB

Alectinib es un inhibidor de tirosina quinasa selectivo de ALK y RET (oncogen reorganizado durante la transfección) de segunda generación. El mecanismo de acción de alectinib se basa en la inhibición selectiva del crecimiento tumoral y la inducción de la apoptosis de las células tumorales que expresan receptores ALK, interrumpiendo la proliferación y supervivencia de las mismas (FDA 2021; EMA 2021).

Alectinib ha sido autorizado por la U.S. Food and Drug Administration (FDA), la European Medicines Agency (EMA), y la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú (DIGEMID) para el tratamiento de pacientes con CPCNP metastásico positivo para la ALK según lo detectado por una prueba aprobada por la Autoridad Local. De manera adicional, alectinib ha sido autorizado por la EMA para el tratamiento de pacientes adultos con CPCNP avanzado positivo para ALK que han sido previamente tratados con crizotinib.



El nombre comercial de alectinib es Alecensa® (cápsula dura con 150 mg de alectinib). Alectinib es producido por el Grupo Roche. La dosis recomendada de alectinib es 600 mg por vía oral dos veces al día hasta la progresión de la enfermedad o la toxicidad inaceptable. Las reacciones adversas más comunes (incidencia ≥ 20 %) son fatiga, estreñimiento, edema, mialgia y anemia. En Perú, alectinib 150 mg (cápsula dura) tiene registro sanitario vigente (EE05533), con titular ROCHE FARMA (PERU) S.A. (DIGEMID - MINSa 2021).

En la Tabla 7 se muestran los costos estimados del tratamiento con alectinib (intervención) y con quimioterapia basada en platino (comparador) por paciente,

tomando como referencia un área de 1.7 m² y contemplando solo el costo del medicamento. Para el análisis se consideraron las dosis recomendadas en las etiquetas aprobadas por la FDA, EMA y DIGEMID.

Tabla 7. Costos del tratamiento con alectinib y quimioterapia basada en platino por paciente

Tratamiento	Precio/ unidad S/ ^a	Dosis recomendada	Costo por 21 días (equivalente a 1 ciclo de quimioterapia) S/	Costo por 126 días (equivalente a 6 ciclos de quimioterapia) S/	Costo por 365 días (anual) S/
Alectinib 150 mg (Alecensa)	78.00	600 mg dos veces al día (8 cápsulas/día)	13,104.00	78,624.00	227,760.00
Quimioterapia basada en platino (pemetrexed 500 mg / cisplatino 50 mg)	Pemetrexed 500 mg: 168.00 – 400.00 Cisplatino 50 mg: 20.00 – 58.00	Pemetrexed, 500 mg por m ² de superficie corporal, más cisplatino, 75 mg por m ² cada 3 semanas hasta por seis ciclos	396.00 – 974.00 ^b	2,376.00 – 5,844.00 ^b	-

Fuente: ^a Sistema Informático SAP - EsSalud, 2021 (Sistema SAP - EsSalud 2020).

^b Para el cálculo de los costos de la quimioterapia por paciente se consideró la administración de dos unidades de pemetrexed 500 mg y tres unidades de cisplatino 50 mg, lo que implica excedentes de medicamentos.



III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda sistemática de literatura con el objetivo de actualizar el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 009-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2019 “Eficacia y seguridad del uso de alectinib en el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer metastásico de pulmón de células no pequeñas ALK-positivo”. Se utilizaron las bases de datos PubMed, Cochrane Library y LILACS. Las búsquedas se limitaron a estudios publicados a partir de diciembre de 2018, considerando que la evidencia previa se incluyó y evaluó en el dictamen en mención.


Asimismo, se realizó una búsqueda dentro de bases de datos pertenecientes a grupos que realizan evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) y GPC, incluyendo el Scottish Medicines Consortium (SMC), el National Institute for Health and Care Excellence (NICE), la Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), la Haute Autorité de Santé (HAS), el Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG), el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud de Colombia (IETS), la Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC), entre otros; además de la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA) y páginas web de sociedades especializadas en el manejo del cáncer como National Comprehensive Cancer Network (NCCN), European Society for Medical Oncology (ESMO) y American Society of Clinical Oncology (ASCO). Se hizo una búsqueda adicional en la página web del registro de ensayos clínicos administrado por la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos (<https://clinicaltrials.gov/>) e International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP) (<https://apps.who.int/trialsearch/>), para poder identificar ensayos clínicos en curso o cuyos resultados no hayan sido publicados para, de este modo, disminuir el riesgo de sesgo de publicación.

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA


Se utilizaron estrategias de búsqueda que incluyeron términos relacionados a la población e intervención de la pregunta PICO. Se emplearon términos MeSH¹ y descriptores en lenguaje libre, junto con operadores booleanos, acordes a cada una de las bases de datos elegidas para la búsqueda. Las estrategias de búsqueda para identificar la evidencia de ensayos clínicos aleatorizados se encuentran en las Tabla 1, 2 y 3 del Material Suplementario.

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

C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD



Inicialmente, la búsqueda de literatura se limitó a GPC, ETS, RS con meta-análisis de ECA basado en comparaciones directas y ECA que abordaran la pregunta PICO del presente dictamen. Sin embargo, dada la ausencia de ECA que compararan directamente alectinib versus quimioterapia en la población objetivo del presente dictamen, la búsqueda se amplió para incluir RS con meta-análisis en red que compararan indirectamente alectinib versus quimioterapia. Además, siguiendo las recomendaciones del dictamen N° 009-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2019, se incluyeron los resultados actualizados de SG del ECA ALEX. Se incluyeron las publicaciones en inglés y español. Se excluyeron los ensayos clínicos no aleatorizados, los estudios observacionales, las series de casos, los reportes de casos, las cartas al editor, los comentarios, las editoriales y los resúmenes de congresos.



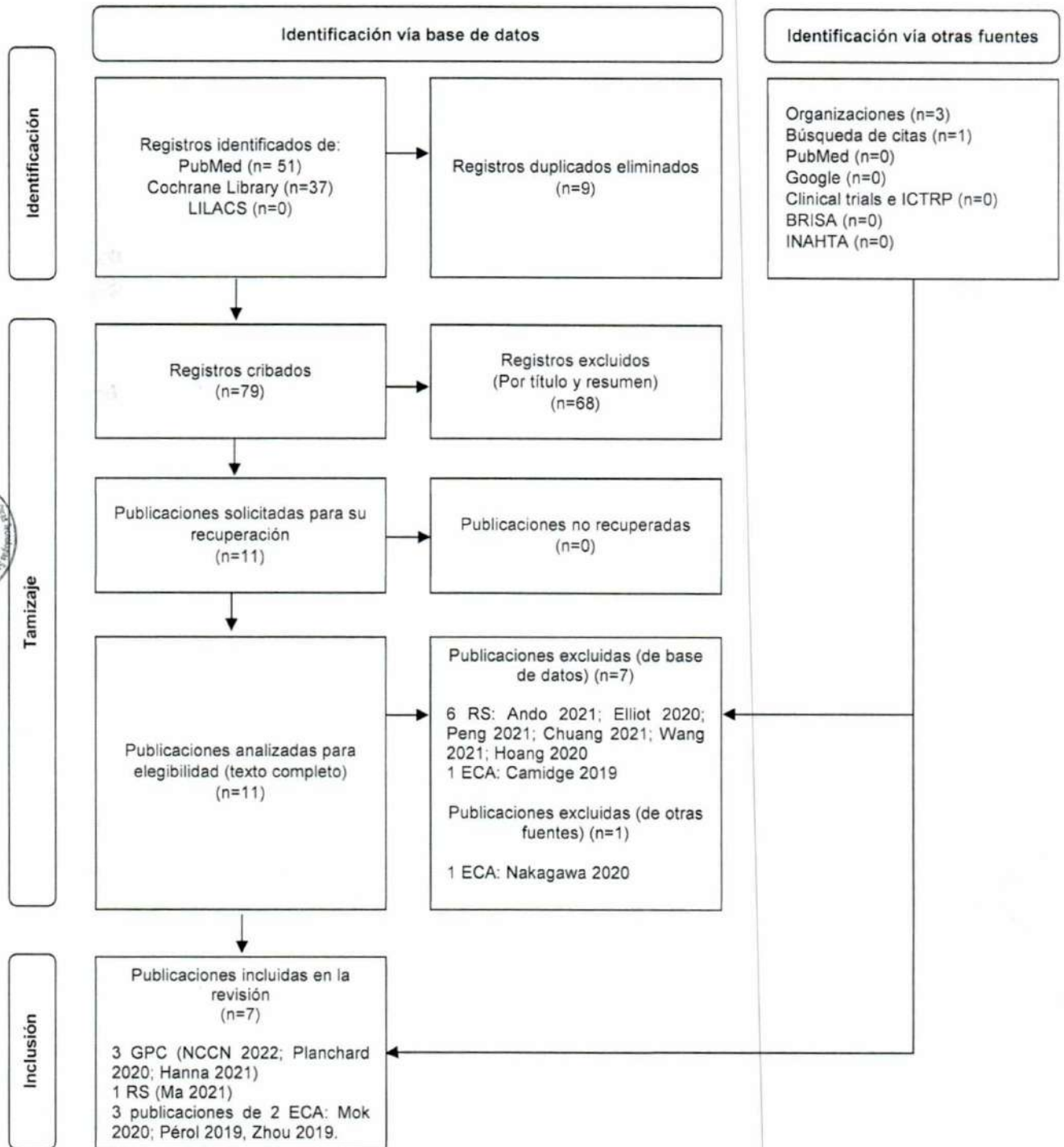
En cuanto a las GPC, se priorizaron aquellas que elaboraron recomendaciones basadas en la evidencia; utilizando además sistemas de gradación para el nivel de evidencia y el grado de las recomendaciones brindadas.

La selección de los estudios fue llevada a cabo en dos fases. La primera fase fue realizada por dos evaluadores de manera independiente y consistió en la revisión de los títulos y los resúmenes a través del aplicativo web Rayyan (<https://rayyan.qcri.org>), que permitió preseleccionar los estudios a incluir y/o los que requerían más información para decidir. La segunda fase fue realizada por un evaluador y consistió en la revisión de los criterios de elegibilidad empleando el texto completo de los estudios que fueron preseleccionados (Figura 1).



IV. RESULTADOS

Figura 1. Flujograma de selección de bibliografía



Abreviaturas: GPC, guía de práctica clínica; RS, revisión sistemática; ECA, ensayo clínico aleatorizado. LILACS, Latin American & Caribbean Health Sciences Literature; BRISA, Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas; INAHTA, International Network of Agencies for Health Technology Assessment; ICTRP, International Clinical Trial Registry Platform; NCCN, National Comprehensive Cancer Network. Flujograma adaptado de Page MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021; 372: n71 (Page et al. 2021).

A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

A continuación, se describe la evidencia disponible según el orden jerárquico del nivel de evidencia o pirámide de Haynes 6S², siguiendo lo indicado en los criterios de elegibilidad.

Guías de práctica clínica

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia:

- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Guidelines: Non-Small Cell Lung Cancer. Version 1.2022 - December 7, 2021 (NCCN 2022).
- Planchard et al., 2020. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up - Updated version published 15 September 2020 (Planchard et al. 2020).
- Hanna et al., 2021. Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer With Driver Alterations: ASCO and OH (CCO) Joint Guideline Update (Hanna et al. 2021).

Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias

No se encontraron ETS nuevas que abordaran el uso de alectinib en la población objetivo.

Revisiones sistemáticas

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia:

- Ma et al., 2021. Comparative efficacy and safety of first-line treatments for advanced non-small cell lung cancer with ALK-rearranged: a meta-analysis of clinical trials (Ma et al. 2021).

Publicaciones No incluidas en la evaluación de la evidencia:

La siguiente RS se excluyó porque no incluyó los datos actualizados de SG del estudio ALEX en el análisis (Mok et al. 2020), lo cuales aún no se encontraban publicados:

- Elliot et al., 2020. ALK inhibitors for non-small cell lung cancer: A systematic review and network meta-analysis (Elliott et al. 2020).

² El modelo de Haynes 6S contiene 6 niveles de información: 1) **S**istemas, 2) **S**umarios como guías de práctica clínica, 3) **S**inopsis de síntesis como evaluaciones de tecnologías sanitarias, 4) **S**íntesis como revisiones sistemáticas y metaanálisis, 5) **S**inopsis de estudios, y 6) **E**studios individuales (*Studies* por sus siglas en inglés).

Las siguientes RS se excluyeron porque no evaluaron el uso de alectinib en la dosis autorizada (600 mg dos veces al día):

- Ando et al., 2021. Comparative Efficacy and Safety of Lorlatinib and Alectinib for ALK-Rearrangement Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer in Asian and Non-Asian Patients: A Systematic Review and Network Meta-Analysis (Ando et al. 2021).
- Peng et al., 2021. Efficacy and Safety of First-Line Treatment Strategies for Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: A Bayesian Network Meta-Analysis (Peng et al. 2021).

Las siguientes RS se excluyeron porque no realizaron una comparación entre alectinib y la quimioterapia:

- Chuang et al., 2021. Systematic Review and Network Meta-Analysis of Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Inhibitors for Treatment-Naïve ALK-Positive Lung Cancer (Chuang et al. 2021).
- Wang et al., 2021. Comparison of lorlatinib, alectinib and brigatinib in ALK inhibitor-naïve/untreated ALK-positive advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and network meta-analysis (Wang et al. 2021).

La siguiente RS se excluyó porque no evaluó a la población objetivo del dictamen (pacientes sin tratamiento sistémico previo para la enfermedad metastásica):

- Hoang et al., 2020. Comparative Efficacy of Targeted Therapies in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer: A Network Meta-Analysis of Clinical Trials (Hoang et al. 2020)

Ensayos clínicos aleatorizados

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia:

- Mok et al., 2020. Updated overall survival and final progression-free survival data for patients with treatment-naïve advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer in the ALEX study (Mok et al. 2020).
- Pérol et al., 2020. Patient-reported outcomes from the randomized phase III ALEX study of alectinib versus crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer (Pérol et al. 2019).



- Zhou et al., 2019. Alectinib versus crizotinib in untreated Asian patients with anaplastic lymphoma kinase-positive non-small-cell lung cancer (ALESIA): a randomised phase 3 study (Zhou et al. 2019).

Publicaciones No incluidas en la evaluación de la evidencia:

La siguiente publicación se excluyó porque a la fecha hay datos más actualizados de SG y seguridad del ensayo ALEX:

- Camidge et al., 2019. Updated Efficacy and Safety Data and Impact of the EML4-ALK Fusion Variant on the Efficacy of Alectinib in Untreated ALK-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer in the Global Phase III ALEX Study (Camidge et al. 2019).

La siguiente publicación se excluyó por no evaluar el uso de alectinib en la dosis autorizada (600 mg dos veces al día):

- Nakagawa et al., 2020. Final progression-free survival results from the J-ALEX study of alectinib versus crizotinib in ALK-positive non-small-cell lung cancer (Nakagawa et al. 2020).

Ensayos clínicos en curso o no publicados registrados

No se encontraron ensayos clínicos en curso o no publicados que respondieran a la pregunta PICO de interés.

B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. Guías de práctica clínica

National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Guidelines: Non-Small Cell Lung Cancer. Version 1.2022 - December 7, 2021 (NCCN 2022)

Esta es una guía americana de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento del CPCNP elaborado por la NCCN. Esta organización basa sus recomendaciones en un sistema de gradación, clasificándolas en 4 categorías (1, 2A, 2B y 3) según la calidad de la evidencia científica y el consenso del panel de miembros elaboradores de la guía (Tabla 8). De manera adicional, las recomendaciones se clasifican según categorías de preferencia institucionales y del panel (Tabla 9). La metodología incluyó una búsqueda sistemática de la evidencia utilizando la base de datos PubMed.

Tabla 8. Categorías de evidencia y consenso de la NCCN

Categoría 1	Basado en evidencia de alto nivel, existe un consenso uniforme de la NCCN de que la intervención es apropiada.
Categoría 2A	Basado en evidencia de nivel inferior, existe un consenso uniforme de la NCCN de que la intervención es apropiada.
Categoría 2B	Basado en evidencia de nivel inferior, existe un consenso de la NCCN de que la intervención es apropiada.
Categoría 3	Basado en cualquier nivel de evidencia, existe un gran desacuerdo en la NCCN de que la intervención es apropiada.

Tabla 9. Categorías de preferencia de la NCCN

Intervención preferida	Intervenciones que se basan en una eficacia, seguridad y evidencia superiores; y, cuando sea apropiado, asequibilidad.
Otra intervención recomendada	Otras intervenciones que pueden ser algo menos eficaces, más tóxicas o basadas en datos menos maduros; o significativamente menos asequible para resultados similares.
Útil en ciertas circunstancias	Otras intervenciones que pueden usarse para poblaciones de pacientes seleccionadas (definidas con recomendación).


A continuación, se describen las recomendaciones y la evidencia de relevancia para la presente evaluación:

Recomendación de la NCCN:

- La NCCN recomienda el uso de alectinib (entre otros inhibidores de ALK que no son objeto del presente dictamen) como tratamiento de primera línea en pacientes con CPCNP metastásico ALK-positivo si el reordenamiento de ALK es descubierto antes de recibir la primera línea de terapia sistémica para la enfermedad avanzada (categoría 1, intervención preferida).
- No se elaboran recomendaciones sobre el uso de quimioterapia en la población específica de pacientes ALK-positivo.


Evidencia que respalda la recomendación:

La recomendación de uso de alectinib en la población objetivo se basa en los resultados del análisis primario de ALEX (único análisis pre-especificado) (Peters et al. 2017) y J-ALEX (segundo análisis interino pre-especificado) (Hida et al. 2017). Ambos son ECA de fase 3 etiqueta abierta, que compararon la eficacia y seguridad de alectinib versus crizotinib en pacientes con CPCNP avanzado ALK-positivo. Estos ensayos difieren en el hecho de que ALEX es un estudio global mientras que J-ALEX solo incluyó población japonesa. Además, en J-ALEX se utilizó una dosis de alectinib de 300 mg dos veces al día, que no es la dosis actualmente autorizada para la condición clínica de interés (600




mg dos veces al día). De manera adicional, J-ALEX incluyó pacientes previamente tratados con terapia sistémica para la enfermedad metastásica (36 % de los pacientes se encontraban en un contexto de segunda línea de tratamiento), mientras que ALEX solo se limitó a pacientes nunca antes tratados con terapia sistémica para la enfermedad avanzada (100 % de los pacientes se encontraban en un contexto de primera línea). Esta evidencia se evaluó al detalle en el Dictamen Preliminar N.º 009-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2019 (IETSI-EsSalud 2019). De acuerdo a lo descrito por los autores, esta evidencia mostró un beneficio con alectinib en términos de una prolongación en la SLP. Asimismo, los eventos adversos (EA) de grado 3 a 5 ocurrieron en menor medida con alectinib que con crizotinib. Además, en ALEX hubo una menor tasa de progresión en el SNC en los pacientes tratados con alectinib. Finalmente, tanto para ALEX como para J-ALEX, no se describen los resultados de la SG ni de la calidad de vida.

Análisis crítico



Los autores de esta guía catalogan la recomendación de alectinib en la población objetivo del presente dictamen con la categoría más alta de recomendación y como intervención preferida basada en una eficacia, seguridad y nivel de evidencia superior con respecto a crizotinib. La evidencia que respalda esta recomendación procede de dos ECA de fase 3 y etiqueta abierta, ALEX y J-ALEX que, según los autores, muestran un beneficio clínico con alectinib en términos de SLP y seguridad. No obstante, no se realiza un análisis crítico de la evidencia que permita identificar los potenciales sesgos que amenazan la validez interna de los resultados. Además, no se sustenta por qué la SLP es considerada una medida de beneficio directo en ausencia de evidencia científica que demuestre su capacidad predictiva con respecto a desenlaces finales clínicamente relevantes desde la perspectiva del paciente como la SG o la calidad de vida.



En cuanto a la comparación de interés (alectinib versus quimioterapia), no se cita evidencia ni se presentan argumentos que permitan dilucidar si alectinib es más eficaz o seguro que la quimioterapia en la población objetivo. En tal sentido, la evidencia descrita en esta guía (ALEX y J-ALEX) representa evidencia indirecta para los fines del presente dictamen. En cuanto a la ausencia de recomendaciones sobre el uso de quimioterapia en la población objetivo, cabe mencionar que esta guía está centrada únicamente en la terapia dirigida con inhibidores de ALK para el CPNM metastásico ALK positivo, considerado estándar de tratamiento actual para dichos pacientes, por lo que no se consideran otros tratamientos sistémicos como la quimioterapia.

Finalmente, con respecto a los conflictos de intereses, 3 de 49 miembros del panel de elaboración de la GPC declararon tener conflicto de interés con Roche, la compañía farmacéutica que produce alectinib, lo que aumenta el riesgo de sesgo con respecto a las recomendaciones elaboradas a favor de alectinib (Lundh et al. 2017).

Planchard et al., 2020. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up - Updated version published 15 September 2020 (Planchard et al. 2020)

Esta es una GPC europea para el diagnóstico y tratamiento del CPCNP metastásico elaborado por la ESMO. La guía utilizó un instrumento de gradación para la calidad de la evidencia (Tabla 10) y la fuerza de las recomendaciones (Tabla 11).

Tabla 10. Niveles de evidencia

I	Evidencia de al menos un ECA grande de buena calidad metodológica (bajo potencial de sesgo) o metaanálisis de ECA bien realizados sin heterogeneidad.
II	ECA pequeños o grandes con sospecha de sesgo (calidad metodológica inferior) o metaanálisis de dichos ensayos o de ensayos con heterogeneidad demostrada.
III	Estudios de cohorte prospectivos.
IV	Estudios de cohortes retrospectivos o estudios de casos y controles.
V	Estudios sin grupo control, reportes de casos, opiniones de expertos.

Tabla 11. Grados de recomendación

A	Fuerte evidencia de eficacia con un beneficio clínico sustancial, muy recomendable.
B	Evidencia fuerte o moderada de eficacia pero con un beneficio clínico limitado, generalmente recomendado.
C	La evidencia insuficiente de eficacia o beneficio no compensa el riesgo o las desventajas (eventos adversos, costos, etc.), opcional.
D	Evidencia moderada contra la eficacia o el resultado adverso, generalmente no se recomienda.
E	Fuerte evidencia contra la eficacia o para el resultado adverso, nunca recomendado.

A continuación, se describen las recomendaciones y la evidencia de relevancia para la presente evaluación:

Recomendación de la ESMO:

- La ESMO recomienda el uso de inhibidores de ALK como tratamiento de primera línea en pacientes con CPCNP metastásico ALK-positivo, incluido alectinib [I, A]. Se menciona que alectinib se asocia con una SLP más prolongada y una menor toxicidad que crizotinib, y muestra actividad contra la enfermedad del sistema nervioso central (SNC) en pacientes que no han sido tratados previamente con terapia sistémica para la enfermedad avanzada [I, A].

- No se elaboran recomendaciones sobre el uso de la quimioterapia en la población objetivo.

Evidencia que respalda la recomendación:

La recomendación de uso de alectinib en la población objetivo del presente dictamen se basa en los resultados de tres ECA de fase 3 que compararon el uso de alectinib versus crizotinib en pacientes con CPCNP avanzado ALK-positivo: ALEX (único análisis pre-especificado; fecha de corte de datos: 9 de febrero de 2017) (Peters et al. 2017), J-ALEX (segundo análisis interino pre-especificado) (Hida et al. 2017) y ALESIA (único análisis pre-especificado) (Zhou et al. 2019). Cabe señalar que, a diferencia de ALEX (estudio global), J-ALEX y ALESIA incluyeron solo población asiática. Sobre los resultados, se describe que, en los tres estudios, alectinib mostró superioridad en términos de SLP en comparación con crizotinib. Además, alectinib se asoció con una menor tasa de EA de grado 3 a 5 en comparación con crizotinib. La evidencia de ALEX y J-ALEX descrita previamente se evaluó en detalle en el Dictamen Preliminar N° 009-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2019. La evidencia del estudio ALESIA se evalúa en detalle en la sección de ECA.

De manera adicional, se describen dos publicaciones de ALEX con datos más actualizados. La primera publicación (Camidge et al. 2019) es un análisis exploratorio de ALEX que además presenta resultados de SLP con un seguimiento adicional de 10 meses con respecto a la fecha de corte de datos previa. Los resultados mostraron una prolongación estadísticamente significativa de la SLP con alectinib, en comparación con crizotinib (hazard ratio [HR] = 0.43, intervalo de confianza del 95 % [IC 95 %]: 0.32-0.58). Además, la mediana de los tiempos de SLP fue de 34.8 meses con alectinib y de 10.9 meses con crizotinib. La segunda publicación (Mok et al. 2020) es un análisis de datos más actualizados de SG (no pre-especificado en el protocolo) en donde se describe una mayor tasa de SG a los 5 años con alectinib, en comparación con crizotinib (62.5 % versus 45.5 %, HR = 0.67, IC 95 %: 0.46-0.98). Al respecto, se menciona que los datos siguen siendo inmaduros, con un 37 % de eventos registrados (es decir, 113 muertes de un total de 303 participantes aleatorizados; el análisis final se planificó con un 50 % de eventos registrados).

Análisis crítico

Esta GPC recomienda el uso de alectinib basado en tres ECA de fase 3 y etiqueta abierta, ALEX, J-ALEX y ALESIA, todos los cuales compararon la eficacia y seguridad de alectinib versus crizotinib como tratamiento de primera línea para el CPCNP metastásico ALK-positivo. Esta evidencia es catalogada con el nivel más alto, que corresponde a un ECA de alta calidad metodológica. Sin embargo, los autores de la guía no realizan un análisis crítico explícito de la evidencia citada. De hecho, los tres ECA al tener un diseño de etiqueta abierta tienen un alto riesgo de sesgo en los resultados, especialmente con respecto a desenlaces blandos que dependen de la interpretación de los investigadores, como la SLP (debido al componente de progresión radiográfica),

la calidad de vida y la seguridad (Wood et al. 2008). No obstante, los autores optan por catalogar la evidencia con un alto nivel metodológico.



Con respecto a la evaluación del beneficio de alectinib, la recomendación de uso se sustenta en el efecto superior de alectinib sobre crizotinib en la SLP, un desenlace que no es una medida directa de beneficio clínico y que, además, no ha probado predecir beneficio alguno en términos de desenlaces clínicos relevantes desde la perspectiva del paciente, como la SG o la calidad de vida. Si bien los autores citan los resultados más recientes de SG del estudio ALEX, en donde se observa un efecto modesto con alectinib sobre la SG, cabe resaltar que estos resultados corresponden a un análisis prematuro con datos de muertes de aproximadamente el 37 % de los pacientes aleatorizados. Al respecto, es importante mencionar que, según protocolo, los datos maduros de SG se obtendrán cuando se logre el 50 % de las muertes en la población del estudio. La principal limitación de evaluar resultados prematuros de SG radica en el riesgo de sobreestimación del efecto, según lo descrito en la literatura (Bassler et al. 2010). A pesar de lo mencionado, los autores manifiestan que alectinib brinda un beneficio clínico sustancial y que, por lo tanto, es una intervención muy recomendable.

En cuanto a la comparación de interés del presente dictamen, no se citan estudios que evalúen la eficacia y seguridad de alectinib versus quimioterapia, por lo que la evidencia descrita en esta guía corresponde a evidencia indirecta para los fines de esta evaluación. Sobre la ausencia de recomendaciones sobre el uso de quimioterapia en la población objeto del presente dictamen, cabe enfatizar que esta guía está centrada únicamente en la terapia dirigida con inhibidores de ALK para el CPNM metastásico ALK positivo, considerado estándar de tratamiento actual para dichos pacientes, por lo que no se consideran otros tratamientos sistémicos como la quimioterapia. Con respecto a los conflictos de interés, 7 de 11 miembros del panel de elaboración de la GPC declararon tener conflicto de interés con Roche, la compañía farmacéutica que produce alectinib, lo que aumenta el riesgo de recomendaciones sesgadas a favor de alectinib (Lundh et al. 2017).

Hanna et al., 2021. Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer With Driver Alterations: ASCO and OH (CCO) Joint Guideline Update (Hanna et al. 2021)

Se trata de una GPC americana cuyo objetivo fue desarrollar recomendaciones sobre la terapia para el CPCNP metastásico con alteraciones de genes conductores. Como parte de la metodología se realizó una revisión sistemática de la literatura, priorizándose la evidencia de RS y ECA. La base de datos utilizada para la búsqueda de literatura fue PubMed. La guía utilizó un instrumento de gradación para sus recomendaciones, en donde la calidad de la evidencia fue medida como alta, intermedia, baja e insuficiente (Tabla 12) y la fuerza de las recomendaciones como fuerte, moderada y débil (Tabla 13).



Tabla 12. Niveles de evidencia

Alta	Alta confianza en que la evidencia disponible refleja la verdadera magnitud y dirección del efecto neto (p. ej., balance de beneficios versus daños) y es muy poco probable que la investigación adicional cambie la magnitud o la dirección de este efecto neto.
Intermedia	Confianza intermedia en que la evidencia disponible refleja la verdadera magnitud y dirección del efecto neto. Es poco probable que más investigaciones alteren la dirección del efecto neto; sin embargo, podría alterar la magnitud del efecto neto.
Baja	Baja confianza en que la evidencia disponible refleja la verdadera magnitud y dirección del efecto neto. La investigación adicional puede cambiar la magnitud y/o la dirección de este efecto neto.
Insuficiente	La evidencia es insuficiente para discernir la verdadera magnitud y dirección del efecto neto. La investigación adicional puede informar mejor el tema. Puede ser razonable confiar en la opinión consensuada de los expertos para proporcionar orientación sobre el tema hasta que se disponga de mejor evidencia.

Tabla 13. Grados de recomendación

Fuerte	<p>Existe una gran confianza en que la recomendación refleja las mejores prácticas. Esto se basa en:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. evidencia sólida de un verdadero efecto neto (p. ej., los beneficios superan a los daños); b. resultados consistentes, sin excepciones o con pequeñas excepciones; c. preocupaciones menores o ninguna sobre la calidad del estudio; y/o d. el alcance del acuerdo de los panelistas. <p>Otras consideraciones convincentes (discutidas en la revisión y análisis de la literatura de la guía) también pueden justificar una recomendación sólida.</p>
Moderada	<p>Hay una confianza moderada de que la recomendación refleja las mejores prácticas. Esto se basa en:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. buena evidencia de un verdadero efecto neto (p. ej., los beneficios superan a los daños); b. resultados consistentes con excepciones menores y/o pocas; c. preocupaciones menores y/o pocas sobre la calidad del estudio; y/o d. el alcance del acuerdo de los panelistas. <p>Otras consideraciones convincentes (discutidas en la revisión y análisis de la literatura de la guía) también pueden justificar una recomendación moderada.</p>

Débil	Existe cierta confianza en que la recomendación ofrece la mejor orientación actual para la práctica. Esto se basa en: <ul style="list-style-type: none">a. evidencia limitada de un verdadero efecto neto (p. ej., los beneficios superan a los daños);b. resultados consistentes, pero con importantes excepciones;c. preocupaciones sobre la calidad del estudio; y/od. el alcance del acuerdo de los panelistas. Otras consideraciones (discutidas en la revisión y análisis de la literatura de la guía) también pueden justificar una recomendación débil.
--------------	--

A continuación, se describen las recomendaciones y la evidencia de relevancia para la presente evaluación:

Recomendación de la ASCO:


- La ASCO recomienda el uso de alectinib en pacientes con CPCNP metastásico ALK-positivo, sin tratamiento previo para la enfermedad metastásica y con un estado de rendimiento (*performance status*) de 0-2 (tipo: basado en la evidencia; los beneficios superan los daños; calidad de la evidencia: alta; fuerza de la recomendación: fuerte).
- No se elaboran recomendaciones sobre el uso de quimioterapia en la población objetivo.

Evidencia que respalda la recomendación:

La recomendación de uso de alectinib en la población objetivo se basa en los resultados del análisis primario de ALEX (único análisis pre-especificado) (Peters et al. 2017) y J-ALEX (segundo análisis interino pre-especificado (Hida et al. 2017) y análisis final (Nakagawa et al. 2020)). Se describe que los resultados del estudio global ALEX mostraron una ganancia con alectinib en comparación con crizotinib en la SLP, y que estos resultados fueron consistentes con los reportados en el estudio japonés J-ALEX. También se describe que en la fecha del análisis primario de ALEX (primer corte de datos, con fecha 9 de febrero de 2017) no se observó una mejora en la SG con alectinib. De manera adicional, los autores refieren que alectinib tiene una actividad superior en el SNC en comparación con crizotinib. La evidencia del análisis primario de ALEX y del segundo análisis interino de J-ALEX se evaluó en detalle en el Dictamen Preliminar N° 009-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2019. La evidencia del análisis final de J-ALEX se excluyó de esta actualización porque J-ALEX se realizó utilizando una dosis no autorizada para la indicación clínica bajo evaluación (300 mg dos veces al día en lugar de 600 mg dos veces al día [dosis autorizada]).

Análisis crítico

Según los autores de esta guía, el estudio ALEX, que sustenta la recomendación de alectinib en la población objetivo, aporta evidencia de alta calidad metodológica, por lo




que estudios adicionales difícilmente cambiarían la dirección del efecto, en términos de la SLP. Además, los autores resaltan que el estudio J-ALEX, en población japonesa, mostró resultados consistentes, lo que aumenta la confianza en los efectos de alectinib. Sin embargo, una de las limitaciones de la guía es que los autores no realizan un análisis crítico de la evidencia. Además, es de notar que, en la guía, el beneficio de alectinib fue medido a través de la SLP, un desenlace que no es una medida directa de beneficio clínico, y que no ha sido validado, en la literatura, como subrogado de desenlaces clínicos relevantes para el paciente, como la SG o la calidad de vida. En ese sentido, no es claro por qué los autores dictaminaron un beneficio clínico con alectinib a pesar de no existir datos maduros para el análisis de SG. De manera adicional, cabe resaltar que los estudios ALEX y J-ALEX aportan evidencia indirecta para los fines del presente dictamen, ya que en el momento actual no hay ECA que comparen directamente alectinib versus quimioterapia. Por otro lado, es importante señalar que los autores de esta guía no consideran a la quimioterapia basada en platino dentro de las alternativas de tratamiento para pacientes con CPCNP metastásico ALK-positivo, considerando el posicionamiento actual de los inhibidores de ALK como el tratamiento estándar para dichos pacientes. En cuanto a los conflictos de interés, 7 de 23 miembros del panel de elaboración de la guía declararon tener conflictos de interés con Roche, lo que puede aumentar el riesgo de elaborar recomendaciones favorables para alectinib.



ii. Revisiones sistemáticas con o sin meta-análisis


Ma et al., 2021. Comparative efficacy and safety of first-line treatments for advanced non-small cell lung cancer with ALK-rearranged: a meta-analysis of clinical trials (Ma et al. 2021)




El objetivo de este MA fue comparar la eficacia y seguridad de las opciones terapéuticas sistémicas de primera línea para el CPCNP avanzado ALK-positivo. La RS incluyó un meta-análisis en red que permitió comparar indirectamente el uso de alectinib frente a quimioterapia. La metodología consideró los criterios PRISMA (Preferred Reporting Items For Systematic Reviews And Meta-Analyses). El protocolo del estudio se registró en el registro internacional PROSPERO (CRD42020173238). Las bases de datos para la búsqueda de la evidencia fueron PubMed, Embase, Cochrane Library, y ClinicalTrials.gov. Se incluyeron ECA de fase 2 o 3 publicados en todos los idiomas hasta el 10 de setiembre de 2021. El riesgo de sesgo se evaluó utilizando la herramienta de la Cochrane Collaboration, versión 1.0. La heterogeneidad entre los estudios se evaluó utilizando la prueba Q y el estadístico I². Los autores declararon no tener conflictos de interés.

Resultados

Para la comparación de interés, alectinib 600 mg versus quimioterapia, se incluyeron 4 ECA de fase 3 y etiqueta abierta: dos que compararon alectinib versus crizotinib: ALEX



(estudio global, n=152 en el grupo de alectinib y n=151 en el grupo control) (Peters et al. 2017; Mok et al. 2020) y ALESIA (estudio en población asiática, n=125 y n=62, respectivamente) (Zhou et al. 2019); y dos que compararon crizotinib versus quimioterapia: PROFILE 1014 (estudio global, n=172 en el grupo de crizotinib y n=171 en el grupo control) (B. Solomon 2017; B. J. Solomon et al. 2018) y PROFILE 1029 (estudio en población asiática, n=104 y n=103, respectivamente) (Wu et al. 2018). Las características entre los pacientes incluidos en los estudios fueron generalmente similares, con excepción de la tasa de metástasis de cerebro, que se observó numéricamente más alta en los estudios que evaluaron alectinib: ALEX (42 % en el grupo de alectinib y 38 % en el grupo control) y ALESIA (35 % y 37 %, respectivamente), en comparación con los estudios que evaluaron crizotinib: PROFILE 1014 (26 % en el grupo de crizotinib y 27 % en el grupo control) y PROFILE 1029 (20.2 % y 31.1 %, respectivamente).




En cuanto al riesgo de sesgos de los estudios, los autores describen que este fue generalmente bajo para todos los dominios, con excepción del sesgo de realización que fue considerado alto debido a la falta de cegamiento de los participantes y el personal. Además, se describe que el riesgo de sesgo de selección fue incierto en los estudios PROFILE 1014 y PROFILE 1029; esto debido a la falta de información sobre el ocultamiento de la secuencia de asignación.

A continuación, se reportan los resultados para la comparación indirecta entre alectinib y quimioterapia.

Sobrevida libre de progresión

El HR de progresión o muerte con alectinib 600 mg versus quimioterapia fue de 0.18 (intervalo de credibilidad del 95 % [ICr 95 %], 0.07 a 0.42), lo que indica una prolongación estadísticamente significativa de la SLP con alectinib.

Sobrevida global



No hubo diferencia estadísticamente significativa entre alectinib y quimioterapia en el riesgo de muerte. El HR de muerte con alectinib 600 mg versus quimioterapia fue de 0.55 (ICr 95 %, 0.27 a 1.11).

Eventos adversos

Con respecto al riesgo de EA de cualquier grado, y según lo descrito por los autores, alectinib 600 mg en comparación con quimioterapia mostró un aumento estadísticamente significativo en el riesgo de náuseas (odds ratio [OR] 5.84, no se reporta el ICr 95 %), vómitos (OR 5.20, no se reporta el ICr 95 %), y leucopenia (OR 15.35, no se reporta el ICr 95 %).

En cuanto al riesgo de EA de grado 3 o más, no hubo diferencia estadísticamente significativa entre alectinib y quimioterapia. El HR de EA de grado 3 o más con alectinib 600 mg versus quimioterapia fue de 0.29 (ICr 95 %, 0.04 a 1.85).

Con respecto a la heterogeneidad estadística entre los estudios, los autores reportaron una baja heterogeneidad estadística para todos los desenlaces, excepto para los EA de grado 3 o más ($I^2=75$ %).

Análisis crítico


Este MA en red de ECA tiene la fortaleza de abordar la pregunta PICO del presente dictamen y de utilizar una metodología estandarizada para la elaboración de RS, como lo es la metodología PRISMA. Además, su búsqueda de literatura se realizó en setiembre de 2021, con lo que se incluyó la evidencia actualizada del estudio ALEX.

Con respecto a los resultados para la comparación de interés, alectinib versus la quimioterapia, la principal limitación radica en la realización de una comparación indirecta. Esto significa que, para evaluar la eficacia y seguridad de alectinib versus quimioterapia, se meta-analizaron datos de ECA que evaluaron alectinib versus crizotinib (ALEX y ALESIA), y crizotinib versus quimioterapia (PROFILE 1014 y PROFILE 1029), utilizando como conector en común el brazo de crizotinib. Al respecto, debe mencionarse que las comparaciones indirectas pueden dar lugar a resultados erróneos debido a la combinación de datos de ECA con poblaciones con características basales diferentes. De hecho, para el caso específico de la comparación de interés, los resultados se pueden encontrar sesgados debido a que en ALEX y ALESIA se incluyeron más pacientes con metástasis de cerebro que en PROFILE 1014 y PROFILE 1029. Con respecto a ello, el meta-análisis en red no evalúa la heterogeneidad clínica ni metodológica entre los ensayos incluidos. Por lo mencionado, la confianza en los resultados de la comparación indirecta es limitada.


Adicionalmente, la fiabilidad en los resultados también puede verse afectada por la calidad de los ECA incluidos. Así, para el caso específico de la comparación de interés, los autores describen un alto riesgo de sesgo de realización, por falta de cegamiento (ALEX, ALESIA, PROFILE 1014 y PROFILE 1029), e incertidumbre en el riesgo de sesgo de selección, por falta de información sobre el ocultamiento de la secuencia de asignación (PROFILE 1014 y PROFILE 1029), lo que puede afectar la credibilidad de los resultados. Aunque las comparaciones indirectas procedentes de MA en red son el mejor enfoque actualmente disponible para abordar la comparación objetivo del presente dictamen (alectinib versus quimioterapia), este MA en red tiene limitaciones que afectan la validez de sus resultados.

iii. Ensayos clínicos controlados aleatorizados


ECA de fase 3 ALEX. ClinicalTrials.gov, NCT02075840




Se describen los datos maduros finales de SLP de ALEX (corte de datos: 30 de noviembre de 2018, duración mínima de seguimiento de aproximadamente 34 meses), junto con los datos de SG y seguridad con hasta 5 años de seguimiento (corte de datos: 29 de noviembre de 2019, duración mínima de seguimiento de aproximadamente 44 meses) (Mok et al. 2020). Cabe mencionar que los datos actualizados de SG corresponden a un análisis preliminar, no pre-especificado en el protocolo del estudio. También se describen los resultados de calidad de vida de ALEX (fecha de corte de datos: 9 de febrero de 2017) (Pérol et al. 2019). Cabe mencionar que los resultados del análisis primario de ALEX (único análisis de SLP pre-especificado; fecha de corte de datos: 9 de febrero de 2017, duración mínima de seguimiento de aproximadamente 12 meses) (Peters et al. 2017) se evaluaron en detalle en el Dictamen Preliminar N° 009-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2019.




Brevemente, el estudio ALEX es un ECA de fase 3 y de etiqueta abierta que comparó la eficacia y seguridad de alectinib versus crizotinib en pacientes adultos con CPCNP avanzado, ALK-positivo, sin tratamiento previo para la enfermedad avanzada. Los pacientes recibieron alectinib 600 mg dos veces al día (n=152) o crizotinib 250 mg dos veces al día (n=151), hasta la progresión de la enfermedad, retiro o muerte. El cruce entre brazos de tratamiento se permitió después de la progresión. El desenlace primario fue la SLP, definido como el tiempo desde la fecha de aleatorización hasta la fecha de la primera progresión documentada de la enfermedad o muerte, lo que ocurra primero. Los desenlaces secundarios incluyeron la SLP evaluada por un comité de revisión independiente, el tiempo hasta la progresión del SNC, la tasa de respuesta objetiva general y del SNC, la duración de la respuesta general y del SNC, la SG, la seguridad y la calidad de vida. El estudio fue financiado por F. Hoffmann-La Roche Ltd, la compañía farmacéutica que produce alectinib.



El tamaño de muestra del estudio se calculó considerando un HR de progresión o muerte de 0.65, con un nivel de significancia de dos colas de 5 % y un poder estadístico de 80 %. Así, se estimó que se requerirían un total de 170 eventos de progresión o muerte para realizar el análisis primario final del estudio. Si bien en el primer análisis de SLP de ALEX, con fecha de corte: 30 de noviembre de 2018, se habían logrado 164 de los 170 eventos requeridos para el análisis final, los autores del estudio consideraron que los resultados de este segundo análisis de SLP correspondían al análisis final, ya que se lograron 203 eventos de progresión o muerte, y las medianas de SLP ahora eran estimables para ambos brazos de tratamiento. Los análisis de eficacia se realizaron en la población de intención a tratar (ITT). La población de seguridad incluyó todos los pacientes que recibieron al menos una dosis de la medicación del estudio.




Los desenlaces secundarios se analizaron con el uso de una estrategia de análisis jerárquico para tener en cuenta la multiplicidad de pruebas de hipótesis. La estrategia consiste en que, si la diferencia entre los grupos de tratamiento con respecto al desenlace principal de SLP resulta estadísticamente significativa, se recicla el nivel de significancia a la siguiente prueba de hipótesis, es decir, a cada uno de los desenlaces secundarios evaluados en la siguiente secuencia: SLP evaluada por un comité de revisión independiente, tiempo hasta la progresión del SNC, la tasa de respuesta objetiva y la SG.



La calidad de vida se evaluó mediante el cuestionario de calidad de vida (QLQ-C30) de la European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) y el módulo de cáncer de pulmón (QLQ-LC13). El EORTC QLQ-C30 consta de 30 ítems que abarcan cinco escalas de función (física, de rol, social, emocional, cognitiva), una escala de estado de salud global/calidad de vida, tres escalas de síntomas (fatiga, dolor, náuseas/vómitos) y múltiples escalas de síntomas de un solo ítem. El QLQ-LC13 informa sobre los síntomas relacionados con el cáncer de pulmón (p. ej., tos, disnea, dolor torácico) y los síntomas relacionados con el tratamiento (p. ej., neuropatía periférica, dolor de boca, alopecia). Las puntuaciones se estandarizaron en un rango de 0 a 100 puntos, con un cambio de puntuación de ≥ 10 puntos definido como clínicamente significativo. Un aumento en la puntuación del estado de salud global y las escalas de funcionamiento indicó una mejoría, mientras que una disminución en la puntuación de las escalas/ítems de síntomas reflejó una reducción en la gravedad de los síntomas. El tiempo hasta el deterioro (THD) se definió como el tiempo desde la aleatorización hasta el deterioro clínicamente significativo (es decir, un cambio de puntuación de ≥ 10 puntos desde el valor inicial).

Resultados



Entre el 18 de agosto de 2014 y el 20 de enero de 2016, se aleatorizaron un total de 303 pacientes en 98 centros en 29 países. De estos, 122 (40 %) tenían metástasis cerebral en la línea de base ($n=64$ en el grupo de alectinib y $n=58$ en el grupo de crizotinib). Las características basales de los pacientes estuvieron balanceadas entre los brazos de tratamiento. Todos los pacientes aleatorizados recibieron al menos una dosis del fármaco del estudio. No se describe el porcentaje de pacientes que había discontinuado el estudio en la fecha de corte de este análisis.

Updated overall survival and final progression-free survival data for patients with treatment-naive advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer in the ALEX study (Mok et al. 2020)

Sobrevida libre de progresión (seguimiento mínimo de aproximadamente 34 meses)

La SLP se prolongó significativamente con alectinib en comparación con crizotinib (HR 0.43, IC 95 % 0.32 - 0.58). En total, 203 pacientes experimentaron progresión o muerte

(81/152 [53 %] con alectinib frente a 122/151 [81 %] con crizotinib). La mediana de SLP fue de 34.8 meses en el brazo de alectinib y de 10.9 meses en el brazo de crizotinib. El efecto se mantuvo independientemente de la ausencia o presencia de metástasis en el SNC al inicio del estudio. No se reportaron los resultados para el tiempo hasta la progresión del SNC.

Tasa de respuesta objetiva del sistema nervioso central

No se reportan los resultados para este desenlace.

Sobrevida global (seguimiento mínimo de aproximadamente 44 meses)

Se registraron un total de 113 muertes (51/152 [33.6 %] con alectinib frente a 62/151 [41.1 %] con crizotinib). El HR de muerte fue de 0.67 (IC 95 %, 0.46 - 0.98, p=0.0376). La mediana de SG no se alcanzó con alectinib y fue de 57.4 meses con crizotinib. La tasa de SG a 5 años fue del 62.5 % (IC 95 % 54.3 – 70.8) con alectinib y del 45.5 % (IC 95 % 33.6 - 57.4) con crizotinib. Se describe que los datos siguen siendo inmaduros, con un 37 % de eventos registrados (113 muertes de un total de 303 participantes aleatorizados; la madurez objetivo para el análisis final pre-especificado de la SG es de 50 % por protocolo).

Eventos adversos (seguimiento mínimo de aproximadamente 44 meses)

La mediana de la duración del tratamiento fue de 28.1 meses con alectinib y de 10.8 meses con crizotinib. No hubo diferencias estadísticamente significativas en las tasas de pacientes con EA serios (38.8 % alectinib, 31.8 % crizotinib), EA de grado 3 a 5 (52.0 % alectinib, 56.3 % crizotinib), EA que llevaron a una reducción de la dosis (20.4 % alectinib, 19.9 % crizotinib), interrupción de la dosis (26.3 % alectinib, 26.5 % crizotinib) o discontinuación del tratamiento (14.5 % alectinib, 14.6 % crizotinib). Los EA de grado ≥ 3 más frecuentes con alectinib fueron anemia (5.9 %), aumento de la aspartato transaminasa (5.3 %), aumento de la alanina aminotransferasa (4.6 %) y neumonía (4.6 %), y con crizotinib, aumento de la alanina aminotransferasa (15.9 %), aumento de la aspartato aminotransferasa (10.6 %), neutropenia (5.3 %) y aumento de la creatina fosfoquinasa en sangre (4.0 %).

Patient-reported outcomes from the randomized phase III ALEX study of alectinib versus crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer (Pérol et al. 2019)

Calidad de vida (seguimiento mínimo de aproximadamente 12 meses)

En la población ITT, el 70 % (106/152) de los pacientes tratados con alectinib y el 64 % (97/151) de los pacientes tratados con crizotinib completaron el cuestionario EORTC QLQ-C30 al inicio del estudio. Las tasas de compleción disminuyeron a lo largo del estudio, observándose una mayor pérdida de información en el brazo de crizotinib. Por ejemplo, la tasa de compleción en la semana 48 fue de 56 % (85/152) para alectinib y



de 42 % (64/151) para crizotinib. Similares datos se registraron para la compleción del cuestionario EORTC QLQ-LC13.


Los resultados mostraron ausencia de diferencias estadísticamente significativas entre los brazos de tratamiento en el THD en el desenlace compuesto de síntomas (tos, disnea, dolor torácico) (HR 1.10, IC 95 %: 0,72 – 1.68), y los síntomas individuales de cáncer de pulmón (QLQ-LC13: disnea HR 1.76, IC 95 %: 1.05 – 2.92; QLQ-LC13: tos HR 0.88, IC 95 %: 0.44 - 1.74; QLQ-LC13: dolor torácico HR 0.51, IC 95 %: 0.24 - 1.10, QLQ-C30: fatiga HR 0.74, IC 95 %: 0.46 - 1.19, QLQ-LC13: dolor en brazo/hombro HR 1.43, IC 95 %: 0.79 – 2.61). Además, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los brazos de tratamiento en la mediana de THD en el estado de salud global/calidad de vida (HR 0.72, IC95 %: 0.38 – 1.39) y la función cognitiva (HR 0.85, IC 95 %: 0.55 - 1.33). No se reportaron datos estadísticos para los cambios medios en las puntuaciones desde la línea de base entre ambos brazos del estudio.

Análisis crítico


Los resultados del segundo análisis de SLP de ALEX (Mok et al. 2020) son consistentes con los del primer análisis, observándose una prolongación de la SLP con alectinib en comparación con crizotinib. Sin embargo, en ausencia de evidencia que demuestre que la SLP es un desenlace subrogado de SG o calidad de vida en estudios que evalúan anti-ALK en la población objetivo, la interpretación de los datos de SLP de ALEX es incierta. Por lo tanto, no es adecuado suponer un beneficio clínico con alectinib en función de los resultados de SLP hasta que este desenlace se valide adecuadamente como subrogado de la SG o la calidad de vida en la literatura.

En cuanto a los resultados de SG, cabe señalar que la información disponible en el momento actual es preliminar, no habiéndose logrado la madurez objetivo para el análisis final de SG que es de 50 %. Así, considerando que hay evidencia que muestra que los análisis terminados prematuramente pueden sobreestimar en promedio en aproximadamente un 30 % el efecto de un tratamiento (Bassler et al. 2010), al recalcular el estimado para la SG tomando en consideración dicha sobreestimación, se observa una ausencia de diferencia entre los brazos de estudio, con lo que los resultados preliminares de SG de ALEX son aún de confiabilidad limitada. Así, aunque los datos actuales sugieren que alectinib podría reducir el riesgo de muerte entre un 54 % y un 2 %, la información aún es demasiado preliminar para concluir de manera confiable que alectinib prolonga la SG en la población objetivo, en comparación con crizotinib.

Esta incertidumbre también se observa en la imprecisión de los resultados de SG debido al amplio intervalo de confianza del 95 %, con el límite superior del intervalo muy cercano a la unidad o valor de la ausencia de diferencias significativas. Además, se debe tener en cuenta que este análisis de SG no consideró un ajuste del nivel de significancia estadística para controlar el error tipo I como consecuencia de las múltiples comparaciones (uso repetido de pruebas estadísticas), lo que puede conducir al




hallazgo de resultados estadísticamente significativos (usando un nivel de significancia estadística no ajustado de 0.05) cuando no lo son. Con ello, se requiere información madura de SG para confirmar si realmente alectinib ofrece un beneficio sobre crizotinib a los pacientes con CPCNP metastásico ALK-positivo, sin tratamiento previo. Con respecto a los EA serios, la discontinuación debido a EA, y la calidad de vida (Mok et al. 2020; Pérol et al. 2019), no se observaron diferencias significativas entre alectinib y crizotinib, a pesar del mayor tiempo de exposición al tratamiento con alectinib.




En cuanto a las potenciales fuentes de sesgo asociadas al diseño y/o conducción del estudio, se identificaron las siguientes: i) el diseño de etiqueta abierta; que aumenta el riesgo de sesgo de realización o de diferencias sistemáticas en los comportamientos de los participantes o investigadores, especialmente cuando se miden desenlaces subjetivos o blandos (Wood et al. 2008), como la SLP (debido al componente de progresión que si bien se mide con los criterios RECIST depende de la interpretación del investigador), la calidad de vida y la seguridad; ii) la importante pérdida de datos en el análisis de calidad de vida (mayor al 30 %), lo que puede llevar a resultados erróneos debido a potenciales diferencias sistemáticas en las características iniciales de los pacientes analizados; iii) el patrocinio por parte de la compañía farmacéutica que produce alectinib, lo que aumenta el riesgo de reportar resultados a favor de alectinib (Lundh et al. 2017), más aún en ausencia de un cegamiento. Además, para los efectos de este dictamen, ALEX proporciona evidencia indirecta, al comparar alectinib con crizotinib y no con quimioterapia.

ECA de fase 3 ALESIA. ClinicalTrials.gov, NCT02838420


Se describen los datos del único análisis pre-especificado de SLP de ALESIA (corte de datos: 31 de mayo de 2018, duración mínima de seguimiento de aproximadamente 12 meses), junto con los resultados de los desenlaces secundarios del estudio que son de interés para el presente dictamen.



El estudio ALESIA es un ECA de fase 3 y de etiqueta abierta que comparó la eficacia y seguridad de alectinib versus crizotinib en pacientes adultos con CPCNP avanzado, ALK-positivo, sin tratamiento previo para la enfermedad avanzada. El estudio se realizó en China, Corea del Sur y Tailandia. Los pacientes recibieron alectinib 600 mg dos veces al día (n=125) o crizotinib 250 mg dos veces al día (n=62), hasta la progresión de la enfermedad, retiro o muerte. El cruce entre brazos de tratamiento no se permitió después de la progresión. El desenlace primario fue la SLP, definido como el tiempo desde la fecha de aleatorización hasta la fecha de la primera progresión documentada de la enfermedad o muerte, lo que ocurra primero. Los desenlaces secundarios incluyeron la SLP evaluada por un comité de revisión independiente, la tasa de respuesta objetiva general y del SNC, la duración de la respuesta general y del SNC, tiempo hasta la progresión del SNC, la SG y la seguridad. El estudio fue financiado por F. Hoffmann-La Roche Ltd, la compañía farmacéutica que produce alectinib.




El tamaño de muestra del estudio se calculó para buscar consistencia con el estudio ALEX. La consistencia se definió como el mantenimiento de al menos un 50 % de reducción del riesgo en comparación con ALEX. Inicialmente se consideró un HR de progresión o muerte de 0.65 según lo pre-especificado para el estudio ALEX. Sin embargo, dado que los resultados de ALEX fueron mejores de lo esperado, con un HR de SLP de 0.47 (reducción del riesgo de 53 %), el análisis principal de ALESIA se realizó considerando un HR de 0.735 (reducción del riesgo de 26.5 %, es decir, el 50 % de la reducción del riesgo observado en ALEX, según la definición de consistencia) y se planificó para cuando se cuente con al menos 60 eventos de SLP. De acuerdo con el protocolo del estudio, se pre-especificó el primer análisis interino de SG junto con el análisis primario de SLP, y el análisis final cuando aproximadamente el 55 % de los pacientes haya muerto.



Los análisis de eficacia se realizaron en la población ITT. La población de seguridad incluyó todos los pacientes que recibieron al menos una dosis de la medicación del estudio. No se reportó una metodología para controlar las múltiples comparaciones (diversos desenlaces y análisis interinos) como ajustes en el nivel de significancia o la utilización de un método jerárquico para el análisis.

Zhou et al., 2019. Alectinib versus crizotinib in untreated Asian patients with anaplastic lymphoma kinase-positive non-small-cell lung cancer (ALESIA): a randomised phase 3 study (Zhou et al. 2019)



Entre el 3 de agosto de 2016 y el 16 de mayo de 2017, se aleatorizaron un total de 187 pacientes (población por ITT): 125 a alectinib y 62 a crizotinib. De estos, 67 (36 %) tenían metástasis cerebral en la línea de base (n=44 en el grupo de alectinib y n=23 en el grupo de crizotinib). Las características basales fueron generalmente similares entre los grupos de tratamiento; sin embargo, una mayor proporción de pacientes en el grupo de crizotinib (9 [15 %] de 62) que en el grupo de alectinib (7 [6 %] de 125) habían recibido quimioterapia previa para la enfermedad localizada. Todos los pacientes aleatorizados recibieron al menos una dosis del fármaco del estudio.

En el momento del corte de datos (31 de mayo de 2018), menos pacientes del grupo de alectinib habían discontinuado el tratamiento (30 [24 %] de 125) en comparación con el grupo de crizotinib (38 [61 %] de 62). Las razones de discontinuación fueron las siguientes: progresión de la enfermedad (20 [16 %] de 125 frente a 30 [48 %] de 62, respectivamente), eventos adversos (7 [6 %] de 125 frente a 5 [8 %] de 62, respectivamente), muerte (2 frente a 2, respectivamente), y retiro del consentimiento (1 frente a 1, respectivamente).

Sobrevida libre de progresión

La SLP se prolongó significativamente con alectinib en comparación con crizotinib (HR 0.22, IC 95 % 0.13-0.38; p<0.0001). En total, 63 pacientes experimentaron progresión o



muerte (26 [21 %] de 125 con alectinib frente a 37 [60 %] de 62 con crizotinib). La mediana de SLP no se alcanzó en el brazo de alectinib y fue de 11.1 meses en el brazo de crizotinib. El efecto se mantuvo independientemente de la ausencia o presencia de metástasis en el SNC al inicio del estudio. Alectinib también redujo significativamente el riesgo de progresión del SNC en comparación con crizotinib (HR 0.14, IC 95 % 0.06 – 0.30).

Tasa de respuesta objetiva del sistema nervioso central

La tasa de respuesta (completa o parcial) del SNC fue de 73 % (IC 95 %, 57 – 85; 32/125) en el grupo de alectinib y 22 % en el grupo de crizotinib (IC 95 %, 8 – 44; 5/62). La tasa de respuesta completa del SNC fue de 50 % (IC 95 %, no se reporta; 22/125) en el grupo de alectinib y 13 % en el grupo de crizotinib (IC 95 %, no se reporta; 3/62).

Sobrevida global

Se registraron un total de 21 muertes (alectinib ocho [6 %], crizotinib 13 [21 %]). El HR de muerte fue de 0.28 (IC 95 % 0.12 – 0.68, $p=0.0027$). La mediana de SG no se alcanzó en ningún brazo de estudio. Se describe que, para este análisis, los datos siguen siendo inmaduros, con un 11 % de eventos registrados (21 muertes de un total de 187 participantes aleatorizados; la madurez objetivo para la SG es de 55 % por protocolo).



Eventos adversos


La mediana de la duración del tratamiento fue de 14.7 meses con alectinib y de 12.6 meses con crizotinib. Se observó una menor tasa de EA serios, EA de grado 3 a 5, y EA que llevaron a la discontinuación del tratamiento con alectinib en comparación con crizotinib: 16 [26 %] versus 19 [15 %], 30 [48 %] versus 36 [29 %], y 6 [10 %] versus 9 [7 %], respectivamente.

Análisis crítico


Los resultados de ALESIA sugieren que alectinib es superior a crizotinib en términos de SLP en la población objetivo del presente dictamen. Sin embargo, la confianza de los resultados para todos los desenlaces se vio afectada por los siguientes aspectos: a) limitaciones en el diseño y la conducción del estudio que incrementan el riesgo de sesgo, como el diseño de etiqueta abierta, y el patrocinio por parte de la industria farmacéutica que produce alectinib; b) el estudio proporciona evidencia indirecta para los fines del presente dictamen ya que compara alectinib versus crizotinib y no la comparación de interés: alectinib versus quimioterapia. Para el desenlace secundario de eficacia de SG, además de los problemas descritos anteriormente, la confianza de la estimación del efecto se vio reducida por el bajo número de eventos de muerte registrados, lo que puede llevar a resultados erróneos. Finalmente, en ausencia de datos maduros de SG, los resultados de SLP y tasa de respuesta objetiva no son útiles para la evaluación de un beneficio clínico de alectinib sobre crizotinib considerando que, hasta la fecha actual, no se ha demostrado que estos desenlaces sean subrogados válidos de la SG en estudios que evalúan anti-ALK en pacientes con CPCNP metastásico.




V. DISCUSIÓN



Este documento tuvo como objetivo actualizar el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 009-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2019 “Eficacia y seguridad del uso de alectinib en el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer metastásico de pulmón de células no pequeñas ALK-positivo” (IETSI-EsSalud 2019), publicado en febrero de 2019. La población objetivo fueron pacientes adultos con CPCNP metastásico, ALK-positivo, sin tratamiento sistémico previo para la enfermedad avanzada. La intervención de interés fue alectinib 600 mg dos veces al día (dosis autorizada). El comparador de interés fue la quimioterapia basada en platino. Los desenlaces considerados fueron la SLP, la tasa de respuesta objetiva del SNC, la SG, la calidad de vida, y los EA.




La búsqueda de literatura permitió identificar siete publicaciones que aportan información de relevancia para fines de la presente actualización: tres GPC realizadas por la NCCN (NCCN 2022), la ESMO (Planchard et al. 2020) y la ASCO (Hanna et al. 2021), una RS con meta-análisis (Ma et al. 2021), dos publicaciones del ECA ALEX: el análisis actualizado de SG (Mok et al. 2020) y el análisis de calidad de vida (Pérol et al. 2019), y una publicación del ECA ALESIA (Zhou et al. 2019). No se identificaron estudios que comparan directamente alectinib versus la quimioterapia en la población objetivo del presente dictamen.




En cuanto a las GPC, tanto la NCCN como la ESMO y la ASCO recomiendan el uso de alectinib en pacientes adultos con CPCNP metastásico, ALK-positivo, sin tratamiento previo para la enfermedad metastásica; siendo el tratamiento estándar para dicha población específica la terapia dirigida con inhibidores de ALK; mientras que no se consideran para estos pacientes tratamientos sistémicos como la quimioterapia. La recomendación de uso de alectinib se basó en los resultados de los ECA de fase 3 ALEX, J-ALEX y ALESIA. Estos tres estudios tienen en común que evalúan la eficacia y seguridad de alectinib frente a crizotinib en la población objetivo, sin embargo, se diferencian en que, ALEX es un estudio global, mientras que J-ALEX y ALESIA fueron llevados a cabo en una población asiática; además, J-ALEX utilizó una dosis no aprobada de alectinib (300 mg dos veces al día). De todas las guías, la única que hizo referencia a la publicación de los resultados más actualizados de SG de ALEX (Mok et al. 2020) fue la guía de la ESMO, la que enfatizó que los datos aún estaban inmaduros. En líneas generales, todas las guías midieron el beneficio de alectinib en términos de una prolongación de la SLP. Además, manifestaron que hubo una mayor respuesta en el SNC y menor tasa de EA de grado 3 a 5 con alectinib en comparación con crizotinib.


Si bien estas GPC nos permiten identificar la evidencia relevante para abordar la pregunta PICO establecida en el presente dictamen, se cuestiona que el beneficio clínico de alectinib se haya medido con base a resultados de imágenes radiográficas, como la SLP y la respuesta objetiva, que no son medidas directas de beneficio clínico.



En ese sentido, para que estos desenlaces puedan reemplazar a un desenlace que mide directamente un beneficio, es decir, un desenlace clínico (i.e., SG y calidad de vida), tendrían que demostrar que predicen confiablemente un efecto sobre estos desenlaces clínicos, que son relevantes para el paciente. Sin embargo, en la actualidad, no hay estudios disponibles que midan la capacidad predictiva de la SLP en la SG en ensayos que evalúan anti-ALK en la población objetivo. De manera adicional, se cuestiona que ninguna GPC realizó un análisis crítico de la evidencia, en particular, con respecto a las limitaciones asociadas al diseño y conducción del estudio, como el hecho de que todos los ECA tuvieran un diseño de etiqueta abierta y fueran financiados por la compañía farmacéutica que produce alectinib, lo que aumenta el riesgo de sesgo a favor de la intervención bajo evaluación. Finalmente, cabe resaltar que los estudios citados en las GPC representan evidencia indirecta para los fines del presente dictamen, ya que no se evaluó el uso de alectinib versus la quimioterapia basada en platino (comparador de interés). Todo lo antes mencionado reduce la calidad de la evidencia citada en las GPC identificadas.




Por otro lado, en cuanto a la ausencia de recomendaciones sobre el uso de quimioterapia basada en platino en la población objeto del presente dictamen, es importante mencionar que ninguna de las GPC la considera una alternativa terapéutica, considerando el posicionamiento actual de los inhibidores de ALK como el estándar de tratamiento para el CPCNP metastásico ALK-positivo. Esta preferencia por el uso de inhibidores de ALK como terapia inicial para pacientes cuyo tumor contiene esta anomalía genética se basó inicialmente en los resultados de un ECA de fase 3 (PROFILE 1014) que mostró que crizotinib, un inhibidor de ALK de primera generación, prolongaba la SLP en comparación con quimioterapia, en pacientes sin tratamiento previo (B. J. Solomon et al. 2014). De hecho, tal como se describe en las GPC, los ECA posteriores con inhibidores de ALK de segunda generación, incluido alectinib, ya no han sido estudiados en comparación con quimioterapia, sino que han demostrado sus beneficios únicamente sobre crizotinib, y en términos de SLP, desenlace que no ha demostrado en la literatura ser un subrogado válido de desenlaces clínicamente relevantes desde la perspectiva del paciente, como SG o calidad de vida, en el CPCNP.




La RS de Ma et al. (Ma et al. 2021) evaluó la eficacia y seguridad de diferentes opciones terapéuticas sistémicas de primera línea para el CPCNP metastásico, ALK-positivo, y realizó una comparación indirecta entre alectinib 600 mg (dosis autorizada) y quimioterapia basada en platino. Para llevar a cabo esta comparación indirecta, realizó un análisis en red utilizando los datos de los ECA ALEX (estudio global) (Peters et al. 2017; Mok et al. 2020) y ALESIA (estudio en población asiática) (Zhou et al. 2019), que compararon alectinib 600 mg versus crizotinib, y de los ECA PROFILE 1014 (estudio global) (B. Solomon 2017; B. J. Solomon et al. 2018) y PROFILE 1029 (estudio en población asiática) (Wu et al. 2018), que compararon crizotinib versus la quimioterapia basada en platino. Los resultados de este análisis mostraron un aumento estadísticamente significativo con alectinib versus quimioterapia en la SLP, y una


ausencia de diferencias estadísticamente significativas entre ambos tratamientos en la SG y los EA de grado 3 a 5. Además, con respecto a los EA de cualquier grado, reportó un aumento estadísticamente significativo en el riesgo de náuseas, vómitos, y leucopenia, con alectinib en comparación con quimioterapia.



Si bien los resultados de esta comparación indirecta sugieren que alectinib reduce el riesgo de progresión de la enfermedad, en comparación con la quimioterapia basada en platino, como se mencionó anteriormente, la capacidad predictiva de la SLP sobre la SG en estudios que evalúan anti-ALK aún no ha sido demostrada. En ese sentido, la interpretación clínica de los resultados de SLP aún es incierta hasta que la evidencia científica demuestre que un efecto en la SLP se traduce confiablemente en un efecto en la SG. Con respecto a la calidad de la evidencia, la validez interna de los resultados de interés se ve afectada al corresponder a un análisis basado en comparaciones indirectas, donde los estudios comparados pueden presentar diferencias en sus características basales (heterogeneidad clínica), que pueden llevar a la introducción de factores de confusión, como, por ejemplo un pronóstico diferenciado entre los brazos comparados, y por lo que entonces no sería factible atribuir los efectos observados a la intervención de interés.



Para el caso específico de la comparación de interés, se observa que en los estudios ALEX y ALESIA hubo una mayor proporción de pacientes con metástasis de cerebro, comparado con los estudios PROFILE 1014 y PROFILE 1029. Esto podría subestimar el efecto de alectinib considerando que la metástasis en el cerebro se asocia con un peor pronóstico. Por otra parte, las comparaciones indirectas también pueden dar lugar a resultados erróneos debido a la combinación de datos de ECA con duraciones de seguimiento diferentes. Al respecto, cabe mencionar que ALEX y PROFILE 1014 reportan resultados a largo plazo (seguimiento mínimo de aproximadamente 44 meses en ALEX (Mok et al. 2020) y 40 meses en PROFILE 1014 (B. J. Solomon et al. 2018)), mientras que ALESIA y PROFILE 1029 reportan resultados a corto plazo (seguimiento mínimo de aproximadamente 12 meses en ambos estudios (Zhou et al. 2019; Wu et al. 2018)). Otros factores que pueden influenciar los resultados tienen que ver con las limitaciones en el diseño y conducción de los estudios incluidos en el análisis. Al respecto, los autores de la RS señalan que todos los estudios tuvieron un alto riesgo de sesgo de realización debido a la falta de cegamiento de los participantes y el personal. Además, se describe que en los estudios PROFILE 1014 y PROFILE 1029 el riesgo de sesgo fue incierto debido a la falta de información sobre el ocultamiento de la secuencia de asignación. Lo antes mencionado reduce la confianza en la estimación de los efectos reportados en la revisión.



El estudio ALEX es un ECA global, de fase 3 y de etiqueta abierta que evaluó la eficacia y seguridad de alectinib frente a crizotinib en pacientes adultos con CPCNP avanzado, ALK-positivo, sin tratamiento sistémico previo para la enfermedad avanzada (n=303). El desenlace principal del estudio fue la SLP. Los datos disponibles más actualizados de



SLP, SG, seguridad (Mok et al. 2020) y calidad de vida (Pérol et al. 2019) corresponden a un seguimiento mínimo de aproximadamente 34, 44, 44 y 12 meses, respectivamente. Los datos finales y maduros de SLP muestran que el efecto de alectinib sobre la SLP sigue siendo estadísticamente significativo a favor de alectinib (HR 0.43, IC 95 % 0.32 - 0.58) (Mok et al. 2020). Además, los datos actualizados de un análisis interino no pre-especificado de SG reportan una modesta diferencia a favor de alectinib (HR 0.67, IC 95 % 0.46 - 0.98, $p=0.0376$) (madurez de los datos: 37 %) (Mok et al. 2020). Sin embargo, tal como lo mencionan los autores del estudio, los resultados de este análisis no pre-especificado de SG aún son preliminares, considerando que se realizaron sobre el 37 % de muertes registradas (113 muertes de un total de 303 participantes aleatorizados), y no sobre el 50 %, como estaba previsto en el protocolo del estudio. Con respecto a la seguridad, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre alectinib y crizotinib en la tasa de EA serios, EA de grado 3 a 5, y discontinuación debido a EA (Mok et al. 2020). De manera similar, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre alectinib y crizotinib en el tiempo hasta el deterioro clínicamente significativo (es decir, un cambio de puntuación de ≥ 10 puntos desde el valor inicial) en la escala de estado de salud global/calidad de vida del cuestionario EORTC QLQ-C30 (Pérol et al. 2019).

Los principales factores que afectan la calidad de la evidencia del ECA ALEX se relacionan con las limitaciones en el diseño y conducción del estudio, que aumentan el riesgo de sesgos, y el aporte de evidencia indirecta, debido a que ALEX no evalúa el comparador de interés. Además, para el caso específico del análisis de SLP, se cuestiona el beneficio clínico atribuido a este desenlace en ausencia de literatura científica que lo valide como un subrogado de desenlaces clínicos, como la SG o la calidad de vida. Asimismo, para el caso específico del análisis de SG, los resultados no son concluyentes al tratarse de un análisis no pre-especificado con datos inmaduros, por lo que no pueden ser considerados para la valoración de la eficacia de alectinib vs crizotinib.

En cuanto a las limitaciones en el diseño y conducción del estudio ALEX, la principal limitación fue su diseño abierto, mediante el cual tanto los investigadores como los participantes conocen la intervención asignada. Esta falta de cegamiento puede sesgar de manera sistemática la conducta de los participantes o investigadores a favor de una de las intervenciones evaluadas en el estudio. Como ALEX es un estudio que evalúa una nueva generación de anti-ALK (alectinib), y está financiado por la empresa farmacéutica que produce alectinib, la probabilidad de sesgo a favor de alectinib es alta. Si bien el diseño de etiqueta abierta puede afectar potencialmente todos los desenlaces evaluados en el estudio, se ha descrito que este diseño afecta particularmente los desenlaces subjetivos o blandos que dependen del juicio de los investigadores (Wood et al. 2008). Estos desenlaces incluyen la SLP (debido al componente de progresión que se mide mediante imágenes radiográfica interpretadas por los investigadores), la tasa de respuesta objetiva (por razones similares a las descritas para la SLP), la calidad



de vida y la seguridad. Además, para el análisis de calidad de vida, hubo incertidumbre en los resultados debido a una importante pérdida de datos (la tasa de completación de los cuestionarios fue inferior al 70 % al inicio del estudio y disminuyó con el tiempo). Esta importante pérdida de información, que fue mayor en el brazo de crizotinib, pudo llevar a resultados erróneos debido a diferencias sistemáticas en las características basales de los pacientes analizados.


Sobre la relevancia clínica de los resultados de SLP del estudio ALEX, debe recalarse que la SLP *per se* no es una medida directa de beneficio clínico, tal como lo es, la SG o la calidad de vida. En tal sentido, para que este desenlace pueda reemplazar un desenlace clínico (i.e., la SG o la calidad de vida) y pueda ser utilizado como medida de eficacia en ECA de fase 3, debería haber demostrado previamente que es capaz de predecir confiablemente un efecto en un desenlace clínico. Dicho de otra manera, la evidencia previa debería haber demostrado que existe una correlación directa entre los efectos del tratamiento en la SLP y la SG, de tal manera que, si ocurriera un cambio en la SLP, se esperaría que también ocurriera un cambio en la SG. Sin embargo, actualmente no existe tal evidencia, es decir, no hay estudios que validen el uso de la SLP como desenlace subrogado de desenlaces clínicos en estudios que evalúan anti-ALK en pacientes con CPCNP. Este enunciado no solo se basa en los resultados del Dictamen Metodológico N° 007-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2018 (IETSI-EsSalud 2018) que evaluó la validez de la SLP como subrogado de la SG o la calidad de vida en pacientes con CPCNP metastásico, ALK-positivo, sino también en una búsqueda actualizada de la evidencia. Así, no es posible asumir un beneficio clínico con alectinib basado en los resultados de SLP reportados en ALEX.

Sobre la confianza en los datos actualizados de SG de ALEX, es importante mencionar que estos datos son aún preliminares, según lo manifestado por los autores del estudio. De hecho, los autores mencionan que el análisis se realizó con el 37 % de los eventos registrados y no con el 50 % de los eventos según lo planificado en el protocolo del estudio. Teniendo en cuenta que se trata de un análisis preliminar no pre-especificado con datos inmaduros de SG, los resultados deben tomarse como exploratorios y requieren un seguimiento más prolongado para sacar conclusiones definitivas. Uno de los principales problemas de realizar análisis con pocos eventos de interés (muertes) es que se incrementa el riesgo de reportar resultados espurios. En términos estadísticos, un resultado estadísticamente significativo realizado con pocos eventos (pequeño tamaño muestral) podría ser el resultado de un error aleatorio. Este tipo de errores pueden controlarse mediante el aumento del tamaño de muestra y el uso de análisis estadísticos adecuados. Además, es importante mencionar que existe evidencia que muestra que los resultados que derivan de análisis con datos preliminares o análisis interinos tienden a sobreestimar el efecto del tratamiento en hasta un 30 % (Bassler et al. 2010). Así, si bien los resultados actualizados de SG de ALEX sugieren un efecto de alectinib en la SG, la estimación del efecto es aún incierta debido al uso de datos inmaduros que pueden resultar en estimaciones erróneas y/o sobreestimadas.

La incertidumbre en la estimación de la SG también se refleja en el amplio IC 95 % de la reducción del riesgo de muerte. El límite inferior de este IC 95 % (2 % - 54 %) está muy cerca a la ausencia de diferencia estadísticamente significativa, por lo tanto, teniendo en cuenta las limitaciones del estudio ALEX, existe el riesgo que no haya una diferencia real en la reducción del riesgo de muerte. Además, es importante enfatizar que este análisis preliminar de SG no consideró una corrección del nivel de significancia estadística para comparaciones múltiples (análisis interinos de SG y análisis de diversos desenlaces), lo que aumenta la probabilidad de encontrar resultados estadísticamente significativos solo por azar (utilizando un nivel de significancia estadística no corregido de 0.05). Con todo ello, se espera que los resultados finales de SG de ALEX esclarezcan la incertidumbre que aún existen con respecto al beneficio clínico de alectinib, comparado con crizotinib, en términos de SG.



El estudio ALESIA es un ECA de fase 3 y de etiqueta abierta que tuvo un diseño similar al estudio ALEX pero que se realizó en una población asiática (n=187) (Zhou et al. 2019). El objetivo del estudio fue buscar consistencia con el estudio ALEX en términos de SLP. Los resultados del único análisis pre-especificado de SLP (con un seguimiento mínimo de 12 meses) mostraron una prolongación de la SLP con alectinib en comparación con crizotinib (HR 0.22, IC 95 % 0.13-0.38; p<0.0001). Además, la tasa de respuesta objetiva del SNC fue significativamente mayor con alectinib que con crizotinib. En el momento del corte de datos de SLP, los datos de SG se encontraban inmaduros y el análisis de SG incluyó únicamente 21 eventos de muerte. Así este análisis preliminar reportó una reducción en el riesgo de muerte con alectinib en comparación con crizotinib (HR 0.28, IC 95 % 0.12 – 0.68, p=0.0027) (madurez de los datos: 11 %), aunque no se trata de resultados confirmatorios. En cuanto a los EA, se reportó una menor tasa de EA serios, EA de grado 3 a 5, y discontinuación debido a EA con alectinib en comparación con crizotinib.

Los factores que afectan la validez de los resultados del estudio ALESIA son los mismos que los descritos para el estudio ALEX, lo que incluye las limitaciones en el diseño y la conducción del estudio (el diseño de etiqueta abierta y el patrocinio por la industria farmacéutica que produce alectinib), el aporte de evidencia indirecta (considerando que el comparador del estudio fue crizotinib y no la quimioterapia basada en platino), el uso de la SLP como desenlace principal de eficacia (que como se ha descrito previamente no es desenlace que se haya validado en la literatura como subrogado de desenlaces clínicos importantes desde la perspectiva del paciente, como la SG o la calidad de vida), y el reporte de análisis con datos preliminares de SG (que puede dar lugar a asociaciones espurias debido a la pequeña cantidad de eventos registrados) que no son confirmatorios. De manera adicional, los resultados de ALESIA corresponden a una población netamente asiática, lo que limita la extrapolación de los resultados a la población peruana.



En cuanto a la evidencia de ALEX y ALESIA, cabe mencionar que la información más relevante para efectos de esta evaluación proviene del estudio ALEX. Esto no solo se debe a que se trata de un estudio global, sino también a que informa resultados de desenlaces finales con un mayor seguimiento (i.e., SG y seguridad) en comparación con los informados en el estudio ALESIA (seguimiento mínimo de 44 meses en ALEX (Mok et al. 2020) versus 12 meses en ALESIA (Zhou et al. 2019)).

Con base en la evidencia disponible, los argumentos de decisión sobre el uso de alectinib en la institución fueron los siguientes:

- 
- 
1. Todas las GPC recomiendan el uso de alectinib en la población objetivo del dictamen con base en los resultados de SLP de los ECA ALEX y ALESIA, que compararon alectinib versus crizotinib.
 2. Aunque no se identificaron ECA que compararan alectinib versus la quimioterapia basada en platino en la población objetivo del presente dictamen, sí se identificó una RS con meta-análisis en red que permitió una comparación indirecta entre ambos tratamientos.
 3. Las comparaciones indirectas del meta-análisis en red sugieren que, en comparación con la quimioterapia, alectinib mejora la SLP, pero no ofrecería beneficio en desenlaces de relevancia clínica desde la perspectiva del paciente, como la SG y los EA.
 4. Con respecto a la SLP (desenlace principal de los estudios ALEX y ALESIA), no se ha demostrado que este sea un sustituto válido de la SG o la calidad de vida, limitando su utilidad en la evaluación del riesgo-beneficio.
 5. La población objetivo de la presente evaluación tiene una alternativa de tratamiento en EsSalud (quimioterapia basada en platino) que cuenta con una amplia experiencia de uso en la institución.
 6. En virtud del costo de oportunidad como legítimo principio de salud colectiva, la inversión de los recursos de EsSalud en el financiamiento de alectinib implicaría dejar de financiar otras tecnologías eficaces y seguras actualmente disponibles para los asegurados, lo que no puede justificarse técnicamente con la evidencia disponible.

VI. CONCLUSIONES

- Este documento tuvo como objetivo actualizar el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 009-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2019 "Eficacia y seguridad del uso de alectinib en el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer metastásico de pulmón de células no pequeñas ALK-positivo" (IETSI-EsSalud 2019), publicado en febrero de 2019. La población de interés fueron pacientes adultos con CPCNP metastásico, ALK-positivo, sin tratamiento sistémico previo para la enfermedad avanzada. La intervención de interés fue alectinib 600 mg dos veces al día. El comparador de interés fue la quimioterapia basada en platino.
- La búsqueda de literatura permitió identificar siete publicaciones que aportan información de relevancia para fines de la presente actualización: tres GPC realizadas por la NCCN (NCCN 2022), la ESMO (Planchard et al. 2020) y la ASCO (Hanna et al. 2021), una RS con meta-análisis (Ma et al. 2021), dos publicaciones del ECA ALEX: el análisis actualizado de SG (Mok et al. 2020) y el análisis de calidad de vida (Pérol et al. 2019), y una publicación del ECA ALESIA (Zhou et al. 2019). No se identificaron estudios que compararan directamente alectinib versus la quimioterapia en la población objetivo del presente dictamen.
- Todas las GPC identificadas recomendaron el uso de alectinib en la población objetivo del presente dictamen basado en los resultados de SLP de los ECA ALEX y ALESIA, que compararon alectinib versus crizotinib.
- Los resultados del MA en red de Ma et al. (comparación indirecta) mostraron una mejora con alectinib en comparación con la quimioterapia en la SLP, pero no en la SG y los EA. La evidencia utilizada incluyó los estudios ALEX y ALESIA. Aunque los MA en red son actualmente la mejor evidencia disponible para comparar alectinib y quimioterapia, este MA en red, en particular, tiene limitaciones que afectan la validez de sus resultados.
- Los resultados de los estudios ALEX (estudio global) y ALESIA (población asiática) mostraron diferencias estadísticamente significativas a favor de alectinib en el desenlace principal, SLP. Los resultados de SG disponibles actualmente para ambos estudios aún son inmaduros y, por lo tanto, no son concluyentes. Los datos de seguridad a largo plazo y de calidad de vida sugieren que no hay diferencias entre alectinib y crizotinib. Considerando que estos estudios comparan alectinib versus crizotinib, y no versus la quimioterapia, los resultados de ambos estudios constituyen evidencia indirecta para los efectos de este dictamen, lo que afecta su validez.





- Con respecto a la SLP, el desenlace principal de los estudios ALEX y ALESIA, no se ha demostrado que sea un sustituto válido de la SG o la calidad de vida, por lo que no pueden ser valorados en la evaluación del riesgo-beneficio.
- Con base en el cuerpo de la evidencia disponible, existe aún incertidumbre en la relación riesgo-beneficio de alectinib versus quimioterapia en la población objetivo.
- Por lo previamente expuesto, el IETSI no aprueba el uso de alectinib en pacientes adultos con CPCNP metastásico, ALK-positivo, sin tratamiento previo para la enfermedad avanzada.



VII. RECOMENDACIONES

Se recomienda actualizar el cuerpo de la evidencia de este dictamen cuando los datos finales de SG estén disponibles o cuando se identifiquen ECA que respondan directamente a la pregunta PICO establecida en el presente dictamen.



VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 
- American Cancer Society. 2022. "What Is Lung Cancer?" Accessed January 24. <https://www.cancer.org/cancer/lung-cancer/>.
- Ando, Koichi, Ryo Manabe, Yasunari Kishino, Sojiro Kusumoto, Toshimitsu Yamaoka, Akihiko Tanaka, Tohru Ohmori, and Hironori Sagara. 2021. "Comparative Efficacy and Safety of Lorlatinib and Alectinib for ALK-Rearrangement Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer in Asian and Non-Asian Patients: A Systematic Review and Network Meta-Analysis." *Cancers* 13 (15): 3704. doi:10.3390/cancers13153704.
- Bassler, Dirk, Matthias Briel, Victor M Montori, Melanie Lane, Paul Glasziou, Qi Zhou, Diane Heels-Ansdell, Stephen D Walter, and Gordon Guyatt. 2010. "Stopping Randomized Trials Early for Benefit and Estimation of Treatment Effects." *Jama* 303 (12): 1180–87. doi:10.1001/jama.294.17.2203.
- Camidge, D. Ross, Rafal Dziadziuszko, Solange Peters, Tony Mok, Johannes Noe, Malgorzata Nowicka, Shirish M. Gadgeel, et al. 2019. "Updated Efficacy and Safety Data and Impact of the EML4-ALK Fusion Variant on the Efficacy of Alectinib in Untreated ALK-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer in the Global Phase III ALEX Study." *Journal of Thoracic Oncology* 14 (7): 1233–43. doi:10.1016/j.jtho.2019.03.007.
- 
- Chuang, Cheng-Hao, Hsiao-Ling Chen, Hsiu-Mei Chang, Yu-Chen Tsai, Kuan-Li Wu, I-Hua Chen, Kung-Chao Chen, et al. 2021. "Systematic Review and Network Meta-Analysis of Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Inhibitors for Treatment-Naïve ALK-Positive Lung Cancer." *Cancers* 13 (8): 1966. doi:10.3390/cancers13081966.
- Clegg, A, D A Scott, P Hewitson, M Sidhu, and N Waugh. 2002. "Clinical and Cost Effectiveness of Paclitaxel, Docetaxel, Gemcitabine, and Vinorelbine in Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review." *Thorax* 57 (1): 20–28. doi:10.1136/thorax.57.1.20.
- DIGEMID - MINSA. 2021. "Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos." Accessed December 1. <http://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx>.
- Elliott, Jesse, Zemin Bai, Shu-Ching Hsieh, Shannon E. Kelly, Li Chen, Becky Skidmore, Said Yousef, Carine Zheng, David J. Stewart, and George A. Wells. 2020. "ALK Inhibitors for Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Network Meta-Analysis." Edited by Robert M Lafrenie. *PLOS ONE* 15 (2): e0229179. doi:10.1371/journal.pone.0229179.
- 
- EMA. 2021. "Find Medicines." Accessed December 14. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>.
- FDA. 2021. "FDA Approved Drug Products." Accessed December 14. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/>.
- 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: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 39 (9): 1040–91. doi:10.1200/JCO.20.03570.
- Hida, Toyooki, Hiroshi Nokihara, Masashi Kondo, Young Hak Kim, Koichi Azuma, Takashi Seto, Yuichi Takiguchi, et al. 2017. "Alectinib versus Crizotinib in Patients with ALK -Positive Non-Small-Cell Lung Cancer (J-ALEX): An Open-Label, Randomised Phase 3 Trial." *The Lancet* 390 (10089). Elsevier Ltd: 29–39. doi:10.1016/S0140-6736(17)30565-2.
- Hoang, Tung, Seung-Kwon Myung, Thu Thi Pham, Jeongseon Kim, and Woong Ju. 2020. "Comparative Efficacy of Targeted Therapies in Patients with Non-Small Cell

Lung Cancer: A Network Meta-Analysis of Clinical Trials." *Journal of Clinical Medicine* 9 (4): 1063. doi:10.3390/jcm9041063.

- 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*. <https://ietsi.essalud.gob.pe/dictamenes/dictamen-n-019-sdepfyots-dets-ietsi-2016/>.
- IETSI-EsSalud. 2018. "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° 007—SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2018*. https://ietsi.essalud.gob.pe/wp-content/uploads/2021/06/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 ALK-Positivo." *Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 009—SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2019*. Lima, Perú. <https://ietsi.essalud.gob.pe/dictamenes/dictamen-n-009-sdepfyots-dets-ietsi-2019/>.
- Institute for Health Metrics and Evaluation. 2022. "Global Burden of Disease. Data Visualizations." *University of Washington*. Accessed January 24. <http://www.healthdata.org/results/data-visualizations>.
- Lundh, A, J Lexchin, B Mintzes, Schroll Jb, and L Bero. 2017. "Industry Sponsorship and Research Outcome (Review)." *Cochrane Database of Systematic Reviews*, no. 2. doi:10.1002/14651858.MR000033.pub3. www.cochranelibrary.com.
- Ma, Hao-chuan, Yi-hong Liu, Kai-lin Ding, Yu-feng Liu, Wen-jie Zhao, Yan-juan Zhu, Xue-song Chang, et al. 2021. "Comparative Efficacy and Safety of First-Line Treatments for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer with ALK-Rearranged: A Meta-Analysis of Clinical Trials." *BMC Cancer* 21 (1): 1278. doi:10.1186/s12885-021-08977-0.
- Mok, T., D.R. Camidge, S.M. Gadgeel, R. Rosell, R. Dziadziuszko, D.-W. Kim, M. Pérol, et al. 2020. "Updated Overall Survival and Final Progression-Free Survival Data for Patients with Treatment-Naive Advanced ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer in the ALEX Study." *Annals of Oncology* 31 (8): 1056–64. doi:10.1016/j.annonc.2020.04.478.
- Nakagawa, Kazuhiko, Toyooki Hida, Hiroshi Nokihara, Masahiro Morise, Koichi Azuma, Young Hak Kim, Takashi Seto, et al. 2020. "Final Progression-Free Survival Results from the J-ALEX Study of Alectinib versus Crizotinib in ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer." *Lung Cancer* 139 (January): 195–99. doi:10.1016/j.lungcan.2019.11.025.
- NCCN. 2022. "NCCN Guidelines: Non-Small Cell Lung Cancer. Version 1.2022 - December 7, 2021." Accessed January 19. https://www.nccn.org/guidelines/category_1.
- Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. 2000. "Chemotherapy for Non-Small Cell Lung Cancer." *Cochrane Database of Systematic Reviews*, April. doi:10.1002/14651858.CD002139.
- Peng, Ling, Dafeng Lu, Yang Xia, Shaodong Hong, Giovanni Selvaggi, Justin Stebbing, Yilan Sun, and Fei Liang. 2021. "Efficacy and Safety of First-Line Treatment Strategies for Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: A Bayesian Network Meta-Analysis." *Frontiers in Oncology* 11 (November): 1–9. doi:10.3389/fonc.2021.754768.
- Pérol, Maurice, Nick Pavlakakis, Evgeny Levchenko, Marco Platania, Julio Oliveira, Silvia Novello, Rita Chiari, et al. 2019. "Patient-Reported Outcomes from the Randomized





Phase III ALEX Study of Alectinib versus Crizotinib in Patients with ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer." *Lung Cancer* 138 (October). Elsevier: 79–87. doi:10.1016/j.lungcan.2019.10.002.

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

Planchard, D., S. Popat, K. Kerr, S. Novello, E. F. Smit, C. Faivre-Finn, T. S. Mok, et al. 2020. "Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-up - Updated Version Published 15 September 2020." www.esmo.org/guidelines/lung-and-chest-tumours/.

Sistema SAP - EsSalud. 2020. "Sistema Informático SAP - EsSalud."

Solomon, Benjamin. 2017. "First-Line Treatment Options for ALK-Rearranged Lung Cancer." *The Lancet* 389 (10072). Elsevier Ltd: 884–86. doi:10.1016/S0140-6736(17)30124-1.

Solomon, Benjamin J., Dong Wan Kim, Yi Long Wu, Kazuhiko Nakagawa, Tarek Mekhail, Enriqueta Felip, Federico Cappuzzo, et al. 2018. "Final Overall Survival Analysis from a Study Comparing First-Line Crizotinib versus Chemotherapy in Alk-Mutation-Positive Non-small-Cell Lung Cancer." *Journal of Clinical Oncology* 36 (22): 2251–58. doi:10.1200/JCO.2017.77.4794.

Solomon, Benjamin J., Tony Mok, Dong-Wan Kim, Yi-Long Wu, Kazuhiko Nakagawa, Tarek Mekhail, Enriqueta Felip, et al. 2014. "First-Line Crizotinib versus Chemotherapy in ALK-Positive Lung Cancer." *New England Journal of Medicine* 371 (23): 2167–77. doi:10.1056/nejmoa1408440.

Solomon, Benjamin, and Christine M Lovly. 2022. "Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Fusion Oncogene Positive Non-Small Cell Lung Cancer." Edited by Rogerio C Lilenbaum and Sadhna R Vora. *UpToDate [Internet]*. UpToDate. Accessed January 24. www.uptodate.com.

Spiro, S G, R M Rudd, R L Souhami, J Brown, D J Fairlamb, N H Gower, L Maslove, et al. 2004. "Chemotherapy versus Supportive Care in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: Improved Survival without Detriment to Quality of Life." *Thorax* 59 (10): 828–36. doi:10.1136/thx.2003.020164.

Wang, Lida, Zhixin Sheng, Junying Zhang, Jiwu Song, Lili Teng, Liping Liu, Qianpeng Li, Baohong Wang, and Bin Li. 2021. "Comparison of Lorlatinib, Alectinib and Brigatinib in ALK Inhibitor-naïve/Untreated ALK-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Network Meta-Analysis." *Journal of Chemotherapy* 0 (0). Taylor & Francis: 1–10. doi:10.1080/1120009X.2021.1937782.

Wood, Lesley, Matthias Egger, Lise Lotte Gluud, Kenneth F. Schulz, Peter Jüni, Douglas G. Altman, Christian Gluud, Richard M. Martin, Anthony J G Wood, and Jonathan A C Sterne. 2008. "Empirical Evidence of Bias in Treatment Effect Estimates in Controlled Trials with Different Interventions and Outcomes: Meta-Epidemiological Study." *BMJ* 336 (7644): 601–5. doi:10.1136/bmj.39465.451748.AD.

Wu, Yi Long, Shun Lu, You Lu, Jianying Zhou, Yuan kai Shi, Virote Sriuranpong, James C.M. Ho, et al. 2018. "Results of PROFILE 1029, a Phase III Comparison of First-Line Crizotinib versus Chemotherapy in East Asian Patients with ALK-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer." *Journal of Thoracic Oncology* 13 (10). Elsevier Inc: 1539–48. doi:10.1016/j.jtho.2018.06.012.

Zhou, Caicun, Sang-We Kim, Thanyanan Reungwetwattana, Jianying Zhou, Yiping Zhang, Jianxing He, Jin-Ji Yang, et al. 2019. "Alectinib versus Crizotinib in Untreated Asian Patients with Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer (ALESIA): A Randomised Phase 3 Study." *The Lancet Respiratory Medicine* 7 (5): 437–46. doi:10.1016/S2213-2600(19)30053-0.



IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO

Tabla 1. Estrategia de búsqueda en PubMed

Base de datos	PubMed	Resultado
	Fecha de búsqueda: 20 de enero de 2022	
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])) Filters: from 2018/12/1 - 3000/12/12 Sort by: First Author	51

Tabla 2. Estrategia de búsqueda en Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Library	Resultado
	Fecha de búsqueda: 20 de enero de 2022	
Estrategia	#1 MeSH descriptor: [Carcinoma, Non-Small-Cell Lung] explode all trees	4647
	#2 Non-Small:ti,ab,kw	14408
	#3 Nonsmall:ti,ab,kw	9655
	#4 ALK-Positive:ti,ab,kw	235
	#5 "ECOG 0":ti,ab,kw	1399
	#6 NSCLC:ti,ab,kw	10170
	#7 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	16344
	#8 Alectinib:ti,ab,kw	134
	#9 Alecensa:ti,ab,kw	6
	#10 #8 OR #9	134
	#11 #7 AND #10 with Publication Year from 2019 to 2022, with Cochrane Library publication date Between Dec 2018 and Jan 2022, in Trials	37

Tabla 3. Estrategia de búsqueda en LILACS

Base de datos	LILACS	Resultado
	Fecha de búsqueda: 20 de enero de 2022	
Estrategia	#1 Alectinib OR Alecensa [Words] and 2019 OR 2020 OR 2021 OR 2022 [Country, year publication]	0