



PERÚ

Sector
Salud

Instituto Nacional de
Enfermedades Neoplásicas



"Decenio de la Igualdad de Oportunidades para mujeres y hombres"
"AÑO DEL BICENTENARIO DEL PERÚ: 200 AÑOS DE INDEPENDENCIA"

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

REVISIÓN RÁPIDA N° 029-2021

**Alectinib como tratamiento de primera línea
para cáncer de pulmón de células no
pequeñas con rearrreglo ALK.**



JEFATURA INSTITUCIONAL

UNIDAD FUNCIONAL DE EVALUACIÓN DE
TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Lima, 29 de Octubre del 2021



PERÚ

Sector
Salud

Instituto Nacional de
Enfermedades Neoplásicas

Revisión Rápida N° 029-2021. Alectinib como tratamiento de primera línea para cáncer de pulmón de células no pequeñas con rearreglo ALK.

Código: **UFETS-INEN.RR N° 029-2021**

Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)

Elaboración: 2021

Versión:
V.01

MC. Mg. Eduardo Payet Meza

Jefe Institucional

Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

MC. Jorge Dunstan Yataco

Director General de la Dirección de Control de Cáncer

MC. Karina Aliaga

Responsable de la Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Elaborado por:

Marina Janeth Egoavil Guerra

Fuente de financiación:

Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, en el marco del Plan Operativo Institucional del Pliego del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

Conflicto de intereses:

Los participantes en la elaboración de este documento declaran, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que afecte el desarrollo de la evaluación de la tecnología.

Citación:

Este documento deberá citarse de la siguiente manera:

UFETS-INEN. Evaluación de tecnología sanitaria revisión rápida N° 029-2021. Alectinib como tratamiento de primera línea para cáncer de pulmón de células no pequeñas con rearreglo ALK. Lima, octubre de 2021.

Correspondencia:

Para enviar sus comentarios sobre esta evaluación, escriba a:

Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS) del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN).

Av. Angamos Este 2520, Surquillo 15038 - Lima, Perú

<http://www.inen.sld.pe>

mesadepartesevirtualufets@inen.sld.pe





PERÚ

Sector
Salud

Instituto Nacional de
Enfermedades Neoplásicas

Revisión Rápida N° 029-2021. Alectinib como tratamiento de primera línea para cáncer de pulmón de células no pequeñas con rearreglo ALK.

Código: **UFETS-INEN.RR N° 029-2021**

Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)

Elaboración: 2021

Versión:
V.01

ÍNDICE

I.	RESUMEN EJECUTIVO	4
II.	ANTECEDENTES	4
III.	DATOS DE LA SOLICITUD	5
IV.	ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN	5
V.	INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA	6
VI.	RESUMEN DE LA EVIDENCIA	7
VII.	RESUMEN DE DISPONIBILIDAD	17
VIII.	RESUMEN DE LA EVALUACIÓN DE COSTOS	17
IX.	RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO	18
X.	DISCUSIÓN	18
XI.	CONCLUSIONES	19





Revisión Rápida N° 029-2021. Alectinib como tratamiento de primera línea para cáncer de pulmón de células no pequeñas con rearrreglo ALK.	Código: UFETS-INEN.RR N° 029-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

I. RESUMEN EJECUTIVO

- El cáncer de pulmón se ubica entre las neoplasias con mayor incidencia y mortalidad a nivel mundial. En el Perú, según Globocan, se ubica en la segunda causa de muerte por cáncer. Los registros del INEN ubican al cáncer de pulmón como la novena neoplasia más frecuente diagnosticada durante el año 2018.
- Alrededor del 7% de CPCNP presentan el rearrreglo del gen ALK. Siendo el tratamiento dirigido hacia la inhibición del ALK la piedra fundamental de manejo en los pacientes que presentan este rearrreglo.
- Alectinib es un inhibidor de ALK de segunda generación empleado para el tratamiento de CPCNP ALK positivo y cuya característica principal es una alta penetrancia en el SNC.
- Ensayos clínicos aleatorizados (ECA) han demostrado eficacia en la supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG) en pacientes con CPCNP ALK positivo y sus eventos adversos (EA) son manejables. Una mejor calidad de vida y duración de la misma se demostró con el uso de alectinib en comparación a crizotinib.
- Las ETS coinciden en mostrarse a favor de la eficacia de alectinib, sin embargo, basándose en la costo-efectividad de la droga para los diferentes Sistemas de Salud, hubo diferencias. Las aprobaciones de las ETS se basan en acuerdos comerciales que permitió hacer la intervención costo - efectiva.
- Las revisiones sistemáticas han demostrado la eficacia de los inhibidores de ALK de segunda generación sobre crizotinib y las comparaciones indirectas muestran resultados a favor de alectinib sobre crizotinib, sobre todo en escenarios con metástasis del SNC.
- Alectinib ha sido aprobada tanto por la FDA como EMA, para su uso en la práctica clínica y se encuentra en el mercado nacional.
- El costo del tratamiento mensual con Alectinib es de S/ 12 741.60.
- La experiencia INEN ha mostrado resultados similares a los de la literatura en términos de eficacia y seguridad.
- Por lo expuesto, la UFETS en consenso con el Comité de ETS, concluye que alectinib, es una alternativa de terapia en pacientes con CPCNP ALK positivo.

II. ANTECEDENTES

En cumplimiento del inciso e, sobre nuestras funciones como UFETS, que dice: “Evaluar las tecnologías sanitarias ya existentes en la entidad, y proponer estrategias para su uso eficiente y/o reposición”, realizamos esta revisión rápida.





Revisión Rápida N° 029-2021. Alectinib como tratamiento de primera línea para cáncer de pulmón de células no pequeñas con rearreglo ALK.		Código: UFETS-INEN.RR N° 029-2021
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

III. DATOS DE LA SOLICITUD

Intervención solicitada:	Alectinib
Indicación específica:	Tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) metastásico positivo para el rearreglo de la cinasa del linfoma anaplásico (ALK).
Población	6 casos al año*

*Proyectado por el área de Medicina oncológica.

IV. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

a. PREGUNTA CLÍNICA

En los pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) metastásico positivo para el rearreglo de la cinasa del linfoma anaplásico (ALK), ¿Es eficaz y seguro alectinib como tratamiento de primera línea?

P	Pacientes con diagnóstico de CPCNP ALK positivo metastásico.
I	Alectinib
C	Crizotinib
O	Sobrevida Global Sobrevida Libre de Progresión Tasa de respuesta Seguridad

b. RECOLECCIÓN DE LOS MANUSCRITOS A REVISAR

Tipos de estudios:

La estrategia de búsqueda sistemática de información científica para el desarrollo del presente informe se realizó siguiendo las recomendaciones de la Pirámide jerárquica de la evidencia propuesta por Haynes y se consideró los siguientes estudios:

- Sumarios y guías de práctica clínica.
- Revisiones sistemáticas y/o meta-análisis.
- Ensayos Controlados Aleatorizados (ECA)
- Estudios Observacionales (cohortes, caso y control, descriptivos)

No hubo limitaciones acerca de la fecha de publicación o el idioma para ningún estudio.

Fuentes de información:

- De acceso libre





Revisión Rápida N° 029-2021. Alectinib como tratamiento de primera línea para cáncer de pulmón de células no pequeñas con rearreglo ALK.

Código: **UFETS-INEN.RR N° 029-2021**

Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)

Elaboración: 2021

Versión:
V.01

- Bases de datos: Pubmed, Cochrane.

Fecha de búsqueda: La búsqueda sistemática incluyó a todos los estudios publicados sin límite de antigüedad.

Términos de Búsqueda

Considerando la pregunta PICO se construyó dos estrategias de búsqueda, sin restricciones en el idioma ni en periodo de publicación. A continuación, se detallan las estrategias de búsqueda realizadas hasta octubre del 2021.

Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado respuesta pregunta clínica
COCHRANE	"alectinib" AND "carcinoma, non small cell lung" AND "alk" Fecha de búsqueda: octubre 2021	23 estudios Seleccionados : 2
PUBMED	("alectinib"[Supplementary Concept] OR "alectinib"[All Fields]) AND "carcinoma, non small cell lung"[MeSH Terms] AND "alk"[All Fields] Fecha de búsqueda: octubre 2021	283 estudios Seleccionados : 5



V. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA

El cáncer de pulmón es una de las principales neoplasias a nivel mundial y causante de una alta mortalidad con 1.8 millones de defunciones.¹ En el año 2020, Globocan estimó para el Perú 2 888 nuevos casos de cáncer de pulmón y una mortalidad de 7.4%.² Según los datos de epidemiología del INEN, en el año 2017 y 2018 se reportaron 434 y 447 nuevos casos, respectivamente.³

El cáncer de pulmón generalmente se presenta en etapas avanzadas de la enfermedad y la sobrevida a los 5 años sigue siendo menor al 10%.⁴ La presencia de ciertas alteraciones moleculares que comandan la carcinogénesis en cáncer de pulmón, que involucran principalmente a mutaciones en el gen del Factor de Crecimiento Epidermal

¹ <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>

² <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/604-peru-fact-sheets.pdf>

³ <https://portal.inen.sld.pe/wp-content/uploads/2019/12/INEN-2009-2018.pdf>

⁴ Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumours. J Thorac Oncol. 2007;2:706-14



Revisión Rápida N° 029-2021. Alectinib como tratamiento de primera línea para cáncer de pulmón de células no pequeñas con rearrreglo ALK.	Código: UFETS-INEN.RR N° 029-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

(EGFR) y rearrreglo del gen de la cinasa de Linfoma Anaplásico (ALK), han sentado la base del tratamiento personalizado en cáncer de pulmón.⁵

La fusión de ALK (2p23) con *echinoderm microtubule-associated protein-like 4 gene* (EML4 - 2p21) fue identificado en una población de pacientes en el año 2007.⁶ El rearrreglo del gen ALK está asociado a ciertas características clínicas como: pacientes jóvenes, no fumadores, histología de adenocarcinoma con componente mucinoso o de células en anillo de sello.⁷ La frecuencia de presentación de esta alteración molecular es aproximadamente un 5 a 7%⁸; en el Perú la frecuencia de presentación ha sido reportada en aproximadamente 10%.⁹

Crizotinib fue la primera droga que se aprobó para estas fusiones.¹⁰ El estudio PROFILE 1014¹¹ desarrollado en pacientes con cáncer de pulmón ALK positivos que comparó crizotinib versus una dupleta de platino en primera línea de tratamiento, demostró la superioridad de crizotinib en términos de supervivencia libre de progresión de 10.9 meses contra 7.7 meses con un hazard ratio para progresión o muerte con crizotinib de 0.45; (IC 95%, 0.35 - 0.60; P<0.001). Siendo desde entonces crizotinib el tratamiento estándar para cáncer de pulmón con translocaciones ALK.

El alectinib (CH5424602; Chugai Pharmaceutical y F. Hoffmann – La Roche) es un potente inhibidor de la tirosina cinasa ALK con una concentración inhibitoria máxima del 50% de 1.9 nmol por litro en análisis enzimáticos y con actividad contra los efectos de varias mutaciones ALK que confieren resistencia a crizotinib. A diferencia del crizotinib, alectinib penetra el SNC; no es un sustrato de la glicoproteína P, un transportador de eflujo clave ubicado en la barrera hematoencefálica. Tanto en las investigaciones preclínicas como en las clínicas, alectinib fue activo en el SNC.¹²

El presente informe analizará la eficacia y seguridad de alectinib como tratamiento de primera línea en CPCNP ALK positivo.

VI. RESUMEN DE LA EVIDENCIA

6.1.- EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA.

⁵ Cheng L, Alexander RE, MacLennan GT, et al.. Molecular pathology of lung cancer: key to personalized medicine.. Mod Pathol. 2012;25:347-69.

⁶ Soda M, Choi YL, Enomoto M, et al.. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer.. Nature. 2007;448:561-6.

⁷ Shaw, A.T.; Yeap, B.Y.; Mino-Kenudson, M.; Digumarthy, S.R.; Costa, D.B.; Heist, R.S.; Solomon, B.; Stubbs, H.; Admane, S.; McDermott, U.; et al. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK. J. Clin. Oncol. 2009, 27, 4247–4253.

⁸ Barlesi, F.; Mazieres, J.; Merlio, J.P.; Debieuvre, D.; Mosser, J.; Lena, H.; Ouafik, L.; Besse, B.; Rouquette, I.; Westeel, V.; et al. Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: Results of a 1-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT). Lancet 2016, 387, 1415–1426.

⁹ Arrieta O, Cardona AF, Bramuglia G, Cruz-Rico G, et al. Molecular Epidemiology of ALK Rearrangements in Advanced Lung Adenocarcinoma in Latin America. Oncology. 2018 Nov 26:1-10.

¹⁰ Solomon, B. J., Mok, T., Kim, D. W., Wu, Y. L., Nakagawa, K., Mekhail, T., et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. New England Journal of Medicine. 2014; 371(23): p. 2167-2177.

¹¹ Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. N Engl J Med 2013;368:2385-94.

¹² Gadgeel SM, Gandhi L, Riely GJ, et al. Safety and activity of alectinib against systemic disease and brain metastases in patients with crizotinib-resistant ALK- rearranged non-small-cell lung cancer (AF-002JG): results from the dose-finding portion of a phase 1/2 study. Lancet Oncol 2014;15:1119-28.





Revisión Rápida N° 029-2021. Alectinib como tratamiento de primera línea para cáncer de pulmón de células no pequeñas con rearreglo ALK.

Código: UFETS-INEN.RR N°
029-2021

Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)

Elaboración: 2021

Versión:
V.01

RECOMENDACIONES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

INSTITUCIÓN	TECNOLOGÍA	INDICACIÓN	
NICE (2018)	Alectinib	Alectinib para el cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado ALK positivo no tratado.	SÍ
SMC (2018)	Alectinib	Alectinib 150 mg cápsulas duras.	SÍ
CADTH (2018)	Alectinib	Alecensaro para el cáncer de pulmón de células no pequeñas (primera línea).	NO

En el 2018, *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE, por sus siglas en inglés) realiza una ETS titulada "*Alectinib for untreated ALK positive advanced non-small-cell lung cancer*".¹³ Los evaluadores recomiendan el uso de alectinib, dentro de la autorización de comercialización, como alternativa de tratamiento en primera línea en pacientes adultos con CPCNP ALK positivo. Esta recomendación está sujeta a un acuerdo comercial confidencial entre el sistema nacional de salud del Reino Unido (NHS, por sus siglas en inglés) y la compañía comercializadora. Este informe toma como principal evidencia en el escenario de alectinib en primera línea, al ECA de fase III ALEX, el cual será descrito en esta ETS. Resumidamente, este ECA concluye que alectinib prolonga la SLP en comparación con crizotinib, pero no brinda evidencia suficiente para determinar si aumenta la SG. Sin embargo, basándose en la evidencia disponible a la fecha de su informe y considerando el acuerdo económico confidencial mencionado, la costo-efectividad de alectinib en comparación con crizotinib se encuentra dentro del rango considerado por NICE como aceptable dentro del Sistema de Salud del Reino Unido.

El *Scottish Medicines Consortium* (SMC, por siglas en inglés), desarrolló la ETS: "*Alectinib 150mg hard capsules (Alecensa)*" en el 2018.¹⁴ Esta ETS aprobó el uso de alectinib dentro del Sistema de Salud de Escocia para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CPCNP ALK positivo avanzado. La aprobación considera los beneficios económicos del Esquema de Acceso para el Paciente, que involucra un descuento del costo del medicamento de forma que este sea costo-efectivo para su sistema de salud. La evidencia considerada fue el ECA fase III: ALEX, ya mencionado anteriormente. Esta ETS también resalta la mayor SLP en pacientes que recibieron alectinib, mostrando aproximadamente 15 meses de diferencia en comparación a crizotinib y se reportó también su beneficio sobre la progresión al SNC. Los autores también mencionan las limitaciones del ECA y comentan que los datos de SG se

¹³ National Institute for Health and Care Excellence. 2018. "Alectinib for Untreated ALK- Positiva Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer." <https://www.nice.org.uk/guidance/ta536>.

¹⁴ Scottish Medicines Consortium. 2018. "Alectinib 150nng Hard Capsules (Alecensa®)." <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/alectinib-hydrochloride-alecensa-fullsubmission-smc2012/>.



Revisión Rápida N° 029-2021. Alectinib como tratamiento de primera línea para cáncer de pulmón de células no pequeñas con rearreglo ALK.	Código: UFETS-INEN.RR N° 029-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

encuentran aún inmaduros (para la fecha de su informe). Utilizando la información mencionada y considerando el descuento confidencial ofrecido por la compañía comercializadora, los elaboradores de la ETS concluyeron que alectinib es más costo-efectivo que crizotinib para el sistema de salud escocés.

Por otro lado, la *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* realizó la ETS titulada "*Alecensaro for NonSmall Cell Lung Cancer (first line)*" en el 2018.¹⁵ El comité de expertos en revisiones (*pERC*, por sus siglas en inglés) que llevó a cabo la evaluación, recomendó el reembolso de alectinib en el tratamiento de primera línea de CPCNP metastásico ALK positivo o localmente avanzado si se cumple con mejorar el perfil de costo - efectividad hasta un nivel aceptable a través de un descuento por parte de la compañía farmacéutica. Al momento de la evaluación, el precio presentado con la solicitud, alectinib no fue costo-efectivo frente a crizotinib. Esta recomendación se basó en el ECA de fase III: ALEX. Los autores de esta ETS comentan los beneficios de alectinib frente a crizotinib en términos de SLP, pero mencionan las limitaciones en cuanto a la data de SG (A la fecha de su informe aún no había data madura). Por lo tanto, la recomendación a favor de alectinib depende del descuento que pueda proveer la compañía, de manera que sea costo-efectivo el uso de alectinib en comparación con crizotinib en este escenario clínico.

6.2.- RECOMENDACIONES DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA.

- **Guías de prácticas clínicas en oncología de la Red Nacional Integral de Cáncer (NCCN por sus siglas en inglés)¹⁶:**
 - Las guías NCCN en su última versión: V6.2021, recomiendan alectinib como primera línea de tratamiento para pacientes con CPCNP ALK positivo metastásico (Categoría 1), y tiene categoría 2A, si durante otro tratamiento sistémico recibe el resultado del rearreglo ALK positivo y deciden cambiar de tratamiento. Así mismo, mencionan su recomendación de uso en líneas subsecuentes (Categoría 2A).
- **Guías de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO por sus siglas en inglés)¹⁷:**
 - La guía ESMO, publicada en septiembre de 2020, menciona que alectinib, se recomiendan como primera línea de tratamiento en CPCNP ALK positivo. (Categoría I-A). Hacen mención de su recomendación en el escenario con compromiso de SNC (Categoría III-A). También recomiendan su uso en pacientes que han progresado o no toleran crizotinib (Categoría I-A).
- **Documento técnico: "Tratamiento Oncológico Médico del Cáncer de Pulmón de Células no pequeñas" - INEN¹⁸:**

¹⁵ Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. 2018. "Alecensaro for Non- Small Cell Lung Cancer (First Line)." <https://cadth.ca/alecensaro-non-small-cell-lung-cancer-first-line-details>.

¹⁶ https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf

¹⁷ <https://www.esmo.org/content/download/347819/6934778/1/ESMO-CPG-mNSCLC-15SEPT2020.pdf>

¹⁸ <https://portal.inen.sld.pe/wp-content/uploads/2019/09/RJ-341-2019.pdf>





Revisión Rápida N° 029-2021. Alectinib como tratamiento de primera línea para cáncer de pulmón de células no pequeñas con rearreglo ALK.		Código: UFETS-INEN.RR N° 029-2021
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

- El DT elaborado por INEN en el 2019, hace recomendación de uso de alectinib en el escenario de CPCNP ALK positivo como opción de tratamiento en primera línea, siendo una estrategia de manejo superior a quimioterapia y crizotinib (Categoría IA, ESMO). También resalta su elección como primera línea en el escenario de compromiso del SNC (Categoría 1 - NCCN; IIIA - ESMO; Recomendación de la NICE en el 2019).

6.3.- REVISIONES SISTEMÁTICAS/META-ANÁLISIS:

Se encontraron referencias en Medline/PubMed y Cochrane, de las cuales al filtrar por revisiones sistemáticas/meta análisis se obtuvo 2 referencias que tras la lectura se detallan a continuación.

NOMBRE DEL ESTUDIO	RESUMEN DE LA RS/MA	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
<p>ALK inhibitors for non-small cell lung cancer: A systematic review and network meta-analysis.</p> <p>(Elliott J, Et.al- 2020)¹⁹</p>	<p>Objetivos: Evaluar la eficacia de inhibidores de ALK en CPCNP.</p> <p>Metodología: MAR. Búsqueda sistemática. Muerte relacionada a medicamentos; SLP, SG y EAS.</p> <p>Resultados: 13 ECAs. 10 muertes: Crizotinib, resto de ITKs: No. SLP: Alectinib > Crizotinib. SG: Alectinib vs Crizotinib. EAS: Crizotinib - Alectinib: presentaron; Ceritinib: no.</p> <p>Conclusiones: Tratamiento con inhibidores de ALK mejorar la SLP. Alectinib y brigatinib > crizotinib y ceritinib. SG: Sólo alectinib.</p>	Alta
<p>Effect of alectinib versus crizotinib on progression-free survival, central nervous system efficacy and adverse events in ALK-positive non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis.</p> <p>(Yang YL, Et.al- 2020)²⁰</p>	<p>Objetivos: Evaluar eficacia de alectinib vs crizotinib.</p> <p>Metodología: RS/MA: SLP; Progresión en SNC; EA.</p> <p>Resultados: 10 estudios: 4 ECA - 6 Cohorte. SLP de alectinib vs crizotinib: HR: 0.41 [0.29-0.53] - I2: 0%; alectinib SNC: 6meses: 10% y 12 meses: 16%; EA: 28 casos de EA </= grado 2 y 9</p>	Alta

¹⁹ Elliott J, Bai Z, Hsieh SC, Kelly SE, Chen L, Skidmore B, Yousef S, Zheng C, Stewart DJ, Wells GA. ALK inhibitors for non-small cell lung cancer: A systematic review and network meta-analysis. PLoS One. 2020 Feb 19;15(2):e0229179. doi: 10.1371/journal.pone.0229179. PMID: 32074131; PMCID: PMC7029857.

²⁰ Yang YL, Xiang ZJ, Yang JH, Wang WJ, Xiang RL. Effect of alectinib versus crizotinib on progression-free survival,



Revisión Rápida N° 029-2021. Alectinib como tratamiento de primera línea para cáncer de pulmón de células no pequeñas con rearreglo ALK.

Código: UFETS-INEN.RR N°
029-2021

Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)

Elaboración: 2021

Versión:
V.01

	casos de EA >= grado 3.	
	Conclusiones: Alectinib prolonga la SLP, controla la progresión a SNC y tiene buen perfil de toxicidad.	

Análisis de la evidencia

La validez interna del metaanálisis realizado por Elliot y colaboradores¹⁷ es adecuada porque su pregunta PICO está bien definida, así mismo, definen sus criterios de inclusión y exclusión de los estudios a analizar. Describen su estrategia de búsqueda y detallan los motivos por los cuales excluyen algunos artículos. Los estudios incluidos no tuvieron una evaluación de calidad. Los estudios fueron evaluados por al menos 2 expertos y si había discordancia, buscaban un acuerdo. Los resultados no fueron heterogéneos en cuanto a las muertes relacionadas al tratamiento, SG ni SLP, pero sí hubo una heterogeneidad importante en los eventos adversos severos (EAS) [$I^2=62\%$]. Mostraron los resultados empleando diagramas de MAR.

La validez externa del estudio es válida porque los pacientes que manejamos en el instituto son similares a algunos de los pacientes incluidos en los estudios, además que el tratamiento es posible en nuestro contexto clínico y los probables beneficios superan los potenciales daños.



El objetivo de esta revisión sistemática fue evaluar los efectos de los inhibidores de la cinasa del linfoma anaplásico (ALK) para el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP). Para ello realizaron búsquedas en MEDLINE, Embase, Cochrane CENTRAL y literatura gris en busca de ensayos controlados aleatorios (ECA) que incluían participantes con CPCNP con ALK o ROS1 positivo que recibieron cualquier inhibidor de ALK en comparación con placebo, otro inhibidor de ALK, o el mismo inhibidor de ALK en una dosis diferente. El resultado primario fue la muerte relacionada con el tratamiento. Los resultados secundarios fueron la sobrevida global (SG), la sobrevida libre de progresión (SLP) y los eventos adversos graves. Los datos se agruparon mediante metanálisis y metanálisis en red, y se evaluó el riesgo de sesgo. Como resultados, se identificaron trece ECAs. Hubo 10 muertes atribuidas a crizotinib, el resto de inhibidores, incluido alectinib, no reportaron muertes. Al comparar entre los diferentes ITKs, se observó que alectinib y brigatinib mejoraron la SLP sobre crizotinib y ceritinib (alectinib frente a crizotinib 0.34 [0.17–0.70]; alectinib frente a ceritinib 0.30 [0.14–0.64]). La SG mejoró con alectinib en comparación con crizotinib (0.68 [0.48–0.96]). Los resultados fueron consistentes entre los participantes con o sin tratamiento previo. Como conclusión, las muertes relacionadas con el tratamiento fueron poco frecuentes entre el CPCNP ALK positivo y ninguno con alectinib. La SLP puede mejorar con alectinib y brigatinib en comparación con otros inhibidores de ALK; sin embargo, la evaluación de la SG demuestra resultados solo a favor de alectinib sobre este desenlace importante.

En 2020, Yang y colaboradores, realizaron una revisión sistemática con metaanálisis cuyo objetivo fue evaluar las eficacias de alectinib y crizotinib en la sobrevida libre de progresión (SLP), progresión a nivel del sistema nervioso central (SNC) y los eventos

central nervous system efficacy and adverse events in ALK-positive non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Palliat Med.* 2020 Jul;9(4):1782-1796. doi: 10.21037/apm-19-643. Epub 2020 Jun 8. PMID: 32527124.



Revisión Rápida N° 029-2021. Alectinib como tratamiento de primera línea para cáncer de pulmón de células no pequeñas con rearreglo ALK.	Código: UFETS-INEN.RR N° 029-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

adversos (EA) en pacientes con CPCNP con ALK positivo.¹⁸

Realizaron búsquedas de literatura en cuatro bases de datos electrónicas: PubMed, EMBASE, *Cochrane Library* y *Web of Science*. Calcularon el cociente de riesgos instantáneos (HR) y evaluaron el efecto de alectinib y crizotinib sobre la SLP. La calidad de los estudios se evaluó mediante la herramienta *Cochrane Risk of Bias*. El sesgo de publicación se evaluó mediante la prueba de correlación de rangos de Begg y la prueba de regresión lineal ponderada de Egger. Realizaron un análisis de sensibilidad y todos los análisis se realizaron en STATA.

Como resultados, se incluyeron 10 estudios y el tamaño total de la muestra fue de 2377 pacientes. Alectinib mostró ser superior en SLP sobre crizotinib, con un HR: 0.41 (IC del 95%: 0.29 – 0.53). Según 5 ensayos clínicos, la incidencia acumulada de progresión en SNC para pacientes tratados con alectinib a los 6 meses (10%, IC del 95%: 5–16%) y a los 12 meses (16%, IC del 95%: 9–24%) fue calculado. En base a 7 estudios clínicos, se determinó el riesgo de EA relacionados con el tratamiento con alectinib: alectinib se asoció con 28 casos de EA de grado ≤ 2 y 9 casos de EA de grado ≥ 3 ; entre las 4 principales incidencias de EA de grado ≥ 3 , la creatina fosfoquinasa en sangre aumentó un 5.6%, la TGP aumentó un 2.5%, la TGO aumentó un 2.4% y la anemia un 1.8%.

Los autores concluyen que alectinib prolonga significativamente la SLP y controla mejor las metástasis del SNC que crizotinib y tiene buen perfil de toxicidad en el tratamiento de primera línea de pacientes con CPCNP con ALK positivo.

La validez interna es adecuada porque su pregunta PICO está bien definida, así mismo, definen sus criterios de inclusión y exclusión de los estudios a analizar. Describen su estrategia de búsqueda y detallan los motivos por los cuales excluyen algunos artículos. Los estudios incluidos tuvieron una evaluación de calidad. Los estudios fueron evaluados por al menos 2 expertos y si había discordancia, hubo un tercer experto. Los resultados no fueron heterogéneos en cuanto a la SLP, pero sí hubo una heterogeneidad importante en los resultados mostrados para progresión de SNC a los 6 y 12 meses ($I^2=81.5\%$ y 85.8% , respectivamente) y esta heterogeneidad persiste, aunque en menor medida, a pesar de un análisis estratificado para solo ECA ($I^2=60.9\%$ y 74.4% , respectivamente). Mostraron los resultados empleando diagramas de Forest plot.

La validez externa del estudio es válida porque los pacientes que manejamos en el instituto son similares a algunos de los estudios incluidos, además que el tratamiento es posible en nuestro contexto clínico y los probables beneficios sobrepasan los potenciales daños.

Las limitaciones del estudio es que hubo tanto ECA como también estudios de cohorte y existió diferencias en las dosis de medicación entre los estudios de Japón en comparación a los realizados fuera de ese país (300 mg dos veces al día vs 600mg dos veces al día), sin embargo, los resultados de los estudios japoneses son similares en resultados a los estudios en otros países.

6.4.- ESTUDIOS CLÍNICOS RELEVANTES:

Se encontró 3 ensayos clínicos aleatorizados que responden a la pregunta PICO de esta ETS, y que se presentan a continuación. No se encontró Evaluaciones económicas:





Revisión Rápida N° 029-2021. Alectinib como tratamiento de primera línea para cáncer de pulmón de células no pequeñas con rearreglo ALK.		Código: UFETS-INEN.RR N° 029-2021
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

NOMBRE DEL ESTUDIO	RESUMEN DEL ESTUDIO	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
<p>Alectinib versus Crizotinib in untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer.</p> <p>(Peters S, et.al. - 2017)²¹</p>	<p>Tipo de estudio: ECA Fase III, abierto, multicéntrico.</p> <p>Objetivo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Primario: Sobrevida libre de progresión (SLP) evaluada por el investigador. - Secundario: <ul style="list-style-type: none"> - SLP evaluado por comité revisor independiente. - Tiempo a la progresión en SNC. - Tasa de respuesta objetiva. - Sobrevida global (SG). - Duración de la respuesta. - Tasa de respuesta de la enfermedad metastásica en SNC. - Duración de la respuesta en SNC. - Seguridad. <p>Metodología:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Población: Paciente con diagnóstico de cáncer de pulmón ALK+ determinado por inmunohistoquímica centralmente con el método de Ventana D5F3. - ECOG 0-2. - No tratamiento sistémico previo. <p>Resultados:</p> <ul style="list-style-type: none"> - SLP: Alectinib: No alcanzada (IC95 %: 17.7 - no estimable) meses vs crizotinib: 11.1 (IC del 95%: 9.1 - 13.1) meses. HR 0.47 (IC del 95%: 0.34–0.65); P<0.001 <p>Conclusión: Alectinib es superior en eficacia y tiene menor toxicidad que Crizotinib.</p>	Alta
<p>Updated overall survival and final</p>	<p>Tipo de estudio: ECA Fase III, abierto, multicéntrico.</p> <p>Objetivo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - SLP - SG 	Alta



²¹ Peters S, Camidge DR, Shaw AT, Gadgeel S, Ahn JS, Kim DW, Ou SI, Pérol M, Dziadziuszko R, Rosell R, Zeaiter A, Mityr E, Golding S, Balas B, Noe J, Morcos PN, Mok T; ALEX Trial Investigators. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2017 Aug 31;377(9):829-838. doi: 10.1056/NEJMoa1704795. Epub 2017 Jun 6. PMID: 28586279.



Revisión Rápida N° 029-2021. Alectinib como tratamiento de primera línea para cáncer de pulmón de células no pequeñas con rearreglo ALK.

Código: **UFETS-INEN.RR N° 029-2021**

Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)

Elaboración: 2021

Versión:
V.01

<p>progression-free survival data for patients with treatment-naive advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer in the ALEX study.</p> <p>(Mok T, et.al. - 2020)²²</p>	<p>Metodología:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ALEX <p>Resultados:</p> <ul style="list-style-type: none"> - SLP: Alectinib: 34.8 meses vs crizotinib: 10.9; HR 0.43 (IC del 95%: 0.32 - 0.58). - SG: Mediana de 57.4 meses vs no encontrada en alectinib. HR 0.67; IC del 95%: 0.46 - 0.98). <p>Conclusión: Alectinib es superior en SLP a crizotinib. Datos de SG aún inmaduros, pero con una mayor tasa a favor de alectinib.</p>	
<p>Patient-reported outcomes from the randomized phase III ALEX study of alectinib versus crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer.</p> <p>(Pérol M, et.al. - 2019)²³</p>	<p>Tipo de estudio: ECA Fase III, abierto, multicéntrico.</p> <p>Objetivo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Valorar la tolerabilidad de los síntomas relacionados con el tratamiento y calidad de vida. <p>Metodología:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Resultados reportados por el paciente (PRO) - ALEX: EORTC QLC-C30 y QLC-LC13. <p>Resultados:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mejoría clínica en ambos brazos, pero mayor duración en alectinib vs crizotinib (tos: semana 96 vs 84, respectivamente) - Tiempo al deterioro clínico: No diferencias. HR 1.10; IC del 95%: 0.72 - 1.68). - Cambio medio desde el inicio al tratamiento en la HRQoL y el funcionamiento cognitivo: Ambos brazos mostraron mejoría y similar mediana del TTD en el estado de salud global (HR 0,72, IC del 95%: 0,38–1,39) 	<p>Alta</p>

²² Mok T, Camidge DR, Gadgeel SM, Rosell R, Dziadziuszko R, Kim DW, Pérol M, Ou SI, Ahn JS, Shaw AT, Bordogna W, Smoljanović V, Hilton M, Ruf T, Noé J, Peters S. 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. *Ann Oncol.* 2020 Aug;31(8):1056-1064. doi: 10.1016/j.annonc.2020.04.478. Epub 2020 May 11. PMID: 32418886.

²³ Pérol M, Pavlakis N, Levchenko E, Platania M, Oliveira J, Novello S, Chiari R, Moran T, Mitry E, Nüesch E, Liu T, Balas B, Konopa K, Peters S. 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.* 2019 Dec;138:79-87. doi: 10.1016/j.lungcan.2019.10.002. Epub 2019 Oct 11. PMID: 31654838.



Revisión Rápida N° 029-2021. Alectinib como tratamiento de primera línea para cáncer de pulmón de células no pequeñas con rearreglo ALK.		Código: UFETS-INEN.RR N° 029-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)		Elaboración: 2021	Versión: V.01

	<p>y función cognitiva (HR 0,85, IC del 95%: 0,55–1,33).</p> <ul style="list-style-type: none"> - Empeoramiento de los síntomas del cáncer de pulmón desde el inicio al tratamiento: Mayor empeoramiento en crizotinib. <p>Conclusión: Los PRO demuestran la mayor eficacia y tolerabilidad de alectinib vs crizotinib.</p>	
--	--	--

a. Análisis de la evidencia

Peters y colaboradores,²¹ desarrollaron el ECA ALEX. El cual es un ensayo aleatorizado, abierto, fase III. Se asignaron al azar 303 pacientes con CPCNP avanzado ALK positivo sin tratamiento previo para recibir alectinib (600 mg dos veces al día) o crizotinib (250 mg dos veces al día). El *outcome* primario fue la sobrevida libre de progresión (SLP) evaluada por el investigador. Los *outcomes* secundarios fueron la SLP evaluada por un comité de revisión independiente, el tiempo hasta la progresión del SNC, la tasa de respuesta objetiva y la sobrevida global.



Dentro de los resultados, durante una mediana de seguimiento de 17.6 meses (crizotinib) y 18.6 meses (alectinib), se produjo un evento de progresión de la enfermedad o muerte, en 62 de 152 pacientes (41%) en el grupo de alectinib y 102 de 151 pacientes (68%) en el grupo de crizotinib. La tasa de SLP evaluada por el investigador fue significativamente mayor con alectinib que con crizotinib (tasa de sobrevida libre de eventos a 12 meses: 68,4% [intervalo de confianza (IC) del 95%: 61.0 a 75.9] con alectinib frente a 48.7% [IC del 95%: 40.4 a 56.9] con crizotinib; cociente de riesgo de progresión de la enfermedad o muerte: 0.47 [IC del 95%: 0.34 a 0.65]; $P < 0.001$); no se alcanzó la mediana de SLP con alectinib. Los resultados de la SLP evaluada por el comité de revisión independiente fueron consistentes con los del investigador. Un total de 18 pacientes (12%) en el grupo de alectinib tuvieron un evento de progresión en SNC, en comparación con 68 pacientes (45%) en el grupo de crizotinib (índice de riesgo de causa específica, 0.16; IC del 95%: 0.10 a 0.28; $P < 0.001$). Se produjo una respuesta en 126 pacientes en el grupo de alectinib (tasa de respuesta: 82.9%; IC del 95%: 76.0 a 88.5) y en 114 pacientes en el grupo de crizotinib (tasa de respuesta: 75,5%; IC del 95%: 67.8 a 82.1) ($P = 0.09$). Los eventos adversos de grado 3 a 5 fueron menos frecuentes con alectinib (41% frente a 50% con crizotinib).

Los autores concluyen que en comparación con crizotinib, alectinib mostró una eficacia superior y una menor toxicidad en el tratamiento de primera línea del CPCNP ALK positivo.

Con los datos del ECA, realizamos los cálculos para hallar el beneficio neto de la intervención. El riesgo relativo (RR) para la progresión o muerte es de 0.602, la reducción del riesgo relativo (RRR) es del 39.8%, la reducción del riesgo absoluto (RRA) es 0.268 y el número necesario a tratar (NNT) es 4. El incremento de riesgo de eventos adversos (IRA) con alectinib en comparación a crizotinib es -9%, por lo tanto, el número necesario para hacer daño (NND) es -12. Por lo tanto, el beneficio neto de la intervención es -0.33, lo cual nos indica que el tratamiento es más beneficioso que



PERÚ

Sector
SaludInstituto Nacional de
Enfermedades Neoplásicas**Revisión Rápida N° 029-2021.** Alectinib como tratamiento de primera línea para cáncer de pulmón de células no pequeñas con rearreglo ALK.Código: **UFETS-INEN.RR N° 029-2021**

Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)

Elaboración: 2021

Versión:
V.01

perjudicial.

Consideramos que los resultados del ensayo son válidos ya que existe aleatorización, sin embargo, no hubo cegamiento lo cual podría generar sesgo. Así mismo, el análisis de la eficacia fue por intención a tratar y los grupos fueron muy similares al inicio del ensayo. Los resultados se presentaron con intervalos de confianza lo cual permitió dar las conclusiones sobre su efectividad en lo relacionado a SLP, mas no en SG sobre todo porque los datos se encontraban inmaduros. Al tratarse de un ensayo multicéntrico, permite tomar las conclusiones del estudio a nuestros pacientes y al realizar nuestros cálculos de beneficio neto, se evidencia que la intervención es más beneficiosa en comparación a crizotinib.

Mok T, et.al en el 2020 presentaron la actualización de los datos del ECA ALEX, tanto para los datos maduros de SLP (corte: 30 de noviembre de 2018) y datos de SG hasta 5 años (corte: 29 de noviembre de 2019).²²

Los datos maduros mostraron una SLP significativamente mayor, evaluada por el investigador con alectinib [cociente de riesgo (HR) 0.43, intervalo de confianza (IC) del 95%: 0.32 a 0.58; mediana de SLP 34.8 versus 10.9 meses con crizotinib]. La duración media del seguimiento de SG fue 48.2 meses de alectinib y 23.3 meses de crizotinib. Los datos de SG permanecen inmaduros (37% de los eventos). No se alcanzó la mediana de SG con alectinib versus 57.4 meses con crizotinib (HR estratificado 0.67; IC del 95%: 0.46 - 0.98). La tasa de SG a 5 años fue del 62.5% (IC del 95%: 54.3 - 70.8) con alectinib y del 45.5% (IC del 95%: 33.6 - 57.4) con crizotinib, con un 34.9% y un 8.6% de pacientes que todavía estaban con el tratamiento en estudio, respectivamente. El beneficio de SG de alectinib se observó en pacientes con metástasis del sistema nervioso central al inicio del estudio [HR 0.58 (IC del 95%: 0.34 - 1.00)] y en aquellos sin metástasis [HR 0.76 (IC del 95%: 0.45 - 1.26)]. La mediana de duración del tratamiento fue mayor con alectinib (28.1 frente a 10.8 meses) y no se observaron nuevas toxicidades.

Esta actualización muestra que los datos de SLP maduros de ALEX, confirman una mejora significativa en SLP para alectinib sobre crizotinib en CPCNP ALK positivo. Los datos de SG siguen siendo inmaduros, con una tasa de SG a 5 años más alta con alectinib que con crizotinib. Este es el primer estudio aleatorizado multicéntrico que muestra una mejora clínicamente significativa en la SG para un inhibidor de la tirosina cinasa frente al crizotinib en el CPCNP ALK positivo sin tratamiento previo.

Realizamos el cálculo del beneficio neto para SLP y SG de la intervención con alectinib vs crizotinib. Respecto a los datos de SLP, el estudio reportó 203 eventos de progresión o muerte en 53.3% en el grupo de alectinib y 80.8% para crizotinib. En el caso de eventos para la data de SG, la incidencia de muerte fue de 33.6% y 41.1% para alectinib y crizotinib, respectivamente. Con lo antes mencionado, se obtuvieron los resultados de la RAR para SLP de 27.5% y para SG es 7.5%. Por lo tanto, el NNT en SLP y SG es de 4 y 14 pacientes, respectivamente. La RAR para EA serios es -4.3%, por lo cual el NND es -24. Con estos datos el beneficio neto para SLP y SG son -0.16 y -0.58, respectivamente. Concluyendo entonces que el beneficio supera el potencial daño.

Perol y colaboradores²³ en el 2019 presentaron los "Resultados Informados por el Paciente" (PRO, por sus siglas en inglés) del ECA ALEX para evaluar la carga de





Revisión Rápida N° 029-2021. Alectinib como tratamiento de primera línea para cáncer de pulmón de células no pequeñas con rearreglo ALK.		Código: UFETS-INEN.RR N° 029-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)		Elaboración: 2021	Versión: V.01

enfermedad, tolerabilidad de los síntomas relacionados con el tratamiento y la calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL, por sus siglas en inglés) con alectinib versus crizotinib.

Los criterios de valoración de PRO pre-especificados fueron: media de cambio de síntomas desde el inicio a tratamiento, la HRQoL y el funcionamiento cognitivo; y tiempo hasta el deterioro (TTD, por sus siglas en inglés) en tos, disnea, dolor de pecho, dolor de brazo/hombro, fatiga y una “combinación de tres síntomas” (tos, disnea, dolor de pecho). Los datos de PRO se recopilaron mediante los cuestionarios EORTC QLQ-C30 y LC13. Las puntuaciones brutas se estandarizaron en un rango de 0 a 100 puntos, con un cambio de puntuación ≥ 10 puntos definido como clínicamente significativo. El TTD se definió como el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta que se confirmó el deterioro clínicamente significativo (es decir, un cambio de puntuación ≥ 10 puntos con respecto al valor inicial).

Los pacientes tratados con alectinib informaron mejoras clínicamente significativas en los síntomas del cáncer de pulmón durante más tiempo que los pacientes tratados con crizotinib. Las diferencias entre tratamientos en los síntomas del cáncer de pulmón tendieron a favorecer a alectinib desde los 11.1 meses (45 semanas) en adelante, y en crizotinib fue en el momento de la mediana de la SLP (11.1 meses). El TTD en los síntomas del cáncer de pulmón fue similar entre los brazos de tratamiento, a pesar de la mayor duración de la mejoría de los síntomas con alectinib; criterio de “combinación de tres síntomas” (HR: 1.10, IC del 95%: 0.72 – 1.68). La duración de la mejoría clínicamente significativa en la HRQoL fue más prolongada con alectinib frente a crizotinib (semana 88 frente a semana 68, respectivamente). Se observó una mejor tolerabilidad informada por los pacientes con alectinib frente a crizotinib en los síntomas comunes relacionados con el tratamiento.

En conclusión, los datos de este estudio respaldan la eficacia y tolerabilidad superiores de alectinib en relación con crizotinib demostradas en el estudio ALEX.

La importancia de este estudio es que muestra resultados de calidad de vida, lo cual es importante en el escenario clínico de los pacientes con cáncer en estadios avanzados/metastásicos. Sumado a los resultados previamente comentados sobre eficacia y seguridad, alectinib se muestra como una mejor alternativa de tratamiento frente a crizotinib.

VII. RESUMEN DE DISPONIBILIDAD

Alectinib tiene aprobación de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú (DIGEMID) desde el 13 de diciembre del 2017 para Alecensa 150 mg cápsula, el titular del producto es ROCHE FARMA (PERU) S.A. Su registro sanitario es EE05533 el cual se encuentra vigente hasta el 13/12/2022.²⁴

VIII. RESUMEN DE LA EVALUACIÓN DE COSTOS

²⁴ <http://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx>



Revisión Rápida N° 029-2021. Alectinib como tratamiento de primera línea para cáncer de pulmón de células no pequeñas con rearreglo ALK.

Código: UFETS-INEN.RR N° 029-2021

Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)

Elaboración: 2021

Versión:
V.01

Denominación Común Internacional (DCI)	Forma Farmacéutica	Concentración	Vía de Administración	Dosis Diaria	Costo Diario	Duración de Tratamiento	Costo mensual del Tratamiento
Alectinib	Cápsula	150 mg	vía oral	600 mg BID (8 cápsulas)	S/ 53.09* (unidad) S/ 424.72 (8 cápsulas)	Crónico	S/ 12 741.60

* Costo proporcionado por el Área de Logística

IX. RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO

A. AGENCIAS REGULADORAS

TECNOLOGÍA	INDICACIONES APROBADAS	
	FDA ²⁵	EMA ²⁶
Alectinib	Aprobado para el tratamiento de cáncer de pulmón ALK+, detectado por un test aprobado por FDA.	Aprobado para el tratamiento en primera línea de pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón ALK+ y en pacientes con cáncer de pulmón ALK+ que han fallado o son intolerantes a crizotinib.

X. DISCUSIÓN

Tomando los criterios para un marco de valor de la *Health Technology Assessment International* (2018)²⁷ para la toma de decisiones y formulación de la recomendación, se describe:

La calidad de la evidencia es alta, se han encontrado revisiones sistemáticas tanto con metaanálisis como metaanálisis en red, las cuales han demostrado eficacia y seguridad de alectinib en comparación a crizotinib. Así mismo los reportes de SG y calidad de vida

²⁵ <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/alectinib-approved-alk-positive-metastatic-non-small-cell-lung-cancer-nsclc>

²⁶ <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/alecensa>

²⁷ Pichon-Riviere, A., Garcia-Martí, S., Oortwijn, W., Augustovski, F., & Sampietro-Colom, L. (2019). Definiendo el valor de las tecnologías sanitarias en Latino-América: Desarrollo de marcos de valor par ainformar la priorización de recursos sanitarios. *International Journal of Technology Assessment in HealthCare*, 35(1), 69-74.



Revisión Rápida N° 029-2021. Alectinib como tratamiento de primera línea para cáncer de pulmón de células no pequeñas con rearreglo ALK.	Código: UFETS-INEN.RR N° 029-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

dan mayor soporte a lo antes mencionado y los datos maduros de SLP a favor de alectinib.

La magnitud del beneficio al momento es alta, ya que la población de nuestra institución es similar a la enrolada. Además, el beneficio neto calculado es a favor de alectinib en comparación a la mejor opción de tratamiento (crizotinib).

El impacto económico de esta tecnología para el INEN pareciera no afectarse ya que la población es poca, sin embargo, sería necesario realizar un impacto presupuestario para esclarecer este punto.

El área usuaria, presentó un informe de uso en el mes de agosto de 2021, donde se evidenció que se tienen 6 pacientes entre los años 2020 y 2021 (4 y 2, respectivamente) y se han registrado 3 respuestas parciales y 1 enfermedad estable, así mismo la toxicidad reportada fue de dermatitis grado 1 en 2 pacientes. Nosotros hicimos una revisión de dichas historias, evidenciando que hubo un paciente que presentó progresión de enfermedad, sin embargo, este paciente presentaba metástasis en SNC y tuvo 10 meses de tratamiento, lo cual está acorde a los resultados del ECA ALEX [(última actualización referente a SLP en pacientes con metástasis en SNC: mediana: 25.4 meses (IC 95%: 9.2 - No alcanzado)]. Por otro lado, se registra 02 casos adicionales de indicación de Alectinib en primera línea. Por lo tanto, al mes de octubre, se tienen a 8 pacientes, de los cuales 6 lo vienen recibiendo como primera línea, 1 como segunda línea posterior a progresión a quimioterapia y 1 paciente que luego de estar en observación posterior a respuesta completa a quimioterapia, presentó recurrencia a SNC.

Luego de la discusión, el panel concluye que alectinib es una opción de tratamiento como primera línea en CPCNP ALK positivo.

XI. CONCLUSIONES

1. El CPCNP ALK positivo es una enfermedad poco frecuente, pero con una alta mortalidad y progresión a SNC.
2. Alectinib es un medicamento oral que bloquea la actividad del linfoma quinasa anaplásico (ALK) y se emplea para tratar el CPCNP.
3. Existe evidencia robusta sobre la eficacia, seguridad y mejora en la calidad de vida de alectinib frente a crizotinib en el tratamiento de primera línea en CPCNP ALK positivo metastásico.
4. Las GPC hacen recomendación de uso de alectinib en el tratamiento de primera línea en CPCNP ALK positivo metastásico.
5. Existen ETS con recomendación a favor del empleo de alectinib siempre y cuando se haga una negociación con la industria farmacológica.
6. Los pacientes tratados en nuestra institución presentan un perfil de eficacia y toxicidad similar a lo mencionado por la literatura.
7. Por lo expuesto, la UFETS en consenso con el Comité de ETS, concluye que alectinib es una opción de tratamiento como primera línea en CPCNP ALK positivo y es necesario realizar un análisis de impacto presupuestario de esta tecnología para asegurar su sostenibilidad.