

Lima, agosto de 2023

SERIE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA CON EVALUACIÓN MULTICRITERIO
Nº 05-2023

**ALECTINIB PARA EL TRATAMIENTO DE
PACIENTES CON CÁNCER DE PULMÓN DE
CÉLULAS NO PEQUEÑAS (CPCNP)
METASTÁSICO POSITIVO PARA
REARREGLO DE LA CINASA DEL
LINFOMA ANAPLÁSICO (ALK)**

Informe de ETS-EMC



CENTRO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE SALUD



PERÚ

Ministerio
de Salud

Instituto Nacional
de Salud



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA CON EVALUACIÓN MULTICRITERIO (ETS-EMC)

ALECTINIB PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS (CPCNP) METASTÁSICO POSITIVO PARA REARREGLO DE LA CINASA DEL LINFOMA ANAPLÁSICO (ALK)

Ciudad de Lima / Perú / Agosto de 2023

Informe elaborado según Documento Técnico: Evaluación Multicriterio para generar recomendaciones de uso de tecnologías sanitarias oncológicas de alto costo, aprobado mediante Resolución Jefatural N° 243-2022-J-OPE/INS

Dr. Víctor Javier Suárez Moreno
Jefe
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

Dra. Lely del Rosario Solari Zepa
Responsable
CENTRO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD

Lic. Karen Huamán Sánchez
Responsable
SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud
Instituto Nacional de Salud
Cápac Yupanqui 1400 Jesús María
Lima 11, Perú
Telf. (511) 7481111 Anexo 2207

Este informe de evaluación de tecnología sanitaria con evaluación multicriterio fue generado en respuesta a un requerimiento del Comité Farmacoterapéutico del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN).

La evaluación de la tecnología sanitaria se ha realizado considerando los criterios de carga de enfermedad, necesidad clínica, eficacia, seguridad, balance de efectos, certeza de la evidencia, nivel de innovación, equidad, recursos necesarios y costo-efectividad. A través de un proceso transparente y colaborativo, los resultados de ésta evaluación han sido valorados por un grupo de trabajo para formular una recomendación respecto al uso de la tecnología sanitaria.

El Instituto Nacional de Salud es un Organismo Público Técnico Especializado del Ministerio de Salud del Perú dedicado a la investigación de los problemas prioritarios de salud y de desarrollo tecnológico. El Instituto Nacional de Salud cuenta con el Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud (CETS) que es el órgano línea, técnico normativo y de prestación de servicios, responsable de revisar y evaluar tecnologías en salud, y realizar evaluaciones y reportes de políticas de salud para la toma de decisiones con el fin de asegurar una adecuada y plena prestación de los servicios de prevención y atención de salud, a través del acceso y uso racional de tecnologías en salud basadas en evidencias de eficacia, seguridad y costo efectividad, en el marco de las competencias en tecnologías en salud y los ámbitos de salud pública asignados al INS, para que sea utilizadas por todo el Sistema Nacional de Salud. A través de la Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (SDETS), formula políticas, estrategias y normas para el desarrollo de Evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS).

***Alectinib para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP)
metastásico positivo con rearrreglo de la cinasa del linfoma anaplásico (ALK)
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria con evaluación multicriterio N°05-2023***

Equipo metodológico

Lourdes del Rocío Carrera Acosta. Equipo metodológico de la ETS-EMC. Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (SDETS), Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud (CETS)

Stefany Salvador Salvador. Equipo metodológico de la ETS-EMC. Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (SDETS), Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud (CETS)

Raúl Timaná Ruiz. Equipo metodológico de la ETS-EMC (estudio de costos). Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (SDETS), Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud (CETS)

Revisores

Lely Solari Zerpa. Responsable del Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud (CETS)

Karen Huamán. Responsable de la Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (SDETS), Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud (CETS)

Repositorio general de evaluaciones de tecnologías sanitarias de RENETSA:

<https://www.gob.pe/institucion/ins/colecciones/11902-renetsa>



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Los derechos reservados de este documento están protegidos por licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-NoDerivadas 4.0 International. Esta licencia permite que la obra pueda ser libremente utilizada sólo para fines académicos y citando la fuente de procedencia. Su reproducción por o para organizaciones comerciales sólo puede realizarse con autorización escrita del Instituto Nacional de Salud, Perú

Cita recomendada:

Instituto Nacional de Salud (Perú). Alectinib para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) metastásico positivo con rearreglo de la cinasa del linfoma anaplásico (ALK). Elaborado por Lourdes Carrera Acosta, Stefany Salvador Salvador, Raúl Timaná Ruiz. Lima: Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (SDETS), Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud (CETS). Instituto Nacional de Salud, agosto de 2023. Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria con evaluación multicriterio N°05-2023.

*Alectinib para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) metastásico positivo con rearreglo de la cinasa del linfoma anaplásico (ALK)
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria con evaluación multicriterio N°05-2023*

TABLA DE CONTENIDO

SIGLAS Y ABREVIATURAS	7
MENSAJES CLAVE	8
RESUMEN EJECUTIVO	9
I INTRODUCCIÓN	13
1.1 Cuadro clínico	13
1.2 Tecnología sanitaria	14
1.3 Justificación de la evaluación	14
II OBJETIVOS	15
III PREGUNTA CLÍNICA DE LA ETS-EMC	15
3.1 Formulación de pregunta PICO	15
3.2 Graduación de los desenlaces	16
IV METODOLOGÍA	16
4.1 Efectos deseables e indeseables (Efectividad y seguridad)	16
4.2 Valor o importancia relativa de los desenlaces por parte de la población de interés	18
4.3 Recursos necesarios (Costos)	19
4.4 Costo-efectividad	20
4.5 Evidencia de la Carga de enfermedad, necesidad clínica y equidad.	20
V RESULTADOS	21
5.1 CARGA DE ENFERMEDAD	21
5.2 NECESIDAD CLÍNICA	21
5.3 EFECTOS DESEABLES Y EFECTOS INDESEABLES (EFICACIA Y SEGURIDAD)	21
5.4 CERTEZA GLOBAL DE LA EVIDENCIA	31
5.5 BALANCE DE EFECTOS	31
5.6 NIVEL DE INNOVACIÓN	33
5.7 EQUIDAD	33
5.8 RECURSOS NECESARIOS (COSTOS)	33
5.9 COSTO-EFECTIVIDAD	33
VI RESUMEN DE LOS JUICIOS EMITIDOS PARA LOS CRITERIOS	34
VII FORMULACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN	34
VIII CONCLUSIONES	35
IX CONTRIBUCIÓN DE LOS PARTICIPANTES EN LA ETS-EMC	36
X DECLARACIÓN DE INTERESES	37
XI FINANCIAMIENTO	37
XII REFERENCIAS	37
XIII ANEXOS	40

SIGLAS Y ABREVIATURAS

ALK	Anaplastic Lymphoma Kinase
AVISA	Años de Vida Saludables Perdidos
CIE-10	Clasificación Internacional de Enfermedades Versión 10
CFT	Comité Farmacoterapéutico
CETS	Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud
DGAIN	Dirección General de Aseguramiento e Intercambio Prestacional
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas
DPCAN	Dirección de Prevención y Control de Cáncer
ECA	Ensayo controlado aleatorizado
EMA	European Medicines Agency
ESSALUD	Seguro Social de Salud del Perú
EtD	Marco de la evidencia para la recomendación (del inglés “Evidence to decision / recommendation”)
ETS	Evaluación de Tecnología Sanitaria
ETS-EMC	Evaluación de Tecnología Sanitaria con Evaluación Multicriterio
FDA	Food and Drug Administration
GLOBOCAN	Global Cancer Observatory
GPC	Guía de Práctica Clínica
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
IAFA	Instituciones Administradoras de Fondos de Aseguramiento en Salud
IC	Intervalo de Confianza
INEN	Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas
INS	Instituto Nacional de Salud
IPRESS	Instituciones Prestadoras de Servicios de Salud
ITK	Inhibidor de la Tirosina Kinasa
MINSA	Ministerio de Salud
PNUME	Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales
RENETSA	Red Nacional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
RS	Revisión sistemática
TS	Tecnología Sanitaria
UIT	Unidad Impositiva Tributaria

MENSAJES CLAVE

- Este informe de ETS - EMC se realiza a solicitud del Comité Farmacoterapéutico del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN).
- Los carcinomas de pulmón no microcíticos o de células no pequeñas (CPCNP) constituyen el 80-85% de los tumores pulmonares. Los subtipos histológicos más comunes son el adenocarcinoma (37-47%), el carcinoma epidermoide o de células escamosas (25-32%), y el carcinoma de células grandes (10-18%). Aproximadamente un 5% de los casos de CPNM albergan el gen de fusión EML4 ALK.
- Alectinib es un inhibidor de la tirosina quinasa altamente selectivo de ALK y RET. Su mecanismo de acción se basa en la inhibición de la actividad ALK lo cual bloquea las vías de señalización consecutivas, incluidas STAT 3 y PI3K/AKT y la inducción de la muerte de células tumorales. Alectinib se presenta en cápsulas duras de 150 mg, la dosis recomendada de Alectinib es de 600 mg (cuatro cápsulas de 150 mg) administradas por vía oral dos veces al día (dosis diaria total 1200 mg).
- La pregunta **PICO** formulada fue la siguiente, **P:** Paciente con diagnóstico de cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico positivo para rearrreglo de la cinasa del linfoma anaplásico (ALK) sin tratamiento previo de Inhibidor de tirosina cinasa (ITK); **I:** Alectinib; **C:** Quimioterapia basada en platino; **O:** Sobrevida global (crítico), eventos adversos serios, calidad de vida, sobrevida libre de progresión, tasa de respuesta y eventos adversos (grado 3 - 4).
- Los resultados sobre la eficacia y seguridad de la tecnología a evaluar procedieron de 02 metaanálisis en red que incluyeron 09 ECA.
- En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico positivo para rearrreglo de la cinasa del linfoma anaplásico (ALK) sin tratamiento previo de ITK el uso de Alectinib probablemente disminuye la mortalidad (certeza de evidencia muy baja) y no aumentar el riesgo de sufrir eventos adversos serios como (certeza de evidencia muy baja) y EICH crónico, (certeza de evidencia muy baja), la evidencia es muy incierta para estos dos desenlaces. El grupo de trabajo consideró que los beneficios son moderados y los daños eran triviales, por lo cual el balance entre efectos deseables e indeseables favorece a la intervención Alectinib.
- El grupo de trabajo consideró que la incorporación de Alectinib produce costos moderados. No se identificaron estudios de costo-efectividad y no es una tecnología sanitaria innovadora. Sin embargo, su uso podría incrementar la equidad en salud.
- Finalmente, el grupo de trabajo emitió una recomendación a favor del uso del Alectinib en adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico ALK positivo ECOG 0-1 sin tratamiento previo de inhibidores de la tirosina cinasa se recomienda el uso de Alectinib en comparación con quimioterapia (recomendación a favor basada en una certeza general de la evidencia muy baja).

RESUMEN EJECUTIVO

INTRODUCCIÓN

Cuadro clínico

En el Perú, el cáncer de pulmón es la segunda causa de muerte entre todos los tipos de cáncer. La incidencia y mortalidad de cáncer de pulmón en mujeres es ligeramente mayor que en varones, e incrementa con la edad.

Los carcinomas de pulmón no microcíticos o de células no pequeñas (CPCNP) constituyen el 80-85% de los tumores pulmonares. Los subtipos histológicos más comunes son el adenocarcinoma (37-47%), el carcinoma epidermoide o de células escamosas (25-32%), y el carcinoma de células grandes (10-18%). Aproximadamente un 5% de los casos de CPCNP albergan el gen de fusión EML4 ALK.

Tecnología sanitaria

Alectinib es un inhibidor de la tirosina quinasa altamente selectivo de ALK y RET. Su mecanismo de acción se basa en la inhibición de la actividad ALK lo cual bloquea las vías de señalización consecutivas, incluidas STAT 3 y PI3K/AKT y la inducción de la muerte de células tumorales. Alectinib se presenta en cápsulas duras de 150 mg, la dosis recomendada de Alectinib es de 600 mg (cuatro cápsulas de 150 mg) administradas por vía oral dos veces al día (dosis diaria total 1200 mg).

Asimismo, cuenta con aprobación de la Food and Drug Administration (FDA) desde el año 2017, y de la European Medicines Agency (EMA) desde el año 2017. En el Perú, cuenta con registro sanitario vigente (autorizados por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID)).

Justificación de la evaluación

Este informe de ETS-EMC se realiza a solicitud de Comité Farmacoterapéutico (CFT) del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) mediante oficio N° 2215-2022-GG/INEN, en razón de la decimoquinta disposición complementaria final del Reglamento de la Ley Nacional de Cáncer aprobado mediante Decreto Supremos N°004-2022-SA.

OBJETIVOS

- Identificar, evaluar y sintetizar la mejor evidencia disponible para informar los criterios de carga de enfermedad, necesidad clínica, efectos deseables, efectos indeseables, certeza de la evidencia, balance de efectos, nivel de innovación, equidad, recursos necesarios y costo-efectividad para la evaluación multicriterio de Alectinib en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) metastásico positivo para rearrreglo de la cinasa del linfoma anaplásico (ALK).
- Reportar la valoración de los criterios y la recomendación efectuada por el Grupo de trabajo de la ETS-EMC respecto al uso de Alectinib en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) metastásico positivo para rearrreglo de la cinasa del linfoma anaplásico (ALK).

METODOLOGÍA

Pregunta clínica y graduación de desenlaces

Se validó la pregunta clínica y graduó la importancia de los desenlaces incluidos con participación de profesionales de la institución solicitante y metodólogos a cargo de la presente ETS-EMC. Se entrevistó a una paciente con la condición de salud de la presente evaluación, para determinar si los desenlaces

incluidos en la pregunta clínica guardan relación con sus valores, preferencias y expectativas de tratamiento.

Efectos deseables e indeseables (eficacia y seguridad)

Se realizó una búsqueda bibliográfica en Medline, EMBASE, Cochrane Library y LILACS desde la fecha de inserción de cada base de datos hasta el 11 de abril de 2023. El proceso de selección de estudios fue desarrollado por un solo revisor y conducido en la plataforma electrónica Rayyan. Se evaluó el riesgo de sesgo mediante la herramienta *Risk of Bias* (ROB 1.0) para los ensayos clínicos aleatorizados, *Risk Of Bias In Non-Randomized Studies - of Interventions* (ROBINS-I) para la evaluación de los estudios de intervención no aleatorizados y la escala de Newcastle Ottawa para la evaluación de los estudios observacionales. La certeza de la evidencia fue evaluada mediante el enfoque GRADE.

Carga de enfermedad, necesidad clínica y equidad

Para estimar la carga de enfermedad, se revisó el Observatorio Global del Cáncer (GLOBOCAN), y dos reportes epidemiológicos del Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades (CDC) y la Unidad de Farmacovigilancia del INEN. Para evaluar la necesidad clínica, se revisó el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) y la lista complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas. Para informar el impacto sobre la equidad en salud, se realizó una búsqueda de estudios realizados en América Latina publicados en Medline hasta el 11 de abril del 2023.

Recursos necesarios (costos)

Se desarrolló un estudio de costo de enfermedad desde la perspectiva del financiador incluyendo costos de procedimientos médicos, medicamentos e insumos. Se empleó un modelo estático con horizonte temporal de un año, con estimación de costos bottom-up y enfoque epidemiológico de prevalencia. Se definieron seis variantes clínicas basadas en la positividad de receptores hormonales, presencia y lugar de metástasis.

Costo-efectividad

Se elaboró una estrategia de búsqueda en Medline (Ovid®) para identificar estudios económicos procedentes de América Latina. La fecha de búsqueda fue el 11 de abril de 2023. En adición, se realizó una consulta directa en la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA).

Elaboración de la recomendación

Se convocó a un grupo de trabajo conformado por representantes de la entidad solicitante, de la Red Oncológica Nacional, de la Dirección de Prevención y Control de Cáncer, de la Dirección General de Aseguramiento e Intercambio Prestacional, de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, y de cada una de las IAFAS públicas (FISSAL, ESSALUD, IAFAS EP, FOSMAR, FOSFAP, SALUDPOL). El equipo metodológico de INS/UNAGESP presentó la evidencia para apoyar la evaluación de diez criterios: carga de enfermedad, necesidad clínica, efectos deseables (eficacia), efectos indeseables (seguridad), balance de efectos, certeza de evidencia, nivel de innovación, equidad, recursos necesarios y costo-efectividad. Los juicios para cada uno de los criterios fueron tomados por el grupo de trabajo mediante consenso o mayoría simple obtenida por votación a mano alzada.

RESULTADOS

Pregunta clínica: La pregunta PICO formulada fue la siguiente, **P:** paciente con diagnóstico de cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) metastásico positivo para rearreglo de la cinasa del linfoma anaplásico (ALK) sin tratamiento previo de Inhibidor de tirosina cinasa (ITK); **I:** Alectinib; **C:** Quimioterapia basada en platino; **O:** Sobrevida global, eventos adversos serios, calidad de vida, sobrevida libre de progresión, tasa de respuesta y eventos adversos (grado 3 y 4).

Necesidad clínica: El tratamiento estándar de primera línea para el CPCNP metastásico ALK-positivo son los inhibidores ALK como Crizotinib y Alectinib, que actualmente no se encuentran disponibles en el petitorio nacional y sus listas complementarias.

Efectos deseables e indeseables: Se identificó dos estudios tipo metaanálisis en red que cumplieron con los criterios de selección. En relación con el desenlace de sobrevida global (mortalidad), el porcentaje de pacientes que fallecieron en el grupo que recibió Alectinib fue del 33.6% (51/152) y 35.9% (37/103) en el grupo que recibió quimioterapia basada en platino (certeza de la evidencia muy baja) (HR: 0.55 IC95% = 0.27-1.11). Por otro lado, el porcentaje de pacientes que presentaron eventos adversos serios fue del 28.2% en el grupo que recibió Alectinib (78/277) y 30.0% Crizotinib (64/213) (certeza de la evidencia muy baja) (HR: 0.85 IC95% = 0.48-1.43). Los beneficios fueron calificados como moderados y los daños como triviales.

Balance entre efectos deseables e indeseables: Con la información presentada sobre la eficacia y seguridad, el grupo de trabajo consideró que el balance de los efectos favorece a la intervención Alectinib.

Certeza general de la evidencia: Considerando que la certeza de la evidencia para los desenlaces críticos (sobrevida global y eventos adversos serios) es muy baja, la certeza global de la evidencia fue considerada como muy baja.

Nivel de innovación: Se considera una tecnología sanitaria como innovadora si genera una mejora significativa en los desenlaces relevantes para la salud de los pacientes, en términos de mayor eficacia o seguridad en comparación con el mejor tratamiento disponible, basado en evidencia con certeza al menos moderada. La decisión del grupo de trabajo fue considerar a Alectinib como una tecnología no innovadora.

Equidad: El grupo de trabajo mencionó que, con el tratamiento de quimioterapia basado en platino, para acceder a la administración de este tratamiento se requiere que el paciente acuda a un establecimiento de salud con servicio de quimioterapia, para su administración. En cambio, con Alectinib al ser un tratamiento que se administra de vía oral el paciente puede recibirlo en su propio domicilio o donde se encuentre, por tanto, la equidad fue calificada como aumentada.

Recursos necesarios (costos): Alectinib es considerado un producto farmacéutico de costo moderado, el estudio de costo de enfermedad reportó que la diferencia de costos con el precio mínimo CATPREC de un año tratamiento de un paciente de con CPCNP ALK positivo con metástasis pulmón-pleura de Alectinib vs Quimioterapia basada en platino es de S/. 191,494.27. Asimismo, la diferencia de costos con el precio mínimo CATPREC de un año tratamiento de un paciente con CPCNP ALK positivo con metástasis en cerebro de Alectinib vs Quimioterapia basada en platino es de S/. 187,819.27. Por su parte, La diferencia de costos con el precio mínimo CATPREC de un año tratamiento de un paciente con CPCNP ALK positivo con otras metástasis de Alectinib vs Quimioterapia basada en platino es de S/. 189,949.47. Tomando en cuenta dicha información, el grupo de trabajo consideró que Alectinib generaba costos moderados para uso.

Costo-efectividad: La búsqueda sistemática no identificó algún estudio que estime la costo-efectividad del uso del Alectinib como parte del tratamiento del CNCNP ALK positivo metastásico.

RECOMENDACIÓN FORMULADA POR EL GRUPO DE TRABAJO

En adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico ALK positivo ECOG 0-1 sin tratamiento previo de inhibidores de la tirosina cinasa se recomienda el uso de Alectinib en comparación con quimioterapia (**recomendación a favor basada en una certeza general de la evidencia muy baja**).

Criterio	Resultado de valoración (juicios emitidos)
Balace entre los efectos deseables e indeseables ¿La TS es eficaz y segura?	El balance entre los efectos deseables e indeseables probablemente favorece a la intervención.
Grado de certeza o confianza en la evidencia sobre los efectos de la TS	Certeza de la evidencia muy baja
Tipo de desenlace evaluado	Los desenlaces evaluados corresponden a desenlaces críticos.
Costo-efectividad ¿La TS es costo-efectiva?	Ningún estudio
Recomendación a favor del uso de la TS	

PALABRAS CLAVES: Alectinib, cáncer de pulmón de células no pequeñas, evaluación de tecnologías sanitarias.

I INTRODUCCIÓN

1.1 Cuadro clínico

El cáncer de pulmón fue la primera causa de muerte por cáncer a nivel mundial en el 2020, reportándose alrededor de 2.2 millones de casos nuevos y cerca de 2.0 millones de muertes a nivel mundial (1). Mientras que, en el Perú, representa la segunda causa de muerte entre todos los cánceres. Durante el 2020, alrededor de 2,888 personas fueron diagnosticadas con cáncer de pulmón en el Perú y alrededor de 2,595 personas murieron por la misma causa (tasa de mortalidad: 7.4 muertes por cada 100,000 personas) (1).

La incidencia y mortalidad de cáncer de pulmón en mujeres es ligeramente mayor que en varones (33.8 vs 31.6 casos/100 mil habitantes; 29.8 vs 26.7 fallecidos/100 mil habitantes) e incrementa con la edad (2).

Los tumores pulmonares se clasifican en dos grandes grupos, carcinomas de pulmón microcíticos o de células pequeñas, que representan aproximadamente un 15-20% de los cánceres de pulmón, y carcinomas de pulmón no microcíticos o de células no pequeñas (CPCNP), los cuales representan el 80-85% de los cánceres de pulmón. Dentro de los CPCNP se distinguen a su vez distintos subtipos histológicos, siendo los más prevalentes: adenocarcinoma (37-47%), carcinoma epidermoide o de células escamosas (25-32%) y carcinoma de células grandes (10-18%) (3, 4).

Aproximadamente un 5% de los casos de CPCNP albergan el gen de fusión EML4 ALK como resultado de una inversión cromosómica en 2p21 y 2p23 (5).

El tabaquismo sigue siendo la principal causa de cáncer de pulmón, y está presente en 80 a 90% de los casos. El riesgo incrementa con el número de cigarrillos fumados y la duración del hábito. Los fumadores pasivos también presentan un riesgo aumentado (6, 7).

La asociación con el hábito de fumar es más fuerte en el cáncer de pulmón de células pequeñas y en el carcinoma de células escamosas, mientras que el adenocarcinoma es la histología más frecuente presentada en pacientes no fumadores (6, 8).

La exposición a cancerígenos no relacionados al tabaco como el asbesto, radón, clorometiléter, hidrocarburos policíclicos aromáticos, entre otros, también incrementan el riesgo de padecer cáncer de pulmón (6, 7).

Respecto a los aspectos anatomopatológicos, el carcinoma epidermoide deriva del revestimiento bronquial, central y se acompaña de neumonitis obstructiva y adenopatías hiliares. Es frecuente su aparición en el segmento proximal del bronquio y se asocia a metaplasia escamosa. Este tipo de tumor crece lentamente (3 - 4 años) hasta un tumor plenamente establecido. Este tipo de carcinoma es ampliamente relacionado con el consumo de tabaco.

Por otro lado, los adenocarcinomas son en su mayoría periféricos y su origen es del epitelio alveolar. son tumores secretores de mucina, tienen una diseminación ganglionar temprana y hace metástasis rápidamente por vía hemática y a nivel del sistema nervioso central. Este carcinoma se asocia más frecuentemente a mujeres no fumadoras.

El carcinoma de células grandes suele aparecer en fumadores y tener una localización periférica o una masa periférica. Se presenta como grandes masas adyacentes, con neumonitis asociada. La diseminación por metástasis muchas veces ocurre cuando el tumor no ha presentado síntomas pulmonares ni generales (6, 9).

Las manifestaciones clínicas del cáncer de pulmón pueden ser locoregionales (tos persistente, disnea y hemoptisis); o de manifestación sistémica como astenia, disminución del apetito, pérdida de peso, metástasis (más frecuente en pleura, hueso, cerebro, pericardio e hígado) (6).

En Perú en el 2020, la tasa de incidencia y mortalidad estandarizada por edad de cáncer de pulmón fue de 7.2 y 6.4, respectivamente (2). El cáncer de pulmón para los varones es la causa más

***Alectinib para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) metastásico positivo con rearreglo de la cinasa del linfoma anaplásico (ALK)
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria con evaluación multicriterio N°05-2023***

común de muerte por cáncer y años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) y para las mujeres es la segunda causa más común de muerte por cáncer y AVAD, con un total de 1.9 millones de muertes y 40.9 millones de AVAD en ambos sexos (10).

El CPCNP es el cáncer más frecuente en los Estados Unidos, representando el 82% de todos los cánceres de pulmón. Se estima que la tasa de supervivencia a los 5 años es del 63% en las personas que tienen cáncer de pulmón de células no pequeñas localizado mientras que en las personas en las cuales el cáncer se ha diseminado fuera del pulmón a los ganglios linfáticos tiene una tasa de supervivencia a los 5 años de 35% (11).

1.2 Tecnología sanitaria

El nombre comercial de Alectinib es Alecensa®. Alectinib cuenta con aprobación de la U.S. Food and Drug Administration (FDA) (12), de la European Medicines Agency (EMA) (13), y de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú (DIGEMID) para el tratamiento de pacientes adultos con CPCNP avanzado positivo para ALK. Alectinib cuenta con autorización por la FDA y la EMA para el tratamiento de pacientes adultos con CPCNP avanzado positivo para ALK que han recibido tratamiento previo con crizotinib. En Perú, Alectinib 150 mg (cápsula dura) tiene registro sanitario vigente (EE05533), con titular ROCHE FARMA (PERU) S.A. (DIGEMID- MINSA 2021).

Alectinib es un inhibidor de la tirosina quinasa altamente selectivo de ALK y RET. Su mecanismo de acción se basa en la inhibición de la actividad ALK o cual bloquea las vías de señalización consecutivas, incluidas STAT 3 y PI3K/AKT y la inducción de la muerte de células tumorales. Según datos preclínicos, Alectinib no es un sustrato de la glicoproteína-P ni de la BCRP (transportadores de membrana en la barrera hematoencefálica), por lo cual se puede distribuir y retener dentro del SNC (14).

Alectinib se presenta en cápsulas duras de 150 mg, es producido por el grupo ROCHE FARMA. La dosis recomendada de Alectinib es de 600 mg (cuatro cápsulas de 150 mg) administradas por vía oral dos veces al día (dosis diaria total 1200 mg). Las cápsulas de Alectinib se deben administrar con comida. El tratamiento se debe mantener hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Las principales reacciones adversas más frecuentes son gastrointestinales (estreñimiento, diarrea, vómitos), cardíacas (bradicardia), a nivel musculoesquelético (mialgia), trastorno sanguíneo (anemia). Está contraindicado si presenta hipersensibilidad a alguno de los excipientes (15).

Tabla 01. Costo anual del medicamento por paciente con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) metastásico ALK positivo en tratamiento con Alectinib

Nombre de la TS/ presentación	Costo unitario (S/)	Dosis recomendada	Cantidad anual por paciente	Costo estimado anual por paciente (S/)
Alectinib 150mg	S/.65.83	600mg VO /12 horas (8 cápsulas/día)	2920	S/. 192,223.60

1.3 Justificación de la evaluación

Este informe de ETS-EMC se realiza a solicitud de Comité Farmacoterapéutico (CFT) del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) mediante oficio N° 2215-2022-GG/INEN, en razón de la decimoquinta disposición complementaria final del Reglamento de la Ley Nacional de Cáncer aprobado mediante Decreto Supremos N°004-2022-SA

II OBJETIVOS

- Identificar, evaluar y sintetizar la mejor evidencia disponible para informar los criterios de carga de enfermedad, necesidad clínica, efectos deseables, efectos indeseables, certeza de la evidencia, balance de efectos, nivel de innovación, equidad, recursos necesarios y costo-efectividad para la evaluación multicriterio de Alectinib en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) metastásico positivo para rearrreglo de la cinasa del linfoma anaplásico (ALK).
- Reportar la valoración de los criterios y la recomendación efectuada por el Grupo de trabajo de la ETS-EMC respecto al uso de Alectinib en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) metastásico positivo para rearrreglo de la cinasa del linfoma anaplásico (ALK).

III PREGUNTA CLÍNICA DE LA ETS-EMC

3.1 Formulación de pregunta PICO

Tabla 2. Pregunta PICO inicial enviada por el CFT de Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN)

Población	Paciente con diagnóstico de cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico positivo para rearrreglo de la cinasa del linfoma anaplásico (ALK)
Intervención	Alectinib
Comparador	Quimioterapia
Desenlaces	Sobrevida libre de progresión, sobrevida global, tasa de respuesta, toxicidad

Una vez recibida la solicitud para el desarrollo de la ETS-EMC, se analizó la propuesta inicial de pregunta PICO (**Tabla 2**) para identificar posibles dudas o controversias. Posteriormente, se realizó una reunión técnica para ajustar la pregunta PICO con participación de la representante del CFT, médicos especialistas en materia oncológica y el equipo metodológico del Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud (CETS) del Instituto Nacional de Salud (INS), integrante de la Red Nacional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (RENETSA). La pregunta PICO ajustada para la presente ETS-EMC se presenta en la **Tabla 3**.

Tabla 3. Pregunta PICO validada.

Población	Paciente con diagnóstico de cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico positivo para rearrreglo de la cinasa del linfoma anaplásico (ALK) sin tratamiento previo de Inhibidor de tirosina cinasa (ITK)
Intervención	Alectinib
Comparador	Quimioterapia basada en platino
Desenlaces	- Sobrevida global - Eventos adversos serios - Calidad de vida - Sobrevida libre de progresión - Tasa de respuesta - Eventos adversos (grado 3 -4)

*Alectinib para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) metastásico positivo con rearrreglo de la cinasa del linfoma anaplásico (ALK)
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria con evaluación multicriterio N°05-2023*

3.2 Graduación de los desenlaces

Una vez definida la pregunta PICO, se estableció una graduación de los desenlaces de acuerdo con su importancia para la toma de decisiones, siguiendo los lineamientos propuestos por el grupo de trabajo GRADE (16). Cada desenlace fue calificado como crítico, importante o de importancia limitada (**Tabla 4**).

Tabla 4. Graduación de los desenlaces según el enfoque GRADE

	Nombre	Importancia
Desenlaces	Sobrevida global	Crítico
	Eventos adversos serios	Crítico
	Calidad de vida	Crítico
	Sobrevida libre de progresión	Importante
	Tasa de respuesta	Importante
	Eventos adversos (grado 3 -4)	Importante

IV METODOLOGÍA

4.1 Efectos deseables e indeseables (Efectividad y seguridad)

A. Métodos de búsqueda

Para la identificación de evidencia científica sobre la eficacia y seguridad de Alectinib en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico positivo para rearrreglo de la cinasa del linfoma anaplásico se construyó una estrategia de búsqueda en las bases de datos: Medline (PubMed), EMBASE (Embase.com), Cochrane Library y LILACS (Biblioteca virtual en salud), incluyendo términos en lenguaje controlado y términos libres. La fecha de búsqueda fue hasta 11 de abril de 2023. Asimismo, se verificó las listas de referencias de los estudios identificados y se consultó estudios considerados en otras revisiones sistemáticas con la finalidad de incluir cualquier referencia adicional relevante. Las estrategias de búsqueda detalladas para los diferentes criterios pueden ser consultadas en el **Anexo 1a**.

B. Criterios de elegibilidad

Criterios de inclusión

- Revisiones sistemáticas con o sin metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados o de estudios observacionales en pacientes cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico positivo para rearrreglo de la cinasa del linfoma anaplásico en los que se haya evaluado Alectinib como primera línea de tratamiento en comparación con el tratamiento estándar.
- Ensayos clínicos aleatorizados realizados en pacientes cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico positivo para rearrreglo de la cinasa del linfoma anaplásico. En un inicio se preferirán ensayos clínicos aleatorizados fase III, en caso no hubiera, se seleccionará ensayos clínicos fase II.
- Estudios observacionales que incluyen un grupo de intervención tratado con Alectinib como primera línea de tratamiento con un grupo control que recibe tratamiento estándar.
- Estudios publicados en idioma español o inglés.

Criterios de exclusión

- Publicaciones que informan resultados de análisis de subgrupos.

- Resultados publicados como carta al editor, resúmenes de congreso y otros formatos de reporte breve.

C. Selección de evidencia, extracción y síntesis de datos

La selección de estudios en las diferentes bases de datos fue desarrollada por un solo revisor y realizado en la plataforma electrónica Rayyan (<https://www.rayyan.ai/>). Se importó los estudios de las diferentes bases de datos luego se eliminó los duplicados; y por último se procedió a realizar la selección de los estudios. Para este fin, primero se evaluó los títulos y resúmenes seguida de una fase de lectura a texto completo de las referencias potencialmente relevantes identificadas en la fase previa. La extracción de los datos de los estudios que se han incluido se desarrolló en una matriz elaborada de Microsoft® Excel versión 16.0.

El flujograma de selección de la evidencia y los motivos de exclusión durante la fase de lectura a texto completo pueden ser consultados en los **Anexos 2 y 3**, respectivamente. Asimismo, la síntesis de los datos se muestra más adelante en la sección V2. Efectos deseables y efectos indeseables (eficacia y seguridad).

D. Evaluación de calidad metodológica y riesgo de sesgo

La valoración de la calidad de las fuentes de información incluidas en el presente documento técnico fue realizada por un solo revisor, empleando las siguientes herramientas metodológicas:

- Para la evaluación de las revisiones sistemáticas se empleó la herramienta del AMSTAR-II. (17)
- Para la evaluación de los ensayos clínicos aleatorizados se empleó la herramienta del ROB 1.0. (18)
- Para la evaluación de los estudios de intervención no aleatorizados se empleó la herramienta del ROBINS-I. (19)
- Para la evaluación de los estudios observacionales se empleará la escala de Newcastle Ottawa. (20)

E. Evaluación de la certeza de la evidencia

La evaluación de la certeza de evidencia para los desenlaces que serán considerados para la toma de decisiones fue determinada por un evaluador siguiendo la metodología GRADE (*Grade of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation*) (21) y fue revisada por el líder metodológico. Para esta evaluación se consideran los dominios de riesgo de sesgo, imprecisión, evidencia indirecta, inconsistencia y sospecha de sesgo de publicación. Los ensayos clínicos aleatorizados inician con un nivel de certeza de evidencia alta, y pueden disminuir su nivel de certeza por riesgo de sesgo, inconsistencia, evidencia indirecta, imprecisión y sospecha de sesgo de publicación mientras que los factores que incrementan el nivel de certeza incluyen un gradiente de dosis-respuesta, una magnitud del efecto grande y efecto de potenciales factores de confusión residual. Para los estudios observacionales, se inicia con una certeza de la evidencia baja y se puede aumentar la evidencia por los factores antes mencionados. Sin embargo, si se le baja la certeza de la evidencia por algún factor como riesgo de sesgo, inconsistencia, evidencia indirecta, imprecisión y sesgo de publicación ya no se podrá aumentar la certeza de la evidencia. Para resumir la evaluación de la certeza de la evidencia y los efectos por cada desenlace, se usó la tabla *Summary of Findings* (SoF) y el fraseo para comunicar la certeza de los resultados se expresó según lo propuesto por el grupo GRADE.

Luego de asignar el nivel de certeza de la evidencia para todos los desenlaces de interés, se asignó la certeza de evidencia global para la recomendación. Para ello, se consideró que, si la certeza de la evidencia es la misma para todos los desenlaces, entonces dicha certeza será la global para la recomendación. En contraste, si la certeza de la evidencia difiere a lo largo de los desenlaces, la menor calificación de la certeza de la evidencia para cualquier desenlace relevante determinó la certeza global de la evidencia. La interpretación de los niveles de certeza de

evidencia tanto para los desenlaces como para la recomendación de la ETS-EMC y el fraseo para comunicar los resultados se detallan en la **Tabla 5**.

Tabla 5. Significado de los niveles de certeza de evidencia para los desenlaces y para la recomendación según la metodología GRADE.

Certeza de evidencia	Significado y fraseo
Certeza del resultado de un desenlace	
Alta (⊕⊕⊕⊕)	Estamos muy seguros de que el efecto real de la intervención se aproxima al efecto estimado en los estudios. “Al dar la intervención en lugar del comparador, estamos seguros que ... ”
Moderada (⊕⊕⊕○)	Confiamos moderadamente en la estimación del efecto: lo más probable es que el efecto real se aproxime al estimado en los estudios, pero es posible que sea sustancialmente diferente. “Al dar la intervención en lugar del comparador, probablemente ... ”
Baja (⊕⊕○○)	Nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada: es posible que el efecto real se aproxime al estimado en los estudios, pero es probable que sea sustancialmente diferente. “Al dar la intervención en lugar del comparador, podría ser que ... ”
Muy baja (⊕○○○)	Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto: lo más probable es que el verdadero efecto sea sustancialmente diferente del estimado en los estudios. “Al dar la intervención en lugar del comparador, la evidencia es muy incierta sobre ... ”
Certeza global de una recomendación para ETS-EMC	
Alta (⊕⊕⊕⊕)	Nuestra confianza en la evidencia usada para tomar la decisión es alta.
Moderada (⊕⊕⊕○)	Nuestra confianza en la evidencia usada para tomar la decisión es moderada.
Baja (⊕⊕○○)	Nuestra confianza en la evidencia usada para tomar la decisión es baja.
Muy baja (⊕○○○)	Nuestra confianza en la evidencia usada para tomar la decisión es muy baja.

4.2 Valor o importancia relativa de los desenlaces por parte de la población de interés

Para determinar si los desenlaces incluidos en la pregunta PICO guardan relación con los valores y preferencias de los pacientes, así como con la graduación de dichos desenlaces, se entrevistó a una paciente con cáncer de pulmón de células no pequeñas ALK positivo metastásico por la institución solicitante de la ETS- EMC. Previo consentimiento de la paciente, el equipo metodológico inició la entrevista en donde se indagó respecto a los puntos de vista y perspectivas sobre su condición médica, así como los valores y preferencias de los resultados esperados con el tratamiento.

Adicionalmente, se desarrolló una búsqueda sistemática para identificar estudios sobre valores y preferencias de pacientes con leucemia mieloide crónica publicados en la base de datos Medline hasta el 11 de abril del 2023 (**Anexo 1b**).

4.3 Recursos necesarios (Costos)

Para la estimación de los recursos necesarios para la incorporación del Alectinib en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico positivo para rearrreglo de la cinasa del linfoma anaplásico, se desarrolló un estudio de costo de enfermedad (COI) desde la perspectiva del financiador incluyendo costos de procedimientos médicos, medicamentos e insumos (**Figura 1**). Se empleó un modelo estático con horizonte temporal de un año con estimación de costos bottom-up y enfoque epidemiológico de prevalencia, y no se aplicaron los índices inflacionarios ni la tasa de descuento, tampoco se aplicó un análisis de sensibilidad. Para evaluar los recursos se siguieron los siguientes pasos:

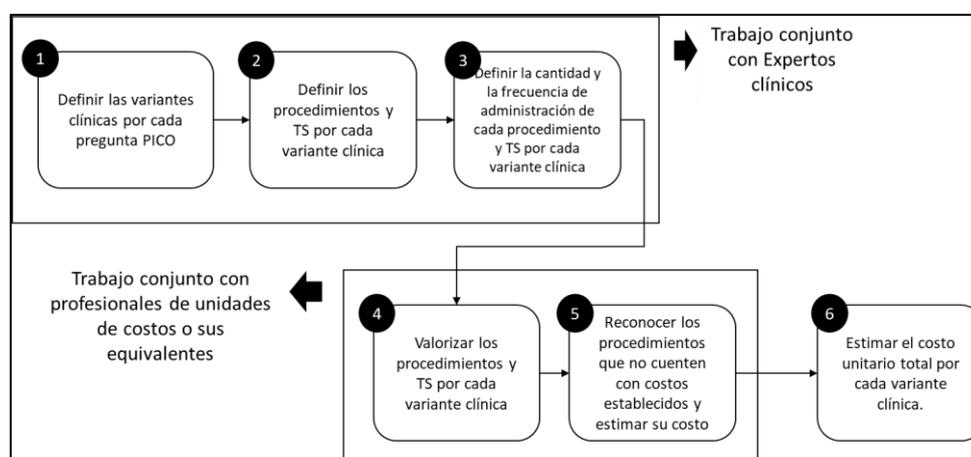
- **Paso 1:** Se conceptualizó los diferentes estados de la Enfermedad de la población de la PICO definida mediante la revisión de las guías de práctica clínica, procedimientos clínicos, normas técnicas sanitarias u otros documentos vigentes emitidos por el MINSA e INEN y se complementó con la búsqueda de evidencia disponible sobre el tema. Por último, se discutió con el experto que solicitó la ETS sobre el mapa conceptual del modelo enfermedad con la finalidad de afinarlo y validarlo.
- **Paso 2:** Se procedió a revisar las guías de práctica clínica, procedimientos clínicos, normas técnicas sanitarias u otros documentos vigentes emitidos por el MINSA e INEN con la finalidad de obtener los procedimientos clínicos, insumos o medicamentos que son necesarios para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de cada una de las variantes clínicas definidas. Por último, se complementó con el experto que solicitó la ETS sobre los procedimientos clínicos, insumos o medicamentos que son necesarios para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de cada una de las variantes clínicas definidas.
- **Paso 3:** En este paso juntamente con el experto que solicitó la ETS de definieron las cantidades, frecuencias y porcentajes de administración y aplicación de los procedimientos clínicos, insumos o medicamentos que son necesarios para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de cada una de las variantes clínicas definidas.
- **Paso 4:** Se procedió a valorizar cada procedimiento clínico, insumo o medicamento que son necesarios para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de cada una de las variantes clínicas definidas. En primer término, se realizó una revisión de los costos de fuentes públicas oficiales (MINSA, SIS, u otro), seguido de los costos de la IPRESS u organización que solicitó la ETS. Si de acuerdo con el modelo de enfermedad existe una prestación no costada por la fuente principal consultada se procederá a utilizar el costo de otra fuente oficial pública según su disponibilidad.
- **Paso 5:** Si en caso el procedimiento médico, insumo o medicamento no se encuentre costado se procedió a costearlo de acuerdo con la Resolución Ministerial N° 1032-2019-MINSA que aprueba el Documento Técnico: "Metodología para la Estimación de Costos Estándar de Procedimientos Médicos o Procedimientos Sanitarios en las Instituciones Prestadores de Servicios de Salud", y los precios de mercado.
- **Paso 6:** En este paso se estimó el producto de los costes unitarios, las cantidades, frecuencias y porcentajes de administración y aplicación de los procedimientos clínicos, insumos o medicamentos. Así como la adición de todos los productos de la valoración de

los procedimientos clínicos, insumos o medicamentos, con la finalidad de obtener el valor estimado del costo unitario total por cada variante clínica.

La recolección de datos para el COI, se realizó en cada una de las reuniones planificadas con los expertos clínicos u otro profesional de la organización que ha solicitado la ETS. También, se procedió a recolectar información de fuentes secundarias de páginas oficiales de MINSA, SIS-FISSAL, ESSALUD, FFAA, PNP u otro.

Para el procesamiento y análisis de datos, se elaboró el modelo de enfermedad en una hoja de cálculo del programa Microsoft Excel. Cada estado de enfermedad se presentó en una hoja cálculo del programa Microsoft Excel conteniendo las prestaciones, la cantidad consumida, el costo unitario, el costo subtotal y el costo total por cada estado de enfermedad. Para el análisis de datos se presentaron las características del modelo de enfermedad un modelo gráfico y para los costos de enfermedad de cada una de las variantes comparativamente entre la tecnología de intervención y el comparador.

Figura 1. Metodología de estimación de costos de enfermedad para la Evaluación Multicriterio para generar recomendaciones de uso de Tecnologías Sanitarias oncológicas de Alto Costo



4.4 Costo-efectividad

Para apoyar la valoración del criterio de costo-efectividad, se elaboró una estrategia de búsqueda en Medline (PubMed) para identificar estudios económicos procedentes de países de América Latina que evaluaran criterios de costo-efectividad del uso de Alectinib en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas ALK positivo. La fecha de búsqueda fue el 20 de abril de 2023 (**Anexo 1c**). La búsqueda sistemática se complementó con una búsqueda manual de evaluaciones económicas realizadas por la DIGEMID y con una consulta directa en la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA).

4.5 Evidencia de la Carga de enfermedad, necesidad clínica y equidad.

Para la identificación y selección de la evidencia respecto a la carga de la enfermedad, se revisó la información del perfil de Perú del Observatorio Global del Cáncer (GLOBOCAN) de la Organización Mundial de Salud, Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos, Global Burden Disease y un reporte epidemiológico del Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades (CDC).

Para evaluar la necesidad clínica de realizar la presente ETS-EMC, se revisó el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) aprobado mediante Resolución Ministerial N°1361-2018-MINSA, además de la lista complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas vigente.

Para informar el impacto de la tecnología sanitaria sobre la equidad en salud, se construyó una estrategia de búsqueda en Medline considerando los términos para la población objetivo, la intervención y equidad (**Anexo 1d**). La fecha de búsqueda fue el 27 de mayo de 2023. Se incluyeron estudios realizados en países de América Latina que identificaran efectos diferenciales de la tecnología sanitaria evaluada en poblaciones en desventaja o con factores que probablemente originen situaciones de desventaja.

V RESULTADOS

5.1 CARGA DE ENFERMEDAD

La información identificada para este criterio está incluida en la Introducción de este informe sección I.1. Cuadro clínico.

5.2 NECESIDAD CLÍNICA

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 en el gen de la quinasa del linfoma anaplásico (ALK) y representan el 5% de los CPCNP. Dentro el petitorio nacional se encuentra medicamentos en base a platino para el tratamiento estándar para el cáncer de pulmón en general, más no existe ningún tratamiento específico para el CPCNP metastásico ALK-positivo. El tratamiento estándar de primera línea para el CNCNP metastásico ALK-positivo son los inhibidores ALK como Crizotinib y Alectinib, que actualmente no se encuentran disponibles en el petitorio nacional y sus listas complementarias.

5.3 EFECTOS DESEABLES Y EFECTOS INDESEABLES (EFICACIA Y SEGURIDAD)

A. Resultados de la búsqueda y selección de estudios.

En la búsqueda de los estudios, se identificó un total de 593 registros, de los cuales se identificaron 178 duplicados. Según la evaluación de los títulos y resúmenes (415 registros), se excluyó 397 estudios y 18 estudios pasaron a la evaluación a texto completo. De estos estudios evaluados a texto completo, 16 estudios se excluyeron y finalmente se incluyeron 2 estudios para la presente ETS-EMC. La revisión de referencias bibliográficas de las publicaciones seleccionadas y de los estudios incluidos en otras revisiones sistemáticas no identificó ningún estudio adicional relevante.

El proceso de selección de la evidencia y los motivos de exclusión se indican en los Anexos 2 y 3.

B. Características de los estudios identificados

Se han incluido dos estudios (revisión sistemática con metaanálisis en red), las características de los estudios incluidos se presentan a continuación:

*Alectinib para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) metastásico positivo con rearrreglo de la cinasa del linfoma anaplásico (ALK)
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria con evaluación multicriterio N°05-2023*

Ma et al. (22) realizaron una revisión sistemática con metaanálisis en red que tuvo como objetivo comparar la eficacia y seguridad de los tratamientos de primera línea con inhibidores de tirosina quinasa para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico reorganizado de la quinasa del linfoma anaplásico (ALK) avanzado. Se evaluaron como intervenciones al Alectinib 300 mg, Alectinib 600 mg, Brigatinib, Ceritinib, Crizotinib, Ersatinib, Lorlatinib y quimioterapia basada en platino. Para nuestra evaluación consideramos como intervención a alectinib 600 mg debido a que es la presentación actualmente empleada en nuestro país según lo que refirió el grupo de expertos. Ma et al. realizaron una búsqueda de ensayos clínicos aleatorizados en Medline, Embase, Cochrane Library y ClinicalTrials.gov hasta el 10 de setiembre de 2021 sin restricción de idioma e incluyeron finalmente 09 ECA. La comparación de interés fue obtenida por evidencia indirecta debido a que no se encontró ningún estudio que haya evaluado la comparación del Alectinib de 600mg con la quimioterapia basada en platino en esta población.

El desenlace de sobrevida global fue evaluado en función de la mortalidad, la cual se definió como la cantidad de muertes de los pacientes luego de recibir su tratamiento en un periodo de 2 a 5 años. La mortalidad fue menor en los pacientes a quienes se les administró Alectinib en comparación a los que recibieron quimioterapia basada en platino. Sin embargo, esa diferencia no fue estadísticamente significativa (HR: 0.55; IC95%: 0.27 a 1.11). En relación con la sobrevida libre de progresión, esta se midió en función de la recaídas o muertes y se definió como la cantidad de personas que tuvieron alguna recaída o fallecieron luego del tratamiento. El Alectinib 600mg mostró una mayor sobrevida libre de progresión en comparación con la quimioterapia (HR: 0.18; IC95%: 0.07 a 0.42). En relación con la tasa de respuesta objetiva encontraron que el Alectinib no hubo diferencia en comparación con la quimioterapia (OR: 10.7; IC95%: 1.42 a 110.5). En relación con los eventos adversos grado 3 y 4 encontraron que el Alectinib tuvo similar cantidad de eventos adversos en comparación con la quimioterapia (OR: 0.29; IC95%: 0.04 a 1.85).

Peng et al. (23) realizaron una revisión sistemática con metaanálisis en red que tuvo como objetivo comparar la eficacia y seguridad de los tratamientos de primera línea con inhibidores de tirosina quinasa para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico reorganizado de la quinasa del linfoma anaplásico (ALK) avanzado. Se evaluaron como intervenciones al Alectinib, Brigatinib, Ceritinib, Crizotinib, Ersatinib, Lorlatinib y quimioterapia basada en platino. Peng et al. realizaron una búsqueda de ensayos clínicos aleatorizados en Medline, Embase y ClinicalTrials.gov hasta 30 de junio de 2021 sin restricción de idioma y se incluyeron finalmente 09 ECA. Esta fue la única revisión sistemática que evaluó el desenlace de eventos adversos serios, el cual es definido como aquellos eventos adversos que comprometen la vida del paciente. No se encontró evidencia de la comparación directa ni indirecta de Alectinib con la quimioterapia, por lo que se reportó la evidencia de la comparación de Alectinib con crizotinib. Ellos reportaron que no hubo diferencias en la cantidad de eventos adversos entre el grupo que recibió Alectinib en comparación con el grupo que recibió crizotinib (OR: 0.85; IC95%: 0.48 a 1.43).

Tabla 6. Características de las revisiones sistemáticas incluidas

Autor y año	Fecha de búsqueda	Nº de estudios y Nº de participantes incluidos	Diseño de estudios incluidos	Participantes	Comparaciones evaluadas (I vs C)	Desenlaces evaluados / Tipo de análisis	Tabla GRADE / Evaluación del riesgo de sesgo	Financiamiento
Ma HC et al. 2021	Se realizó una búsqueda hasta el 10 de septiembre de 2021	9 ECA y 2484 pacientes.	ECA	Pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico avanzado confirmado histológica o citológicamente (estadio III/IV/recurrente) con reordenamiento de ALK.	Intervención: Lorlatinib, ceritinib, brigatinib, ersatinib, crizotinib, Alectinib 600 mg y Alectinib 300 mg. Comparador: Quimioterapia Crizotinib. Para esta ETS se consideró la intervención de Alectinib de 600 mg y como comparador a la quimioterapia basada en platino.	Desenlaces: Sobrevida global (mortalidad): Alectinib 600mg vs quimioterapia: HR: 0.55 (IC95%: 0.27 – 1.11). Sobrevida libre de progresión: Alectinib 600mg vs quimioterapia: HR: 0.18 (IC95%: 0.07 – 0.42). Tasa de respuesta objetiva: Alectinib 600mg vs quimioterapia: OR: 10.7 (IC95%: 1.42 – 110.5). Eventos adversos 3 y 4: Alectinib 600mg vs quimioterapia: OR: 0.29 (IC95%: 0.04 – 1.85). Todas estas comparaciones fueron indirectas. Se efectuó Metaanálisis en red	GRADE: No evaluado Para la evaluación de los ensayos clínicos aleatorizados emplearon la herramienta de RoB 1 de Cochrane.	Proyecto de Planificación de Ciencia y Tecnología de la Provincia de Guangdong (China), el Fondo Especial de Estrategia de Innovación en Ciencia y Tecnología de la Provincia de Guangdong 2020 y el Hospital Provincial de Guangdong de Medicina China.

ECA: ensayo controlado aleatorizado; ROB: Risk of Bias

Alectinib para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) metastásico positivo con rearrreglo de la cinasa del linfoma anaplásico (ALK)

Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria con evaluación multicriterio N°05-2023

Tabla 6. Características de las revisiones sistemáticas incluidas

Autor y año	Fecha de búsqueda	Nº de estudios y Nº de participantes incluidos	Diseño de estudios incluidos	Participantes	Comparaciones evaluadas (I vs C)	Desenlaces evaluados / Tipo de análisis	Tabla GRADE / Evaluación del riesgo de sesgo	Financiamiento
Peng et al. 2021	Se realizó una búsqueda hasta el 30 de junio de 2021	9 ECA y 2484 pacientes.	ECA	Pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico avanzado confirmado histológica o citológicamente (estadio III/IV/recurrente) con reordenamiento de ALK.	Intervención: Lorlatinib, ceritinib, brigatinib, ersatinib, crizotinib y Alectinib. Comparador: Crizotinib. Para esta ETS se consideró la intervención de Alectinib y como comparador al crizotinib.	Desenlaces: Eventos adversos serios: Alectinib vs crizotinib: OR: 0.85 (IC95%: 0.48 – 1.43). Se efectuó Metaanálisis en red	GRADE: No evaluado Para la evaluación de los ensayos clínicos aleatorizados emplearon la herramienta de RoB 1 de Cochrane.	No reportado

ECA: ensayo controlado aleatorizado; ROB: Risk of Bias

C. Calidad metodológica y riesgo de sesgo de los estudios incluidos.

Para la evaluación de la calidad metodológica de la revisión sistemática con metaanálisis en red se empleó el AMSTAR-II. El estudio de Ma et al. (2021) fue evaluado mediante el AMSTAR-2 y encontramos que los autores no describieron las razones de incluir solo ensayos clínicos aleatorizados. Además, no se proporcionó una lista de estudios excluidos y su justificación de exclusión. Por otro lado, no informaron sobre las fuentes de financiamiento de los estudios incluidos en la revisión. Por último, los autores no evaluaron el impacto del riesgo de sesgo de los estudios individuales en los resultados del metaanálisis o al interpretar sus hallazgos en la discusión. Para la evaluación de la calidad metodológica de este estudio también se revisó el protocolo de la revisión sistemática publicada en la plataforma de PROSPERO: CRD42020173238. Esta revisión sistemática al tener más de una debilidad crítica el nivel de confianza sería críticamente bajo (puntaje 10/15) (**Anexo 4a**).

El estudio de Peng et al. fue evaluado mediante la herramienta del AMTSTAR-2 y encontramos que los autores no realizaron un protocolo para el desarrollo de la revisión sistemática. Además, encontramos que los autores no describieron las razones de incluir solo ensayos clínicos aleatorizados. Además, no se proporcionó una lista de estudios excluidos y su justificación de exclusión. Por otro lado, no informaron sobre las fuentes de financiamiento de los estudios incluidos en la revisión. Por último, los autores no evaluaron el impacto del riesgo de sesgo de los estudios individuales en los resultados del metaanálisis al interpretar sus hallazgos en la discusión. Esta revisión sistemática al tener más de una debilidad crítica el nivel de confianza sería críticamente bajo (puntaje 10/15) (**Anexo 4a**).

D. Principales resultados

1. Sobrevida global

El desenlace fue tomado de la revisión sistemática con metaanálisis en red de Ma et al. 2021 (22), este desenlace fue evaluado en función de la mortalidad de los pacientes luego de recibir algún tratamiento. Ellos encontraron que el Alectinib presentó una menor mortalidad en comparación con la quimioterapia; sin embargo, no hubo diferencia significativa (HR: 0.55; IC95%: 0.27 a 1.11). La certeza de la evidencia fue muy baja. Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por evidencia indirecta debido a que el estimado reportado se obtuvo de la comparación indirecta del metaanálisis en red. Además, se disminuyó dos niveles de certeza de evidencia por imprecisión debido a que el intervalo de confianza cruzó dos umbrales de decisión (pequeño y trivial).

2. Eventos adversos serios

El desenlace fue tomado de la revisión sistemática con metaanálisis en red de Peng et al. 2021 (23) y reportaron que no hubo diferencia en la cantidad de eventos adversos serios en el grupo que recibió Alectinib y crizotinib (OR: 0.85; IC95%: 0.48 a 1.43). La certeza de la evidencia fue muy baja. Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por evidencia indirecta debido a que el estimado reportado se obtuvo de la comparación indirecta del metaanálisis en red. Además, se disminuyó dos niveles de certeza de evidencia por imprecisión debido a que el intervalo de confianza cruzó dos umbrales de decisión (pequeño y trivial).

3. Calidad de vida

No se encontró evidencia para este desenlace.

4. Sobrevida libre de progresión

El desenlace fue tomado de la revisión sistemática con metaanálisis en red de Ma et al. 2021 (22), este desenlace fue evaluado según la cantidad de recaídas o muertes de los pacientes que recibieron un tratamiento; y encontraron que el Alectinib presentó una mayor sobrevida libre de progresión en comparación con la quimioterapia (HR: 0.18; IC95%: 0.07 a 0.42). La certeza de la evidencia fue muy baja. Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por evidencia indirecta debido a que el estimado reportado se obtuvo de la comparación indirecta del metaanálisis en red. Además, se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por riesgo de sesgo debido a que el ECA de PROFILE1029 2018 (24) no realizó una adecuada aleatorización y ocultamiento de la asignación.

5. Tasa de respuesta

El desenlace fue tomado de la revisión sistemática con metaanálisis en red de Ma et al. 2021. y encontraron una mayor tasa de respuesta objetiva en el grupo de pacientes que recibieron Alectinib en comparación con la quimioterapia (OR: 10.7; IC95%: 1.42 a 110.5). La certeza de la evidencia fue muy baja. Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por evidencia indirecta debido a que el estimado reportado se obtuvo de la comparación indirecta del metaanálisis en red. Además, se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por riesgo de sesgo debido a que el ECA de PROFILE1029 2018 (24) no realizó una adecuada aleatorización y ocultamiento de la asignación. Por último, se disminuyeron dos niveles de certeza de evidencia por imprecisión debido a que el intervalo de confianza es muy amplio.

6. Eventos adversos grado 3 y 4

El desenlace fue tomado de la revisión sistemática con metaanálisis en red de Ma et al. 2021. y encontraron que no hubo diferencia entre la cantidad de eventos adversos grado 3 y 4 en el grupo que recibió Alectinib en comparación con la quimioterapia (OR: 0.29; IC95%: 0.04 a 1.85). La certeza de la evidencia fue baja. Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por evidencia indirecta debido a que el estimado reportado se obtuvo de la comparación indirecta del metaanálisis en red. Además, se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por riesgo de sesgo debido a que el ECA de PROFILE1029 2018 (24) no realizó una adecuada aleatorización y ocultamiento de la asignación.

E. Tabla de evidencia GRADE

Población: Pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado confirmado histológica o citológicamente (estadio III/IV/recidivante) con reordenamiento ALK. Intervención: Alectinib Comparador: Quimioterapia Autores: Stefany Salvador Salvador Bibliografía por desenlace: <ul style="list-style-type: none"> Mortalidad: EO de Ma 2021 								
Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Importancia	Número y Tipo de estudios (muestra)	Intervención Alectinib	Comparación Quimioterapia	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza de la evidencia	Interpretación
Sobrevida global (Mortalidad)	CRÍTICO	9 ECA	51/152 (33.6%) ¹	37/103 (35.9%) ²	HR: 0.55 (0.27 a 1.11)	142 menos por 1000 (de 246 menos a 31 más)	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b}	Al brindar Alectinib en lugar de la quimioterapia podría ser que no modifiquemos la mortalidad, aunque la evidencia es incierta.
ECA: Ensayo clínico aleatorizado, IC: Intervalo de confianza, HR: Hazard Ratio ¹ La incidencia de mortalidad se obtuvo del ensayo clínico aleatorizado más actual que evaluó el efecto del Alectinib en comparación con crizotinib en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado confirmado histológica o citológicamente (estadio III/IV/recidivante) con reordenamiento ALK. ² La incidencia de mortalidad se obtuvo del ensayo clínico aleatorizado más actual que evaluó el efecto del crizotinib en comparación con quimioterapia (pemetrexed 500 mg/m2 más cisplatino 75 mg/m2 o carboplatino AUC 5–6) en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado confirmado histológica o citológicamente (estadio III/IV/recidivante) con reordenamiento ALK. Referencias bibliográficas: 1. 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. <i>Ann Oncol.</i> 2020 Aug;31(8):1056-1064. 2. Wu YL, Lu S, Lu Y, Zhou J, Shi YK, Sriuranpong V, Ho JCM, Ong CK, Tsai CM, Chung CH, Wilner KD, Tang Y, Masters ET, Selaru P, Mok TS. 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. <i>J Thorac Oncol.</i> 2018 Oct;13(10):1539-1548. Explicaciones de la certeza de evidencia: a. Se disminuyó un nivel de certeza por evidencia indirecta debido a que el estimado reportado se obtuvo de la comparación indirecta en el metaanálisis en red. b. Se disminuyó dos niveles de certeza de evidencia por imprecisión debido a que el intervalo de confianza cruzó dos umbrales de decisión (pequeño y trivial).								

Población: Pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado confirmado histológica o citológicamente (estadio III/IV/recidivante) con reordenamiento ALK.

Intervención: Alectinib

Comparador: Quimioterapia

Autores: Stefany Salvador Salvador

Bibliografía por desenlace:

- *Eventos adversos serios:* RS de Peng 2021

Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Importancia	Número y Tipo de estudios (muestra)	Intervención Alectinib	Comparación Crizotinib	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza de la evidencia	Interpretación
Eventos adversos serios	CRÍTICO	2 ECA	78/277 (28.2%) ¹	64/213 (30.0%) ²	OR: 0.85 (0.48 a 1.43)	33 menos por 1000 (de 130 menos a 80 más)	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b}	Al brindar alectinib en lugar de la quimioterapia podría ser que no modifiquemos la cantidad de eventos adversos serios, aunque la evidencia es incierta.

ECA: Ensayo clínico aleatorizado, **IC:** Intervalo de confianza, **HR:** Hazard Ratio

^{1,2} La incidencia de eventos adversos serios se obtuvo de dos ensayos clínicos que evaluaron el efecto del Alectinib en comparación con el crizotinib en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado confirmado histológica o citológicamente (estadio III/IV/recidivante) con reordenamiento ALK.

Referencias bibliográficas:

1. Hida T, Nokihara H, Kondo M, Kim YH, Azuma K, Seto T, Takiguchi Y, Nishio M, Yoshioka H, Imamura F, Hotta K, Watanabe S, Goto K, Satouchi M, Kozuki T, Shukuya T, Nakagawa K, Mitsudomi T, Yamamoto N, Asakawa T, Asabe R, Tanaka T, Tamura T. Alectinib versus crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer (J-ALEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2017 Jul 1;390(10089):29-39. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30565-2. Epub 2017 May 10. PMID: 28501140.
2. Zhou C, Kim SW, Reungwetwattana T, Zhou J, Zhang Y, He J, Yang JJ, Cheng Y, Lee SH, Bu L, Xu T, Yang L, Wang C, Liu T, Morcos PN, Lu Y, Zhang L. Alectinib versus crizotinib in untreated Asian patients with anaplastic lymphoma kinase-positive non-small-cell lung cancer (ALESIA): a randomised phase 3 study. *Lancet Respir Med*. 2019 May;7(5):437-446.

Explicaciones de la certeza de evidencia:

- a. Se disminuyó un nivel de certeza por evidencia indirecta debido a que el estimado reportado se obtuvo de la comparación indirecta en el metaanálisis en red.
- c. Se disminuyó dos niveles de certeza de evidencia por imprecisión debido a que el intervalo de confianza cruzó dos umbrales de decisión (pequeño y trivial).

Población: Pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado confirmado histológica o citológicamente (estadio III/IV/recidivante) con reordenamiento ALK.

Intervención: Alectinib

Comparador: Quimioterapia

Autores: Stefany Salvador Salvador

Bibliografía por desenlace:

- *Sobrevida libre de progresión:* RS de Ma 2021

Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Importancia	Número y Tipo de estudios (muestra)	Intervención Alectinib	Comparación Quimioterapia	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza de la evidencia	Interpretación
Sobrevida libre de progresión (recaída y muertes)	IMPORTANTE	9 ECA	81/152 (53.3%) ¹	89/103 (86.4%) ²	HR: 0.18 (0.07 – 0.42)	562 menos por 1000 (de 734 menos a 297 menos)	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}	Al brindar Alectinib en lugar de quimioterapia a 1000 adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado, podría ser que evitemos 562 recaídas o muertes (IC 95%: 734 menos a 297 menos).

ECA: Ensayo clínico aleatorizado, **IC:** Intervalo de confianza, **HR:** Hazard Ratio

¹ La incidencia de sobrevida libre de progresión se obtuvo del ensayo clínico aleatorizado más actual que evaluó el efecto del Alectinib en comparación con crizotinib en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado confirmado histológica o citológicamente (estadio III/IV/recidivante) con reordenamiento ALK.

² La incidencia de sobrevida libre de progresión se obtuvo del ensayo clínico aleatorizado más actual que evaluó el efecto del crizotinib en comparación con quimioterapia (pemetrexed 500 mg/m² más cisplatino 75 mg/m² o carboplatino AUC 5–6) en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado confirmado histológica o citológicamente (estadio III/IV/recidivante) con reordenamiento ALK.

Referencias bibliográficas:

1. 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.
2. Wu YL, Lu S, Lu Y, Zhou J, Shi YK, Sriuranpong V, Ho JCM, Ong CK, Tsai CM, Chung CH, Wilner KD, Tang Y, Masters ET, Selaru P, Mok TS. 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. *J Thorac Oncol.* 2018 Oct;13(10):1539-1548.

Explicaciones de la certeza de evidencia:

- a. Se disminuyó un nivel de certeza por evidencia indirecta debido a que el estimado reportado se obtuvo de la comparación indirecta en el metaanálisis en red.
- b. Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por riesgo de sesgo debido a que el ECA de PROFILE1029 2018 no realizó una adecuada aleatorización y ocultamiento de la asignación.

Población: Pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado confirmado histológica o citológicamente (estadio III/IV/recidivante) con reordenamiento ALK.

Intervención: Alectinib

Comparador: Quimioterapia

Autores: Stefany Salvador Salvador

Bibliografía por desenlace:

- *Tasa de respuesta objetiva:* RS de Ma 2021

Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Importancia	Número y Tipo de estudios (muestra)	Intervención Alectinib	Comparación Quimioterapia	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza de la evidencia	Interpretación
Tasa de respuesta objetiva	IMPORTANTE	9 ECA	114/125 (91%) ¹	47/103 (45.6) ²	OR: 10.7 (1.42 – 110.5)	443 más por 1000 (de 87 más a 533 más)	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b,c}	Al brindar Alectinib en lugar de la quimioterapia a 1000 adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado, podría ser que aumentemos en 443 pacientes la tasa de respuesta objetiva (IC 95%: 87 más a 533 más), aunque la evidencia es incierta.

ECA: Ensayo clínico aleatorizado, **IC:** Intervalo de confianza, **HR:** Hazard Ratio

¹ La incidencia de la tasa de respuesta objetiva se obtuvo del ensayo clínico aleatorizado más actual que evaluó el efecto del Alectinib en comparación con crizotinib en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado confirmado histológica o citológicamente (estadio III/IV/recidivante) con reordenamiento ALK.

² La incidencia de la tasa de respuesta objetiva se obtuvo del ensayo clínico aleatorizado más actual que evaluó el efecto del crizotinib en comparación con quimioterapia (pemetrexed 500 mg/m² más cisplatino 75 mg/m² o carboplatino AUC 5–6) en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado confirmado histológica o citológicamente (estadio III/IV/recidivante) con reordenamiento ALK.

Referencias bibliográficas:

1. 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.
2. Wu YL, Lu S, Lu Y, Zhou J, Shi YK, Sriuranpong V, Ho JCM, Ong CK, Tsai CM, Chung CH, Wilner KD, Tang Y, Masters ET, Selaru P, Mok TS. 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. *J Thorac Oncol.* 2018 Oct;13(10):1539-1548.

Explicaciones de la certeza de evidencia:

- a. Se disminuyó un nivel de certeza por evidencia indirecta debido a que el estimado reportado se obtuvo de la comparación indirecta en el metaanálisis en red.
- b. Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por riesgo de sesgo debido a que el ECA de PROFILE1029 2018 no realizó una adecuada aleatorización y ocultamiento de la asignación.
- c. Se disminuyó dos niveles de certeza de evidencia por imprecisión dado que el IC es muy amplio.

Población: Pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado confirmado histológica o citológicamente (estadio III/IV/recidivante) con reordenamiento ALK.
Intervención: Alectinib
Comparador: Quimioterapia
Autores: Stefany Salvador Salvador
Bibliografía por desenlace:
 • *Eventos adversos grado 3 y 4:* RS de Ma 2021

Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Importancia	Número y Tipo de estudios (muestra)	Intervención Alectinib	Comparación Quimioterapia	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza de la evidencia	Interpretación
Eventos adversos (grado 3 -4)	IMPORTANTE	9 ECA	79/152 (52%) ¹	68/101 (67.3%) ²	OR: 0.29 (0.04 – 1.85)	116 menos por 1000 (de 425 menos a 151 más)	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}	Al brindar Alectinib en lugar de la quimioterapia podría ser que no modificamos la cantidad de eventos adversos grado 3 y 4.

ECA: Ensayo clínico aleatorizado, **IC:** Intervalo de confianza, **HR:** Hazard Ratio

¹ La incidencia de eventos adversos grado 3 y 4 se obtuvo del ensayo clínico aleatorizado más actual que evaluó el efecto del Alectinib en comparación con crizotinib en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado confirmado histológica o citológicamente (estadio III/IV/recidivante) con reordenamiento ALK.

² La incidencia de eventos adversos grado 3 y 4 se obtuvo del ensayo clínico aleatorizado más actual que evaluó el efecto del crizotinib en comparación con quimioterapia (pemetrexed 500 mg/m² más cisplatino 75 mg/m² o carboplatino AUC 5–6) en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado confirmado histológica o citológicamente (estadio III/IV/recidivante) con reordenamiento ALK.

Referencias bibliográficas:

- 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.
- Wu YL, Lu S, Lu Y, Zhou J, Shi YK, Sriuranpong V, Ho JCM, Ong CK, Tsai CM, Chung CH, Wilner KD, Tang Y, Masters ET, Selaru P, Mok TS. 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. *J Thorac Oncol.* 2018 Oct;13(10):1539-1548.

Explicaciones de la certeza de evidencia:

- Se disminuyó un nivel de certeza por evidencia indirecta debido a que el estimado reportado se obtuvo de la comparación indirecta en el metaanálisis en red.
- Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por riesgo de sesgo debido a que el ECA de PROFILE1029 2018 no realizó una adecuada aleatorización y ocultamiento de la asignación.

5.4 CERTEZA GLOBAL DE LA EVIDENCIA

Para determinar la certeza global de la evidencia consideramos la certeza de la evidencia de los desenlaces críticos. Todos los desenlaces críticos (sobrevida global y eventos adversos serios) tuvieron una certeza de la evidencia muy baja. Por lo tanto, la certeza global de la evidencia fue considerada como muy baja.

5.5 BALANCE DE EFECTOS

A. Evidencia identificada respecto al valor o importancia relativa de los desenlaces por parte de la población de interés

Durante la entrevista con la paciente de iniciales C.A.C.R. la paciente conocía su diagnóstico. Ante la pregunta: ¿qué espera del uso de una nueva medicación para el tratamiento de su enfermedad?, respondió: “no deseo volver a hospitalizarme por quimioterapia y poder continuar con mi tratamiento desde casa”. Asimismo, mencionó que desde hace aproximadamente un año había iniciado el tratamiento con Alectinib, que presento algunas

nauseas pero que tras un ajuste de la dosis, no volvió a presentarlos, ante la pregunta ¿por qué razón dejaría de usar este nuevo tratamiento? El manifestó su deseo de continuar con su tratamiento con Alectinib ya que presenta mucho menos efectos adversos en comparación con la quimioterapia. Actualmente, no ha recibido su tratamiento en los últimos 4 meses, debido a que le informaron que se encontraba en evaluación. Esta información fue considerada para la inclusión del desenlace crítico de efectos adversos serios de la ETS-EMC.

Con relación a la búsqueda sistemática de evidencia, no se encontró ningún estudio que valorara los valores y preferencias de los pacientes con relación al uso del Alectinib en la fase de acondicionamiento previa al trasplante alogénico.

B. Determinación de los umbrales

Los juicios sobre cuán sustanciales son los efectos deben tener en cuenta la magnitud absoluta del efecto y la importancia del desenlace. Por ello, previo a la formulación de recomendaciones el grupo de trabajo estableció cuatro umbrales clínicos para cada desenlace crítico que permitan diferenciar entre magnitudes de efecto trivial, pequeño, moderado y grande. La valoración de umbrales clínicos se realizó antes de la presentación de la evidencia sobre la eficacia y seguridad de Alectinib para evitar cualquier influencia sobre sus decisiones. Para la definición de los umbrales de sobrevida global se tomó como referencia la sobrevida global en pacientes con CPCNP ALK positivo que recibieron tratamiento con platino. A partir de este valor se estimó el umbral para considerar un efecto trivial, pequeño, y grande para la intervención en discusión con el grupo de trabajo. Para el desenlace de eventos adversos serios se consideró como basal la tasa de eventos adversos serios reportada por los estudios en los pacientes con CPCNP ALK positivo que recibieron quimioterapia en base a platino igualmente fueron estimados los umbrales para considerar un efecto trivial, pequeño, y grande, a partir de la apreciación del grupo de trabajo, luego de la discusión y consenso (**Tabla 7**).

Tabla 7. Umbrales clínicos para cada desenlace crítico

Desenlace	Efecto esperado con Quimioterapia basada en platino	Efecto esperado con Alectinib ²			
		Trivial	Pequeño	Moderado	Grande
Sobrevida global (mortalidad) (seguimiento 1 año)	70%	Menor a 8%	Mayor o igual a 8%	Menor o igual a 16%	Menor o igual a 24%
Eventos adversos serios	2.8%	Menor a 5%	Mayor o igual a 5%	Mayor o igual a 10%	Mayor o igual a 10%

C. Magnitud de los efectos deseables e indeseables de la tecnología sanitaria y valoración del balance de efectos

En función a los umbrales clínicos previamente definidos (**Tabla 7**), se consideró que Alectinib producía un beneficio moderado en la sobrevida global; así como un daño trivial respecto al número de pacientes que experimentan eventos adversos serios relacionados con el tratamiento. Con dicha información se solicitó al grupo de trabajo determinar la magnitud de los efectos deseables, que fue calificada como trivial, así como de los efectos indeseables, que fueron

valorados como trivial. Finalmente, se pidió al grupo de trabajo responder a la pregunta: ¿El balance entre los efectos deseables e indeseables favorece a la intervención (Alectinib) o al comparador (quimioterapia basada en platino)? Por consenso el grupo de trabajo valoró que el balance de efectos “probablemente favorece a la intervención”.

5.6 NIVEL DE INNOVACIÓN

Una tecnología sanitaria se considera innovadora si genera una mejora significativa en los desenlaces relevantes para la salud de los pacientes, ya sea en términos de mayor eficacia o seguridad en comparación con el mejor tratamiento disponible, basado en evidencia con certeza al menos moderada. La decisión del grupo de trabajo fue considerar a Alectinib como una tecnología no innovadora para las poblaciones objetivo de esta evaluación, basado principalmente en el análisis de su impacto en la sobrevida global, que fue mayor al comparador, sin embargo, la certeza de la evidencia muy baja.

5.7 EQUIDAD

Esta dimensión valora el potencial impacto de la tecnología sobre la equidad en salud, considerando posibles efectos diferenciales en poblaciones desfavorecidas o con características que probablemente se asocien con desventajas. La equidad fue evaluada como incrementada debido a que la aprobación de la tecnología sanitaria Alectinib al administrarse de vía oral y no requerir la asistencia de un establecimiento de salud alta complejidad para su administración facilita el acceso del paciente al tratamiento de forma descentralizada a nivel nacional, sin necesidad de desplazarse.

La búsqueda sistemática de evidencia en Medline (PubMed) no identificó estudios que aborden el tema de equidad para esta condición clínica.

5.8 RECURSOS NECESARIOS (COSTOS)

La diferencia de costos con el precio mínimo CATPREC de un año tratamiento de un paciente de con CPCNP ALK positivo con metástasis pulmón-pleura de Alectinib vs Quimioterapia basada en platino es de **S/. 191,494.27**. Asimismo, la diferencia de costos con el precio mínimo CATPREC de un año tratamiento de un paciente de con CPCNP ALK positivo con metástasis en cerebro de Alectinib vs Quimioterapia basada en platino es de **S/. 187,819.27**. Por su parte, La diferencia de costos con el precio mínimo CATPREC de un año tratamiento de un paciente de con CPCNP ALK positivo con otras metástasis de Alectinib vs Quimioterapia basada en platino es de **S/. 189,949.47**. Tomando en cuenta dicha información, el grupo de trabajo consideró que Alectinib generaba costos moderados para uso.

5.9 COSTO-EFECTIVIDAD

La búsqueda sistemática no identificó estudios que evaluaran la costo-efectividad del Alectinib en comparación con quimioterapia basada en platino para el tratamiento del CPCNP ALK positivo, por lo que el juicio emitido para este criterio fue de “Ningún estudio incluido”.

VI RESUMEN DE LOS JUICIOS EMITIDOS PARA LOS CRITERIOS

El resumen de los juicios expresados por el grupo de trabajo, se resumen en la **Tabla 08**.

Tabla 08. Resumen de los juicios expresados por el grupo de trabajo

	Juicio						
Necesidad clínica	Existe alternativa			No existe alternativa (Necesidad no cubierta)			
Efectos deseables	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía	No lo sé
Efectos indeseables	Grande	Moderado		Pequeño	Trivial	Varía	No lo sé
Certeza de la evidencia	Muy baja	Baja		Moderada	Alta		Ningún estudio incluido
Balance de efectos	Favorece la comparación	Probablemente favorece la comparación	No favorece la intervención ni la comparación	Probablemente favorece la intervención	Favorece la intervención	Varía	No lo sé
Nivel de innovación	TS no innovadora			TS innovadora			
Equidad	Reducida	Probablemente reducida	Probablemente ningún impacto	Probablemente aumentada	Aumentada	Varía	No lo sé
Recursos necesarios	Costos extensos	Costos moderados	Costos y ahorros mínimos	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía	No lo sé
Costo-efectividad	Favorece la comparación	Probablemente favorece la comparación	No favorece la intervención ni la comparación	Probablemente favorece la intervención	Favorece la intervención	Varía	Ningún estudio incluido

VII FORMULACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN

a. Recomendación formulada por el Grupo de trabajo de la ETS-EMC

En adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico ALK positivo ECOG 0-1 sin tratamiento previo de inhibidores de la tirosina cinasa se recomienda el uso de Alectinib en comparación con quimioterapia (**recomendación a favor** basada en una **certeza general de la evidencia muy baja**).

b. Justificación

criterio	Resultado de valoración (juicios emitidos)	Comentario
Balance entre los efectos deseables e indeseables	El balance entre los efectos deseables e indeseables	Para el desenlace de sobrevida global el beneficio fue calificado como moderado, para el desenlace

Alectinib para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) metastásico positivo con rearrreglo de la cinasa del linfoma anaplásico (ALK) Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria con evaluación multicriterio N°05-2023

¿La TS es eficaz y segura?	probablemente favorece a la intervención	de daño eventos adversos serios fue calificado como trivial. El grupo de trabajo decidió considerar de forma global el tamaño de los beneficios como trivial y los daños fueron calificados como triviales por tal motivo, el balance de los efectos fue calificado, considerando la certeza de la evidencia muy baja, favorece a la intervención.
Grado de certeza o confianza en la evidencia sobre los efectos de la TS	La certeza global fue calificada como muy baja	La evidencia para todos los desenlaces críticos fue calificada como certeza de la evidencia muy baja.
Tipo de desenlace evaluado	Los desenlaces evaluados corresponden a desenlaces críticos	La recomendación fue emitida valorando los desenlaces críticos de sobrevida global y eventos adversos serios
Costo-efectividad ¿La TS es costo-efectiva?	Ningún estudio incluido	No se identificó ningún estudio de costo-efectividad que respondiera a la pregunta PICO de la presente evaluación.

VIII CONCLUSIONES

- Se desarrolló una ETS-EMC para evaluar Alectinib en comparación con la quimioterapia basada en platino para su uso en el tratamiento del CPCNP ALK positivo con metástasis, bajo 10 criterios: carga de enfermedad, necesidad clínica, efectos deseables (eficacia), efectos indeseables (seguridad), certeza global de evidencia, balance de efectos, nivel de innovación, equidad, recursos necesarios y costo-efectividad.
- Existe necesidad clínica, dada la presencia de esta mutación específica en el subtipo ALK positivo del CPCNP, la quimioterapia basada en platino, que es el tratamiento estándar para el cáncer de pulmón, no es específico ni la primera línea de tratamiento para este subtipo.
- Se evaluó la eficacia y seguridad del Alectinib en el tratamiento CPCNP ALK positivo con metástasis en base a metaanálisis en red.
- Con relación a los desenlaces críticos para la ETS-EMC, Alectinib presentó mayor sobrevida global en comparación con la quimioterapia basada en platino (**certeza de evidencia muy baja**) y el mismo riesgo de sufrir eventos adversos serios relacionados con el tratamiento y, aunque la evidencia es muy incierta (certeza de evidencia muy baja). El efecto de Alectinib es mayor comparado con la quimioterapia basada en platino (certeza de evidencia muy baja). El grupo de trabajo consideró que los beneficios eran **moderados y los daños triviales**, por lo que el **balance entre los efectos deseables e indeseables probablemente favorece al Alectinib**.

- Dada la certeza de la evidencia muy baja para los efectos de Alectinib se le calificó como tecnología sanitaria no innovadora.
- La incorporación de Alectinib produce costos moderados y no se encontraron estudios de costo-efectividad para la pregunta PICO, por lo que la valoración para este criterio fue **ningún estudio** incluido. Por otro lado, el grupo de trabajo consideró que su incorporación **incrementaría la equidad en salud**.
- Finalmente, el grupo de trabajo emitió una recomendación a favor del uso del Alectinib en adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico ALK positivo ECOG 0-1 sin tratamiento previo de inhibidores de la tirosina cinasa. (Recomendación a favor de la intervención informada por certeza de evidencia muy baja)

IX CONTRIBUCIÓN DE LOS PARTICIPANTES EN LA ETS-EMC

Nombres y Apellidos	Rol	Contribución
1. Lourdes del Rocío Carrera Acosta	Equipo metodológico	Responsable de la conducción del proceso de elaboración de la ETS-EMC
2. Stefany Salvador Salvador	Equipo metodológico	Búsqueda y síntesis de evidencias para apoyar la valoración de los diferentes criterios
3. Raúl Timaná Ruiz	Equipo metodológico	Responsable de la elaboración del estudio de costos de la enfermedad.
4. Karina Mayra Aliaga Llerena	Representante de la Red Oncológica Nacional (RON) y de la IPRESS solicitante (INEN) Grupo de trabajo	Participación en el ajuste de la pregunta PICO y graduación de desenlaces. Participación en la determinación de los umbrales clínicos. Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.
5. Luis Alberto Mas López	Médico especialista solicitante (INEN)	Participación en el ajuste de la pregunta PICO y graduación de desenlaces. Participación en la determinación de los umbrales clínicos. Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.
6. Renzo Mauricio Salas Rojas	Médico especialista en oncología médica	Participación en la determinación de los umbrales clínicos.
7. Alejandro León Garrido Lecca	Médico especialista en oncología médica	Participación en la determinación de los umbrales clínicos.
8. Sally Rose Paredes Noguni	Grupo de trabajo	Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.
9. David Kevin Calsina Quispe	Representante de la DPCAN-MINSA	Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los

	Grupo de trabajo	critérios para la formulación de la recomendación.
10. Sherly Figueroa Maturrano	Representante de la IAFAS SIS Grupo de trabajo	Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.
11. Teresa Elizabeth Suarez Cárdenas	Representate de la DGAIN-MINSA Grupo de trabajo	Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.
12. Cristopher Dávila Espinoza	Representante de DIGEMID-MINSA Grupo de trabajo	Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.

X DECLARACIÓN DE INTERESES

Los profesionales participantes de la presente evaluación de tecnología sanitaria declaran no tener conflictos de interés en relación con los contenidos de este documento técnico.

XI FINANCIAMIENTO

La presente evaluación de tecnología sanitaria fue financiada por el Instituto Nacional de Salud.

XII REFERENCIAS

1. Globocan 2020. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. <http://globocan.iarc.fr> (Acceso abril 2023).
2. WHO. GLOBOCAN 2020. Cancer Today. [Internet] [citado 11 jun 23]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/>.
3. European Public Assessment Report de Alecensa® (Alectinib). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/004164/WC500241099.pdf.
4. American Cancer Society. 2022. "What Is Lung Cancer?" Accessed January 24. <https://www.cancer.org/cancer/lung-cancer/>.
5. Sos ML, Thomas RK. Genetic insight and therapeutic targets in squamous-cell lung cancer. *Oncogene*. 2012;31:4811-14.
6. Ministerio de Salud. Resumen ejecutivo Guía de Práctica Clínica de Cáncer de pulmón 2018. Chile - Santiago: MINSAL. Guía de Práctica Clínica Cáncer de Pulmón 2018. Disponible en: <http://diprece.minsal.cl/le-informamos/auge/acceso-guias-clinicas/guias-clinicas-desarrolladasutilizando-manual-metodologico/>.
7. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018 Oct 1;29(Suppl 4):iv192-iv237. doi: 10.1093/annonc/mdy275. Erratum in: *Ann Oncol*. 2019 May;30(5):863-870. PMID: 30285222. Uptade version published 15 September 2020 by the ESMO Guidelines Commitee.

8. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Tratamiento oncológico médico del cáncer de pulmón de células no pequeñas. 2019. Lima - Perú. Disponible en <https://portal.inen.sld.pe/wp-content/uploads/2019/09/RJ-341-2019.pdf>.
9. Serra Valdés Miguel, Fernández González Briggette, Medell Gago Mariana. Carcinoma de células grandes de pulmón. Metástasis inusuales en el intestino delgado con intususcepción. Rdo. Finlay [Internet]. septiembre de 2017 [citado el 11 de junio de 2023]; 7(3): 219-224. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2221-24342017000300009&lng=es.
10. Zhang J, Li J, Xiong S, He Q, Bergin RJ, Emery JD, et al. Global burden of lung cancer: implications from current evidence. Annals of Cancer Epidemiology [Internet]. 2021 Mar 30 [cited 2023 Jun 11];5(0). Available from: <https://ace.amegroups.com/article/view/6329>.
11. Cáncer de pulmón de células no pequeñas - Estadísticas [Internet]. Cancer.Net. 2012 [cited 2023 Jun 11]. Available from: <https://www.cancer.net/es/tipos-de-c%C3%A1ncer/c%C3%A1ncer-de-pulm%C3%B3n-de-celulas-no-peque%C3%B1as/estad%C3%ADsticas>
12. Food and Drug Administration (FDA). 2021. FDA Approved Drug Products. [Internet]. [citado 18 de abril de 2023]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/208434Orig1s000SumR.pdf.
13. EMA, European Medicine Agency. [Internet]. [citado 18 de abril de 2023]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/medicines?search_api_views_fulltext=alectinib.
14. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Ficha técnica ALECENSA. [Internet]. [citado 18 de abril de 2023]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004164/WC500225707.pdf.
15. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de alectinib (Alecensa®) en el tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico en primera línea. 2018. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-alectinib-Alecensa-cancer-pulmon-NM-PL.pdf>.
16. Balshem H HM SH, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. Journal of clinical epidemiology. 2011:401 - 6.
17. Shea BJ RB WG, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ. 2017.
18. Sterne JAC SJ PM, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, Cheng HY, Corbett MS, Eldridge SM, Emberson JR, Hernán MA, Hopewell S, Hróbjartsson A, Junqueira DR, Jüni P, Kirkham JJ, Lasserson T, Li T, McAleenan A, Reeves BC, Shepperd S, Shrier I, Stewart LA, Tilling K, White IR, Whiting PF, Higgins JPT. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. . BMJ. 2019.
19. Sterne JA HM RB, Savović J, Berkman ND, Viswa nathan M, Henry D, Altman DG, Ansari MT, Boutron I, Carpenter JR, Chan AW, Churchill R, Deeks JJ, Hróbjartsson A, Kirkham J, Jüni P, Loke YK, Pigott TD, Ramsay CR, Regidor D, Rothstein HR, Sandhu L, Santaguida PL, Schünemann HJ, Shea B, Shrier I, Tugwell P, Turner L, Valentine JC, Waddington H, Waters E, Wells GA, Whiting PF, Higgins JP. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. BMJ. 2016.

20. Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *European Journal Epidemiology*. 2010;Sep;25(9):603-5.
21. Schünemann H BJ, Guyatt G, Oxman A. Manual GRADE para calificar la calidad de la evidencia y la fuerza de la recomendación. 1a Ed. GRADE; 2017.
22. Ma HC, Liu YH, Ding KL, Liu YF, Zhao WJ, Zhu YJ, Chang XS, Chen YD, Xiao ZZ, Yu YY, Zhou R, Zhang HB. 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*. 2021 Nov 26;21(1):1278. doi: 10.1186/s12885-021-08977-0. .
23. Peng L, Lu D, Xia Y, Hong S, Selvaggi G, Stebbing J, Sun Y, Liang F. Efficacy and Safety of First-Line Treatment Strategies for Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: A Bayesian Network Meta-Analysis. *Front Oncol*. 2021 Nov 8;11:754768. doi: 10.3389/fonc.2021.754768. .
24. Wu YL, Lu S, Lu Y, Zhou J, Shi YK, Sriuranpong V, Ho JCM, Ong CK, Tsai CM, Chung CH, Wilner KD, Tang Y, Masters ET, Selaru P, Mok TS. 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. *J Thorac Oncol*. 2018 Oct;13(10):1539-1548. doi: 10.1016/j.jtho.2018.06.012. .

XIII ANEXOS

ANEXO 01. DESCRIPCIÓN DE LA ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Anexo 1a. Estrategias de búsqueda para eficacia y seguridad

Base de datos	Medline (a través de PubMed)		
Plataforma	PubMed		
Fecha de búsqueda	11 de abril de 2023		
Rango de fecha de búsqueda	Todos los tiempos (no se aplicó restricción de la búsqueda)		
Concepto	Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población	1	("Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[Mesh] OR "Carcinoma, Non Small Cell Lung"[TIAB] OR "Carcinomas, Non-Small-Cell Lung"[TIAB] OR "Lung Carcinoma, Non-Small-Cell"[TIAB] OR "Lung Carcinomas, Non-Small-Cell"[TIAB] OR "Non-Small-Cell Lung Carcinoma*"[TIAB] OR "Non Small Cell Lung Carcinoma"[TIAB] OR "Carcinoma, Non-Small Cell Lung"[TIAB] OR "Non-Small Cell Lung Carcinoma"[TIAB] OR "Non-Small Cell Lung Cancer"[TIAB] OR "Nonsmall Cell Lung Cancer"[TIAB])	96 009
Intervención	2	("alectinib" [Supplementary Concept] OR "alectinib" [TIAB] OR "Alecensa" [TIAB])	961
Tipo de estudio (revisiones sistemáticas)	3	((("Meta-Analysis as Topic"[MeSH] OR meta analy*[TIAB] OR metaanaly*[TIAB] OR "Meta-Analysis"[PT] OR "Systematic Review"[PT] OR "Systematic Reviews as Topic"[MeSH] OR systematic review*[TIAB] OR systematic overview*[TIAB] OR "Review Literature as Topic"[MeSH]) OR (cochrane[TIAB] OR embase[TIAB] OR psychlit[TIAB] OR psyclit[TIAB] OR psychinfo[TIAB] OR psycinfo[TIAB] OR cinahl[TIAB] OR cinhal[TIAB] OR "science citation index"[TIAB] OR bids[TIAB] OR cancerlit[TIAB]) OR (reference list*[TIAB] OR bibliograph*[TIAB] OR hand-search*[TIAB] OR "relevant journals"[TIAB] OR manual search*[TIAB]) OR (("selection criteria"[TIAB] OR "data extraction"[TIAB]) AND "Review"[PT])) NOT ("Comment"[PT] OR "Letter"[PT] OR "Editorial"[PT] OR ("Animals"[MeSH] NOT ("Animals"[MeSH] AND "Humans"[MeSH])))	523 936
Tipo de estudio (ensayo clínico aleatorizado)	4	("randomized controlled trial"[Publication Type] OR "controlled clinical trial"[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR "placebo"[Title/Abstract] OR "clinical trials as topic"[MeSH Terms] OR	1 771 966

Alectinib para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) metastásico positivo con rearreglo de la cinasa del linfoma anaplásico (ALK) Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria con evaluación multicriterio N°05-2023

		"randomly"[Title/Abstract] OR "trial"[Title]) NOT ("animals"[MeSH Terms] NOT "humans"[MeSH Terms])	
		#1 AND #2 AND #3	50
		#1 AND #2 AND #4	125

Base de datos		Embase	
Plataforma		Embase	
Fecha de búsqueda		11 de abril de 2023	
Rango de fecha de búsqueda		Todos los tiempos (no se aplicó restricción de la búsqueda)	
Concepto	Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población	1	('Carcinoma, Non-Small-Cell Lung'/exp OR 'Carcinoma, Non Small Cell Lung':ti,ab OR 'Carcinomas, Non-Small-Cell Lung':ti,ab OR 'Lung Carcinoma, Non-Small-Cell':ti,ab OR 'Lung Carcinomas, Non-Small-Cell':ti,ab OR 'Non-Small-Cell Lung Carcinoma*':ti,ab OR 'Non Small Cell Lung Carcinoma':ti,ab OR 'Carcinoma, Non-Small Cell Lung':ti,ab OR 'Non-Small Cell Lung Carcinoma':ti,ab OR 'Non-Small Cell Lung Cancer':ti,ab OR 'Nonsmall Cell Lung Cancer':ti,ab)	216 450
Intervención	2	(alectinib:tn OR alectinib:ti,ab OR Alecensa:ti,ab)	1624
Tipo de estudio (revisiones sistemáticas)	3	((('meta analysis (topic)'/exp OR 'meta analysis'/exp OR (meta NEXT/1 analy*):ab,ti OR metaanaly*':ab,ti OR 'systematic review (topic)'/exp OR 'systematic review'/exp OR (systematic NEXT/1 review*):ab,ti OR (systematic NEXT/1 overview*):ab,ti) OR (cancerlit:ab,ti OR cochrane:ab,ti OR embase:ab,ti OR psychlit:ab,ti OR psyclit:ab,ti OR psychinfo:ab,ti OR psycinfo:ab,ti OR cinahl:ab,ti OR cinhal:ab,ti OR 'science citation index':ab,ti OR bids:ab,ti) OR ((reference NEXT/1 list*):ab,ti OR bibliograph*':ab,ti OR hand-search*':ab,ti OR (manual NEXT/1 search*):ab,ti OR 'relevant journals':ab,ti) OR ((('data extraction':ab,ti OR 'selection criteria':ab,ti) AND review/it)) NOT (letter/it OR editorial/it OR ('animal'/exp NOT ('animal'/exp AND 'human'/exp))))	745 728
Tipo de estudio (ensayo clínico aleatorizado)	4	('randomized controlled trial'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR random*':ab,ti OR placebo*':ab,ti OR factorial*':ab,ti OR crossover*':ab,ti OR 'cross over':ab,ti OR 'crossover':ab,ti OR volunteer*':ab,ti OR assign*':ab,ti OR allocat*':ab,ti OR (((singl* OR doubl*) NEAR/1 blind*):ab,ti))	2 954 523
		#1 AND #2 AND #3	102
		#1 AND #2 AND #4	179

Alectinib para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) metastásico positivo con rearrreglo de la cinasa del linfoma anaplásico (ALK) Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria con evaluación multicriterio N°05-2023

Base de datos		Cochrane Library	
Plataforma		Cochrane Library	
Fecha de búsqueda		11 de abril de 2023	
Rango de fecha de búsqueda		Todos los tiempos (no se aplicó restricción de la búsqueda)	
Concepto	Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población	1	#1 MeSH descriptor: [Carcinoma, Non-Small-Cell Lung] explode all trees #2 ("Carcinoma, Non Small Cell Lung"):ti,ab #3 ("Carcinomas, Non-Small-Cell Lung"):ti,ab #4 ("Lung Carcinoma, Non-Small-Cell"):ti,ab #5 ("Lung Carcinomas, Non-Small-Cell"):ti,ab,kw #6 ("Non-Small-Cell Lung" NEXT Carcinoma*):ti,ab #7 ("Non Small Cell Lung Carcinoma"):ti,ab #8 ("Carcinoma, Non-Small Cell Lung"):ti,ab #9 ("Non-Small Cell Lung Carcinoma"):ti,ab #10 ("Non-Small Cell Lung Cancer"):ti,ab	
Intervención	2	#11 ("alectinib"):ti,ab,kw #12 ("Alecensa"):ti,ab,kw	
		(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10) AND (#11 OR #12)	RS: 1 ECA: 136

Base de datos		LILACS	
Plataforma		LILACS	
Fecha de búsqueda		26 de mayo de 2023	
Rango de fecha de búsqueda		Todos los tiempos (no se aplicó restricción de la búsqueda)	
Concepto	Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población	1	("CANCER DE PULMON DE CELULAS NO PEQUENAS" OR "CANCER DE PULMON DE CELULAS NO PEQUENAS") OR "CANCER DE PULMON DE CELULAS NO PEQUENAS"	243
Intervención	2	Alectinib	1
		#1 AND #2	0

Anexo 1b. Estrategias de búsqueda para valores y preferencia de los pacientes

Base de datos		Medline (a través de PubMed)	
Plataforma		PubMed	
Fecha de búsqueda		11 de abril del 2023	
Rango de fecha de búsqueda		Todos los tiempos (no se aplicó restricción de la búsqueda)	
Concepto	Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población	1	("Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[Mesh] OR "Carcinoma, Non Small Cell Lung"[TIAB] OR "Carcinomas, Non-Small-Cell Lung"[TIAB] OR "Lung Carcinoma, Non-Small-Cell"[TIAB] OR "Lung Carcinomas, Non-Small-Cell"[TIAB] OR "Non-Small-Cell Lung Carcinoma*"[TIAB] OR "Non Small Cell Lung Carcinoma"[TIAB] OR "Carcinoma, Non-Small Cell Lung"[TIAB] OR "Non-Small Cell Lung Carcinoma"[TIAB] OR "Non-Small Cell Lung Cancer"[TIAB] OR "Nonsmall Cell Lung Cancer"[TIAB])	96 009
Intervención	2	("alectinib" [Supplementary Concept] OR "alectinib" [TIAB] OR "Alecensa" [TIAB])	961
	3	# 1 AND #2	688
	4	("Attitude to Health"[MeSH Major Topic] OR "Patient Participation"[MeSH Major Topic] OR "Patient Preference"[MeSH Major Topic] OR "preference*"[Title/Abstract] OR "choice"[Title] OR "choices"[Title] OR "value*"[Title] OR "health state values"[Title/Abstract] OR "valuation*"[Title] OR "expectation*"[Title/Abstract] OR "attitude*"[Title/Abstract] OR "acceptab*"[Title/Abstract] OR "knowledge"[Title/Abstract] OR "point of view"[Title/Abstract] OR "user participation"[Title/Abstract] OR "users participation"[Title/Abstract] OR "user s participation"[Title/Abstract] OR "Patient Participation"[Title/Abstract] OR "patients participation"[Title/Abstract] OR "patient s participation"[Title/Abstract] OR "patient perspective*"[Title/Abstract] OR "patients perspective*"[Title/Abstract] OR "patients perspective*"[Title/Abstract] OR "patient s	1,940,710

Alectinib para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) metastásico positivo con rearrreglo de la cinasa del linfoma anaplásico (ALK) Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria con evaluación multicriterio N°05-2023

		perspective*"[Title/Abstract] OR "patient perce*"[Title/Abstract] OR "patients perce*"[Title/Abstract] OR "patients perce*"[Title/Abstract] OR "patient s perce*"[Title/Abstract] OR "health perception*"[Title/Abstract] OR "user view*"[Title/Abstract] OR "users view*"[Title/Abstract] OR "users view*"[Title/Abstract] OR "user s view*"[Title/Abstract] OR "patient view*"[Title/Abstract] OR "patients view*"[Title/Abstract] OR "patients view*"[Title/Abstract] OR "patient s view*"[Title/Abstract])	
	5	# 3 AND #4	44

Anexo 1c. Estrategias de búsqueda para evidencia económica

Base de datos		Medline (a través de PubMed)	
Plataforma		PubMed	
Fecha de búsqueda		20 de abril del 2023	
Rango de fecha de búsqueda		Todos los tiempos (no se aplicó restricción de la búsqueda)	
Concepto	Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población	1	("Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[Mesh] OR "Carcinoma, Non Small Cell Lung"[TIAB] OR "Carcinomas, Non-Small-Cell Lung"[TIAB] OR "Lung Carcinoma, Non-Small-Cell"[TIAB] OR "Lung Carcinomas, Non-Small-Cell"[TIAB] OR "Non-Small-Cell Lung Carcinoma*"[TIAB] OR "Non Small Cell Lung Carcinoma"[TIAB] OR "Carcinoma, Non-Small Cell Lung"[TIAB] OR "Non-Small Cell Lung Carcinoma"[TIAB] OR "Non-Small Cell Lung Cancer"[TIAB] OR "Nonsmall Cell Lung Cancer"[TIAB])	97 009
Intervención	2	("alectinib" [Supplementary Concept] OR "alectinib" [TIAB] OR "Alecensa" [TIAB])	961
Población e intervención	3	# 1 AND# 2	688
Latinoamérica y El Caribe	4	((("aruba"[MeSH Terms] OR "aruba"[All Fields]) OR ("argentina"[MeSH Terms] OR "argentina"[All Fields]) OR "Antigua and Barbuda"[All Fields] OR ("brazil"[MeSH Terms] OR "brazil"[All Fields]) OR Brasil[All Fields] OR ("bolivia"[MeSH Terms] OR "bolivia"[All Fields])	1,105,405

*Alectinib para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) metastásico positivo con rearrreglo de la cinasa del linfoma anaplásico (ALK)
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria con evaluación multicriterio N°05-2023*

	<p>OR "British Virgin Islands"[All Fields] OR ("belize"[MeSH Terms] OR "belize"[All Fields]) OR ("barbados"[MeSH Terms] OR "barbados"[All Fields]) OR ("bahamas"[MeSH Terms] OR "bahamas"[All Fields]) OR ("chile"[MeSH Terms] OR "chile"[All Fields]) OR ("cuba"[MeSH Terms] OR "cuba"[All Fields]) OR "Costa Rica"[All Fields] OR ("colombia"[MeSH Terms] OR "colombia"[All Fields]) OR "Cayman Islands"[All Fields] OR ("curacao"[MeSH Terms] OR "curacao"[All Fields]) OR ("ecuador"[MeSH Terms] OR "ecuador"[All Fields]) OR "El Salvador"[All Fields] OR "French Guiana"[All Fields] OR ("guatemala"[MeSH Terms] OR "guatemala"[All Fields]) OR ("guadeloupe"[MeSH Terms] OR "guadeloupe"[All Fields]) OR ("haiti"[MeSH Terms] OR "haiti"[All Fields]) OR ("haiti"[MeSH Terms] OR "haiti"[All Fields]) OR ("guyana"[MeSH Terms] OR "guyana"[All Fields]) OR ("grenada"[MeSH Terms] OR "grenada"[All Fields]) OR "Dominican Republic"[All Fields] OR "Republica Dominicana"[All Fields] OR ("dominica"[MeSH Terms] OR "dominica"[All Fields]) OR ("honduras"[MeSH Terms] OR "honduras"[All Fields]) OR ("jamaica"[MeSH Terms] OR "jamaica"[All Fields]) OR ("martinique"[MeSH Terms] OR "martinique"[All Fields]) OR ("mexico"[MeSH Terms] OR "mexico"[All Fields]) OR ("mexico"[MeSH Terms] OR "mexico"[All Fields]) OR ("nicaragua"[MeSH Terms] OR "nicaragua"[All Fields]) OR ("paraguay"[MeSH Terms] OR "paraguay"[All Fields]) OR ("peru"[MeSH Terms] OR "peru"[All Fields]) OR ("peru"[MeSH Terms] OR "peru"[All Fields]) OR ("panama"[MeSH Terms] OR "panama"[All Fields]) OR ("panama"[MeSH Terms] OR "panama"[All Fields]) OR "Puerto Rico"[All Fields] OR "Panama Canal Zone"[All Fields] OR "Saint Martin"[All Fields] OR "Saint Barthelemy"[All Fields] OR "Saint</p>	
--	--	--

		Barthelemy"[All Fields] OR ("suriname"[MeSH Terms] OR "suriname"[All Fields]) OR "St. Lucia"[All Fields] OR "St. Kitts and Nevis"[All Fields] OR "Sint Maarten (Dutch part)"[All Fields] OR "St. Vincent and the Grenadines"[All Fields] OR "St. Martin"[All Fields] OR "Turks and Caicos Islands"[All Fields] OR "Trinidad and Tobago"[All Fields] OR ("uruguay"[MeSH Terms] OR "uruguay"[All Fields]) OR ("venezuela"[MeSH Terms] OR "venezuela"[All Fields]) OR "Virgin Islands (U.S.)"[All Fields] OR (("venezuela"[MeSH Terms] OR "venezuela"[All Fields]) AND RB[All Fields]) OR "Latin America"[All Fields] OR "Latin American"[All Fields] OR "America Latina"[All Fields] OR "South America"[Mesh] OR "Latin America"[Mesh] OR "Central America"[Mesh] OR "Central American"[All Fields] OR "South American"[All Fields])	
	5	(Economics[majr:noexp] OR "costs and cost analysis"[majr] OR (economic[tiab] AND model*[tiab]) OR cost minimi*[tiab] OR cost-utilit*[tiab] OR health utilit*[tiab] OR economic evaluation*[tiab] OR economic review*[tiab] OR cost outcome[tiab] OR cost analys*[tiab] OR economic analys*[tiab] OR (budget*[tiab] AND impact analys*[tiab]) OR cost-effective*[ti] OR pharmaco-economic*[ti] OR pharmaco-economic*[ti] OR cost-benefit[ti] OR costs[ti] OR cost-effective*[ot] OR pharmaco-economic*[ot] OR pharmaco-economic*[ot] OR cost-benefit[ot] OR costs[ot] OR life year[tiab] OR life years[tiab] OR qaly*[tiab] OR cost-benefit analys*[tiab] OR cost-effectiveness analys*[tiab] OR ((cost[ti] OR economic*[ti] OR cost[ot] OR economic*[ot]) AND (costs[tiab] OR cost-effectiveness[tiab] OR markov[tiab])))	253 650
	6	#4 AND # 5	11 870
	7	#3 AND #6	0

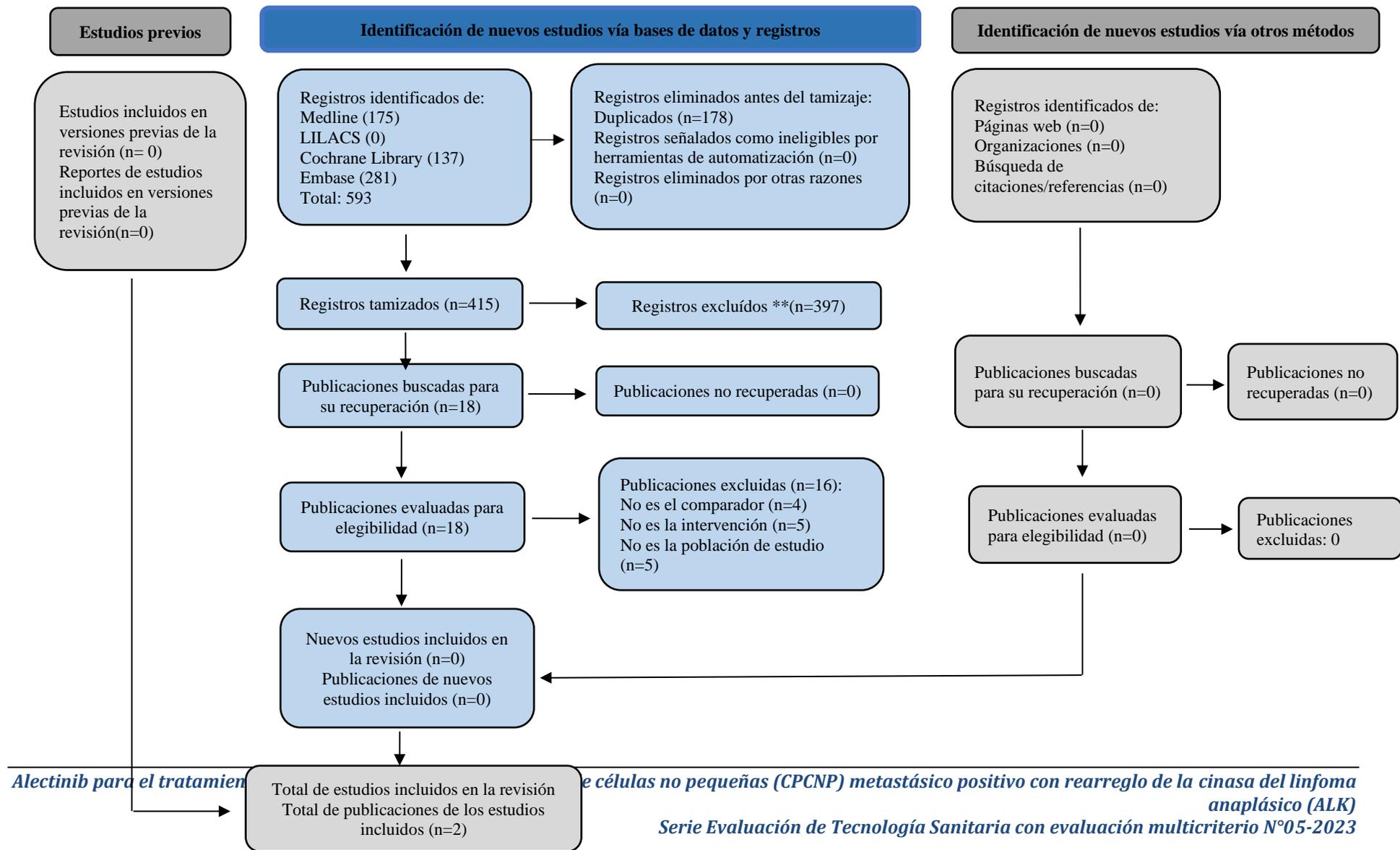
	<p> ("Acculturation"[Mesh:NoExp])) OR ("Culture"[Mesh:NoExp])) OR ("Cross-Cultural Comparison"[Mesh:NoExp])) OR ("Cultural Characteristics"[Mesh:NoExp])) OR ("Cultural Diversity"[Mesh:NoExp])) OR ("Language"[Mesh:NoExp])) OR ("Transients and Migrants"[Mesh:NoExp])) OR ("Emigrants and Immigrants"[Mesh])) OR ("Minority groups"[Mesh:NoExp])) OR ("Minority health"[Mesh:NoExp])) OR ("Prejudice"[Mesh:NoExp])) OR ("Racism"[Mesh:NoExp])) OR ("Xenophobia"[Mesh:NoExp])) OR ("Social Discrimination"[Mesh:NoExp])) OR ("Race Relations"[Mesh])) OR ("Ethnicity"[Mesh])) OR ("Racial Groups"[Mesh])) OR ("Refugees"[Mesh:NoExp])) OR (minorit*[tiab])) OR ("migration background"[tiab])) OR (racial[tiab])) OR (racism[tiab])) OR (ethnology[tiab])) OR (race[tiab])) OR (ethnic*[tiab])) OR (non-English[tiab] OR "non english"[tiab])) OR ("language other than"[tiab])) OR (latino*[tiab])) OR (latina*[tiab])) OR (hispanic*[tiab])) OR (whites[tiab])) OR (caucasian*[tiab])) OR (non-white[tiab] OR "non white"[tiab])) OR (aboriginal[tiab])) OR ("first nation*" [tiab])) OR (indigenous[tiab])) OR ("english as a second language"[tiab])) OR ("foreign language"[tiab])) OR ("South American People"[Mesh])) OR ("Caribbean People"[Mesh])) OR ("Central American People"[Mesh])) OR ((((("Occupations"[Mesh:NoExp] OR ("Unemployment"[Mesh:NoExp] OR (occupations[tiab] OR (unemployment[tiab])) OR (((((((("Gender Identity"[Mesh] OR ("Women's Health"[Mesh:NoExp])) OR ("gender differences"[tiab])) OR (("sex disparit*" [tiab] OR "sex difference*" [tiab])) OR ("gender identity"[tiab])) OR ("sex role"[tiab])) OR ("woman role*" [tiab] OR "women role*" [tiab])) OR ("man role*" [tiab] OR "men role*" [tiab])) OR ("gender role*" [tiab])) OR (servicewomen[tiab])) OR ("Sex factors"[Mesh:NoExp])) OR ((((("Educational status"[Mesh] OR ("Education"[Mesh:NoExp])) OR (Schooling[tiab])) OR ("educational status"[tiab])) OR ("education level"[tiab:~2] OR "educational level"[tiab:~2] OR "education levels"[tiab:~2] OR "educational levels"[tiab:~2])) OR ("higher educated"[tiab:~0] OR "better educated"[tiab:~0] OR "worse educated"[tiab:~0] OR "less educated"[tiab:~0])) OR ("higher level of education "[tiab:~0] OR "better level of </p>	
--	--	--

	<p>education"[tiab:~0] OR "worse level of education"[tiab:~0] OR "less level of education"[tiab:~0])) OR ("Religion"[Mesh:NoExp] OR (religi*[tiab])) OR (((((((((((((((((((((((((((((((("Social determinants of Health"[Mesh:NoExp] OR ("Psychosocial Deprivation"[Mesh:NoExp])) OR ("Sociological Factors"[Mesh:NoExp])) OR ("Working Poor"[Mesh:NoExp])) OR ("Hierarchy, Social"[Mesh:NoExp])) OR (disparit*[tiab])) OR (inequalit*[tiab])) OR (inequit*[tiab])) OR (equity[tiab])) OR (deprivation[tiab])) OR (gini[tiab])) OR ("concentration index"[tiab])) OR ("Socioeconomic Factors"[Mesh:NoExp])) OR ("Social Welfare"[Mesh:NoExp])) OR ("Social Class"[Mesh])) OR ("Poverty"[Mesh])) OR ("Income"[Mesh:NoExp])) OR ("Social class*"[tiab])) OR ("social determinants"[tiab])) OR ("social status"[tiab])) OR ("social position"[tiab])) OR ("social background"[tiab])) OR ("social circumstance*"[tiab])) OR (socio-economic[tiab])) OR (socioeconomic[tiab])) OR (sociodemographic[tiab])) OR (socio-demographic[tiab])) OR (SES[tiab])) OR (disadvantaged[tiab])) OR (impoverished[tiab])) OR (poverty[tiab])) OR ("economic level"[tiab])) OR ("assets index"[tiab])) OR (income*[tiab])) OR (((((((((((((((((((((((((((((((("Social Stigma"[Mesh:NoExp] OR ("social capital"[Mesh:NoExp])) OR ("Social Control, Informal"[Mesh:NoExp])) OR ("Social Support"[Mesh])) OR ("Social Environment"[Mesh])) OR ("Trust"[Mesh:NoExp])) OR ("Social conditions"[Mesh:NoExp])) OR ("Social isolation"[Mesh:NoExp])) OR ("Social marginalization"[Mesh:NoExp])) OR ("Anomie"[Mesh:NoExp])) OR ("social participation"[Mesh:NoExp])) OR ("social exclusion"[tiab])) OR ("social capital"[tiab:~0] OR "social cohesion"[tiab:~0] OR "social cohesiveness"[tiab:~0] OR "social cohesive"[tiab:~0] OR "social organization"[tiab:~0] OR "social organism"[tiab:~0] OR "social organizational"[tiab:~0] OR "social organized"[tiab:~0] OR "social organisation"[tiab:~0] OR "social organisational"[tiab:~0] OR "social organised"[tiab:~0])) OR ("community cohesion"[tiab:~3] OR "community cohesiveness"[tiab:~3] OR "community cohesive"[tiab:~3] OR "community</p>	
--	---	--

		participation"[tiab:~3] OR "community participative"[tiab:~3] "community participant"[tiab:~3] OR "community participants"[tiab:~3] OR "community participate"[tiab:~3] OR "community participatory"[tiab:~3])) OR (((("neighborhood cohesion"[tiab:~0)) OR ("neighborhood cohesiveness"[tiab:~0])) OR ("neighborhood cohesive"[tiab:~0])) OR ("social relationships"[tiab])) OR ("social network*" [tiab])) OR ("collective efficacy"[tiab])) OR ("civil society"[tiab])) OR ("informal social control"[tiab])) OR ("neighborhood disorder"[tiab] OR "neighbourhood disorder"[tiab])) OR ("social disorganization"[tiab] OR "social disorganisation"[tiab])) OR (anomie[tiab])) OR ("social support"[tiab])) OR ("social participation"[tiab])) OR (trust[tiab])) OR ("emotional support"[tiab])) OR ("psychosocial support"[tiab])) OR ("community capital"[tiab])) OR ("social influence"[tiab])) OR ((social context*[tiab] OR social-context*[tiab])))) OR ((((((((("Health Status Disparities"[Mesh:NoExp]) OR ("Health Services Accessibility"[Mesh:NoExp])) OR ("Health Equity"[Mesh:NoExp])) OR ("healthcare disparit*" [tiab] OR "health-care disparit*" [tiab])) OR ("health status disparit*" [tiab])) OR ("health disparit*" [tiab])) OR ("health inequalit*" [tiab])) OR ("health inequit*" [tiab])) OR ("medically underserved"[tiab]))	
	5	# 3 AND # 4	6

ANEXO 02. SELECCIÓN DE LA EVIDENCIA

Figura 1. Flujograma de selección de artículos



ANEXO 03. MOTIVOS DE EXCLUSIÓN DURANTE LA FASE DE LECTURA A TEXTO COMPLETO

REVISIONES SISTEMÁTICAS

Texto completo: 16

Excluidos: 14

Nº	Artículo excluido	Motivo de exclusión
1	Cameron LB, Hitchen N, Chandran E, Morris T, Manser R, Solomon BJ, Jordan V. Targeted therapy for advanced anaplastic lymphoma kinase (ALK)-rearranged non-small cell lung cancer. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> . 2022 Jan 7;1(1):CD013453. doi: 10.1002/14651858.CD013453.pub2.	No evalúa la comparación del alectinib versus la quimioterapia debido a que no realiza metaanálisis en red.
2	Peng Y, Zhao Q, Liao Z, Ma Y, Ma D. Efficacy and safety of first-line treatments for patients with advanced anaplastic lymphoma kinase mutated, non-small cell cancer: A systematic review and network meta-analysis. <i>Cancer</i> . 2023 Apr 15;129(8):1261-1275. doi: 10.1002/cncr.34664.	Estudios incluidos en la RS seleccionada. No evalúa la intervención de alectinib 600mg.
3	Tan AC, Tan SH, Ang MK, Tan DSW. First-line ALK inhibitors in treatment-naive advanced ALK rearranged non-small cell lung cancer: systematic review and network meta-analysis. <i>Precision Cancer Medicine [Internet]</i> . 2023 Mar 30 [cited 2023 Jun 11];6(0). Available from: https://pcm.amegroups.com/article/view/7628	Estudios incluidos en la RS seleccionada. No evalúa la intervención de alectinib 600mg.
4	Peng TR, Liao PF, Wu TW. Efficacy and safety of anaplastic lymphoma kinase inhibitors for non-small cell lung cancer: A systematic review and network meta-analysis. <i>Thoracic Cancer</i> . 2023;14(10):929-39.	No es la población de estudio (incluye pacientes previamente tratados).
5	Wen Y, Jiang T, Wu X, Peng H, Ren S, Zhou C. Front-line treatment for advanced non-small-cell lung cancer and ALK fusion: a network meta-analysis. <i>Ther Adv Med Oncol</i> . 2022 Aug 22;14:17588359221116607. doi: 10.1177/17588359221116607.	Estudios incluidos en la RS seleccionada. No evalúa la intervención de alectinib 600mg.
6	Tao J, Zheng C, Zhang C, Zhou L, Liu Z, Zhou Y, Huang X, Lin L, Zhai L. First-line treatments for patients with advanced ALK gene rearrangements in NSCLC: a systematic review and network meta-analysis. <i>J Int Med Res</i> . 2022 Nov;50(11):3000605221132703. doi: 10.1177/03000605221132703.	Estudios incluidos en la RS seleccionada. No evalúa la intervención de alectinib 600mg.
7	Elliott J, Bai Z, Hsieh SC, Kelly SE, Chen L, Skidmore B, et al. ALK inhibitors for non-small cell lung cancer: A systematic review and network meta-analysis. <i>PLOS ONE</i> . 2020 Feb 19;15(2):e0229179.	No es la población de estudio (incluye pacientes previamente tratados).
8	Jiang J, Zhao C, Zhang F, Liu Z, Zhou K, Ren X, et al. ALK inhibitors in ALK-rearranged non-small cell lung cancer with and without brain metastases: systematic review and network meta-analysis. <i>BMJ Open</i> . 2022 Sep 1;12(9):e060782.	No es la población de estudio (incluye pacientes previamente tratados).
9	Breadner D, Blanchette P, Shanmuganathan S, Boldt RG, Raphael J. Efficacy and safety of ALK inhibitors in ALK-rearranged non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis. <i>Lung Cancer</i> . 2020 Jun 1;144:57-63.	No es la población de estudio (incluye pacientes previamente tratados).
10	Chuang CH, Chen HL, Chang HM, Tsai YC, Wu KL, Chen IH, et al. Systematic Review and Network Meta-Analysis of Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Inhibitors for Treatment-Naïve ALK-Positive Lung Cancer. <i>Cancers</i> . 2021 Jan;13(8):1966.	Estudios incluidos en la RS seleccionada.

Alectinib para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) metastásico positivo con rearreglo de la cinasa del linfoma anaplásico (ALK) Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria con evaluación multicriterio N°05-2023

11	Ando K, Manabe R, Kishino Y, Kusumoto S, Yamaoka T, Tanaka A, Ohmori T, Sagara H. 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. <i>Cancers (Basel)</i> . 2021 Jul 23;13(15):3704. doi: 10.3390/cancers13153704.	No es la intervención.
12	Wang L, Sheng Z, Zhang J, Song J, Teng L, Liu L, Li Q, Wang B, Li B. Comparison of lorlatinib, alectinib and brigatinib in ALK inhibitor-naive/untreated ALK-positive advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and network meta-analysis. <i>J Chemother</i> . 2022 Apr;34(2):87-96. doi: 10.1080/1120009X.2021.1937782. Epub 2021 Jun 17.	No evalúa el comparador
13	Wu KL, Chen HL, Tsai YM, Lee TH, Chang HM, Tsai YC, Chuang CH, Chang YC, Tu YK, Yang CJ, Hung JY, Chong IW. First-Line Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Inhibitors for ALK-Positive Lung Cancer in Asian Populations: Systematic Review and Network Meta-Analysis. <i>J Clin Med</i> . 2021 Sep 25;10(19):4376. doi: 10.3390/jcm10194376.	No evalúa el comparador
14	Hoang T, Myung SK, Pham TT, Park B. Efficacy of Crizotinib, Ceritinib, and Alectinib in ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer Treatment: A Meta-Analysis of Clinical Trials. <i>Cancers (Basel)</i> . 2020 Feb 25;12(3):526. doi: 10.3390/cancers12030526.	No realiza metaanálisis en red

**ANEXO 03. MOTIVOS DE EXCLUSIÓN DURANTE LA FASE DE LECTURA A
TEXTO COMPLETO**

ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS

Texto completo: 2

Excluidos: 2

N°	Artículo excluido	Motivo de exclusión
1	Yang JC, Ou SI, De Petris L, Gadgeel S, Gandhi L, Kim DW, Barlesi F, Govindan R, Dingemans AC, Crino L, Lena H, Papat S, Ahn JS, Dansin E, Golding S, Bordogna W, Balas B, Morcos PN, Zeaiter A, Shaw AT. Pooled Systemic Efficacy and Safety Data from the Pivotal Phase II Studies (NP28673 and NP28761) of Alectinib in ALK-positive Non-Small Cell Lung Cancer. J Thorac Oncol. 2017 Oct;12(10):1552-1560. doi: 10.1016/j.jtho.2017.06.070. Epub 2017 Jul 6.	Comparación de alectinib en 2 estudios fase 2, no es la comparación con quimioterapia
2	Khan M, Lin J, Liao G, Tian Y, Liang Y, Li R, Liu M, Yuan Y. ALK Inhibitors in the Treatment of ALK Positive NSCLC. Front Oncol. 2019 Jan 9;8:557. doi: 10.3389/fonc.2018.00557.	Comparación de crizotinib, ceritinib y alectinib vs quimioterapia. No realizan la comparación directa de interés.

ANEXO 04. RESULTADOS DE LAS HERRAMIENTAS UTILIZADAS PARA VALORACIÓN DE LA CALIDAD METODOLÓGICA Y DEL RIESGO DE SESGO

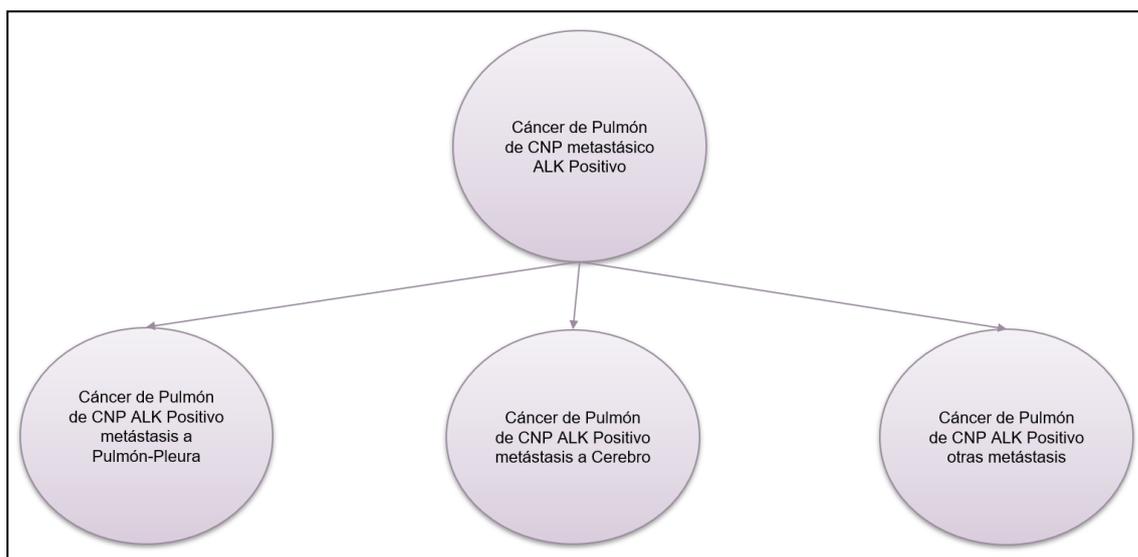
ANEXO 4a. Evaluación de las revisiones sistemáticas identificadas, mediante AMSTAR 2

Nº ítem	Descripción del ítem	Peng (2023)	Ma (2021)
1	¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes PICO?	Sí	Sí
2	¿El informe de la revisión contiene una declaración explícita que los métodos de revisión se establecieron antes de su realización y justifica el informe cualquier desviación significativa del protocolo?	No	Sí
3	¿Los autores de la revisión describen la selección de diseños de estudio para su inclusión en la revisión?	No	No
4	¿Los autores de la revisión utilizaron una estrategia exhaustiva de búsqueda de literatura?	Sí	Sí
5	¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?	Sí	Sí
6	¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?	Sí	Sí
7	¿Los autores de la revisión proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones?	No	No
8	¿Los autores de la revisión describieron detalladamente los estudios incluidos?	Sí	Sí
9	¿Los autores de la revisión utilizaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo en los estudios individuales que se incluyeron en la revisión?	Sí	Sí
10	¿Los autores de la revisión informaron sobre las fuentes de financiamiento para los estudios incluidos en la revisión?	No	No
11	Si se realizó un metanálisis ¿utilizaron los autores de la revisión los métodos apropiados para la combinación estadística de los resultados?	Sí	Sí
12	Si se realizó el metanálisis, ¿evaluaron los autores el impacto potencial del riesgo de sesgo de los estudios individuales sobre los resultados del metanálisis u otra síntesis de evidencia?	Sí	No
13	¿Los autores de la revisión dieron cuenta del riesgo de sesgo en los estudios individuales al interpretar / discutir los resultados de la revisión?	No	No
14	¿Los autores de la revisión proporcionaron una explicación satisfactoria y una discusión sobre cualquier heterogeneidad observada en los resultados de la revisión?	Sí	Sí
15	Si realizaron una síntesis cuantitativa, ¿realizaron los autores de la revisión una investigación adecuada del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su posible impacto en los resultados de la revisión?	NA	NA
16	¿Los autores de la revisión informaron sobre posibles fuentes de conflicto de interés, incluido el financiamiento que recibieron para realizar la revisión?	Sí	Sí
Puntaje		10/15	10/15
Nº de debilidades críticas		3	2
Nivel de confianza		Críticamente bajo	Críticamente bajo

NA: no aplica debido a que son <10 estudios.

ANEXO 05. ESTUDIO DE COSTO DE ENFERMEDAD

A. Variantes clínicas de la PICO



B. Costos Totales por Variante Clínica

Tecnología Sanitaria	Variante clínica	Costos (S/.)		
		Procedimientos	Medicamentos	Costo total Variante
Comparador: Quimioterapia	Cáncer de Pulmón de Células de No Pequeñas Metástasis Pulmón-Pleura	11,558.10	1,217.53	12,775.63
	Cáncer de Pulmón de Células de No Pequeñas Metástasis Cerebro	16,809.10	1,217.53	18,026.63
	Cáncer de Pulmón de Células de No Pequeñas Otras Metástasis	12,358.90	1,217.53	13,576.43
Tecnología Sanitaria: Alectinib	Cáncer de Pulmón de Células de No Pequeñas Metástasis Pulmón-Pleura	12,030.70	192,239.20	204,269.90
	Cáncer de Pulmón de Células de No Pequeñas Metástasis Cerebro	13,606.70	192,239.20	205,845.90
	Cáncer de Pulmón de Células de No Pequeñas Otras Metástasis	11,286.70	192,239.20	203,525.90

Alectinib para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) metastásico positivo con rearrreglo de la cinasa del linfoma anaplásico (ALK) Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria con evaluación multicriterio N°05-2023

C. Procedimientos clínicos utilizados en todas las variantes clínicas identificadas

Código	Denominación
99203	CONSULTA AMBULATORIA
85014	HEMATOCRITO
85018	HEMOGLOBINA
85041	RECuento AUTOMATIZADO DE ERITROCITOS
85048	RECuento AUTOMATIZADO DE LEUCOCITOS
85045	RECuento AUTOMATIZADO DE RETICULOCITOS
85590	RECuento DE PLAQUETAS
82565	DOSAJE DE CREATININA EN SANGRE
84520	UREA
82040	DOSAJE DE ALBUMINA SUERO
82247	DOSAJE DE BILIRRUBINA; TOTAL
82248	DOSAJE DE BILIRRUBINA; DIRECTA
84075	DOSAJE DE FOSFATASA, ALCALINA
84460	TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA (TGP)
84450	TRANSAMINASA GLUTAMICO OXALACETICA (TGO)
83615	DOSAJE DE DESHIDROGENASA LACTICA(DHL)
31624	BRONCOSCOPÍA CON LAVADO BRONQUIOALVEOLAR
32650	TORACOSCOPÍA QUIRURGICA
78822	BIOPSIA GUIADA POR TAC
57500	TOMA DE MUESTRA - BIOPSIA QUIRURGICA
70553	RM ENCEFALO
88271.02	HIBRIDACION IN SITU CON FLUORESCENCIA (FISH) SONDA ALK
71260	TEM DE TORAX CON CONTRASTE
74170	TEM DE ABDOMEN COMPLETO CON CONTRASTE
78816	TOMOGRFIA DE EMISION DE POSITRONES (TEP) CON TOMOGRFIA AXIAL COMPUTARIZADA PARA LA CORRECCION POR ATENUACION Y LOCALIZACION ANATOMICA, CUERPO COMPLETO
99282	ATENCIÓN E EMERGENCIA PRIORIDAD III
32421	TORACOCENTESIS
93542	CATETERISMO VENOSO CENTRAL
96410	ADMINISTRACION DE QUIMIOTERAPIA , INFUSIÓN CORTA
36430	TRANSFUSION DE PAQUETE GLOBULAR
87445.01	DETECCIÓN DE ANTICUERPOS CHAGAS
86803	DETECCIÓN DE ANTICUERPOS HEPATITIS C
80095.01	DETECCIÓN DE ANTICUERPOS PARA HTLV I - II
86780	DETECCIÓN DE ANTICUERPOS SIFILIS
86701	DETECCIÓN DE ANTICUERPOS Y ANTIGENO PARA HIV 1 - 2
87340.01	DETECCIÓN DE ANTIGENO DE VIRUS DE HEPATITIS B
85018	DOSAJE DE HEMOGLOBINA PARA DONANTE
86996	EVALUACIÓN MÉDICA - ATENCIÓN DE DONANTES
86900	GRUPO SANGUÍNEO Y FACTOR RH AUTOMATIZADO
86920	PRUEBA CRUZADA
77315.01	TELETERAPIA; PLAN DE ISODOSIS 3D CALCULADO CON COMPUTADOR
99203	CONSULTA AMBULATORIA

Fuente: Elaboración propia

El total de medicamentos e insumos utilizados en todas las variantes clínicas se listan a continuación:

Medicamentos e insumos utilizados en todas las variantes clínicas identificadas

Código SISMED	Principio activo	Concentración	Forma farmacéutica	Presentación
24515	Carboplatino	450mg	INYECT	
26363	Paclitaxel	100mg	INYECT	16.7mL
05873	Sodio Cloruro	0.90%	INY	1L
05658	Ranitidina	25mg/mL	INY	2mL
02642	Dexametasona	4mg/mL	INY	1mL
05157	Ondansetron	2mg/mL	INY	4mL
02128	Clorfenamina	10mg/mL	INY	1mL
05335	Paracetamol	500mg	TAB	
05161	Ondansetron	8mg	TAB	
05154	Omeprazol	20mg	TAB	
06231	Tramadol Clorhidrato	50mg/mL	INY	
06231	Tramadol Clorhidrato	50mg	TAB	
03567	Filgastrin	300mcg	INY	1.2mL
03718	Gabapentina	300mg	TAB	
42365	Alectinib	150mg	TAB	
01205	Betametasona	0.05	CRM TOP	
04478	Loperamida	2mg	TAB	
05335	Paracetamol	500mg	TAB	

Fuente: Elaboración propia

D. Valorización de los procedimientos y medicamentos cada variante clínica

La información de los costos de los procedimientos y medicamentos se obtuvo de las siguientes fuentes:

Fuentes consultadas para los costos de los procedimientos y medicamentos de cada variante clínica

Contenido por Variante	Fuente
Costos de Procedimientos médicos	- Tarifario Institucional Integrado de Procedimientos Médicos y Sanitarios RJ N.º 429-2022-J-INEN
Costos de Medicamentos	- Catalogo de Precios CATPREC (Precio mínimo 2022)

Fuente: Elaboración propia

Los costos del total de procedimientos médicos utilizados en todas las variantes clínicas se listan a continuación:

Costos de Procedimientos médicos utilizados en todas las variantes clínicas identificadas

Código	Denominación	Costo unitario
99203	CONSULTA AMBULATORIA	20.00
85014	HEMATOCRITO	6.00
85018	HEMOGLOBINA	11.00
85041	RECUENTO AUTOMATIZADO DE ERITROCITOS	17.00
85048	RECUENTO AUTOMATIZADO DE LEUCOCITOS	6.00
85045	RECUENTO AUTOMATIZADO DE RETICULOCITOS	12.00
85590	RECUENTO DE PLAQUETAS	6.00
82565	DOSAJE DE CREATININA EN SANGRE	11.00
84520	UREA	12.00
82040	DOSAJE DE ALBUMINA SUERO	12.00
82247	DOSAJE DE BILIRRUBINA; TOTAL	12.00
82248	DOSAJE DE BILIRRUBINA; DIRECTA	14.00
84075	DOSAJE DE FOSFATASA, ALCALINA	12.00
84460	TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA (TGP)	11.00
84450	TRANSAMINASA GLUTAMICO OXALACETICA (TGO)	12.00
83615	DOSAJE DE DESHIDROGENASA LACTICA(DHL)	12.00
31624	BRONCOSCOPIA CON LAVADO BRONQUIOALVEOLAR	178.00
32650	TORACOSCOPIA QUIRURGICA	899.00
78822	BIOPSIA GUIADA POR TAC	235.00
57500	TOMA DE MUESTRA - BIOPSIA QUIRURGICA	25.00
70553	RM ENCEFALO	729.00
88271.02	HIBRIDACION IN SITU CON FLUORESCENCIA (FISH) Sonda ALK	1,471.00
71260	TEM DE TORAX CON CONTRASTE	389.00
74170	TEM DE ABDOMEN COMPLETO CON CONTRASTE	434.00

Alectinib para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) metastásico positivo con rearrreglo de la cinasa del linfoma anaplásico (ALK) Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria con evaluación multicriterio N°05-2023

78816	TOMOGRFIA DE EMISION DE POSITRONES (TEP) CON TOMOGRAFIA AXIAL COMPUTARIZADA PARA LA CORRECCION POR ATENUACION Y LOCALIZACION ANATOMICA, CUERPO COMPLETO	1,674.00
99282	ATENCION E EMERGENCIA PRIORIDAD III	10.00

Código	Denominación	Costo unitario
32421	TORACOCENTESIS	156.00
93542	CATETERISMO VENOSO CENTRAL	1,870.00
96410	ADMINISTRACION DE QUIMIOTERAPIA , INFUSIÓN CORTA	45.00
36430	TRANSFUSION DE PAQUETE GLOBULAR	10.00
87445.01	DETECCIÓN DE ANTICUERPOS CHAGAS	35.00
86803	DETECCIÓN DE ANTICUERPOS HEPATITIS C	40.00
80095.01	DETECCIÓN DE ANTICUERPOS PARA HTLV I - II	32.00
86780	DETECCIÓN DE ANTICUERPOS SIFILIS	30.00
86701	DETECCIÓN DE ANTICUERPOS Y ANTIGENO PARA HIV 1 - 2	31.00
87340.01	DETECCIÓN DE ANTIGENO DE VIRUS DE HEPATITIS B	19.00
85018	DOSAJE DE HEMOGLOBINA PARA DONANTE	11.00
86996	EVALUACIÓN MÉDICA - ATENCIÓN DE DONANTES	3.00
86900	GRUPO SANGUÍNEO Y FACTOR RH AUTOMATIZADO	36.00
86920	PRUEBA CRUZADA	85.00
77315.01	TELETERAPIA; PLAN DE ISODOSIS 3D CALCULADO CON COMPUTADOR	230.00
99203	CONSULTA AMBULATORIA	20.00

Fuente: Elaboración propia

Los costos del total de medicamentos e insumos utilizados en todas las variantes clínicas se listan a continuación:

Costos de Medicamentos e insumos utilizados en todas las variantes clínicas identificadas

Código SISMED	Principio activo	Concentración	Forma farmacéutica	Presentación	Precio CATPREC
24515	Carboplatino	450mg	INYECT		25.42
26363	Paclitaxel	100mg	INYECT	16.7mL	14.70
05873	Sodio Cloruro	0.90%	INY	1L	2.00
05658	Ranitidina	25mg/mL	INY	2mL	0.14
02642	Dexametasona	4mg/mL	INY	1mL	0.13
05157	Ondansetron	2mg/mL	INY	4mL	0.40

Código SISMED	Principio activo	Concentración	Forma farmacéutica	Presentación	Precio CATPREC
02128	Clorfenamina	10mg/mL	INY	1mL	0.08
05335	Paracetamol	500mg	TAB		0.02
05161	Ondansetron	8mg	TAB		0.08
05154	Omeprazol	20mg	TAB		0.05
06231	Tramadol Clorhidrato	50mg/mL	INY		0.41
06231	Tramadol Clorhidrato	50mg	TAB		0.41
03567	Filgastrin	300mcg	INY	1.2mL	18.50
03718	Gabapentina	300mg	TAB		0.10
42365	Alectinib	150mg	TAB		65.83
01205	Betametasona	0.05	CRM TOP		0.60
04478	Loperamida	2mg	TAB		0.09
05335	Paracetamol	500mg	TAB		0.02

Fuente: Elaboración propia

Alectinib para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) metastásico positivo con rearrreglo de la cinasa del linfoma anaplásico (ALK) Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria con evaluación multicriterio N°05-2023

ANEXO 06. LISTADO DE PARTICIPANTES EN EL PROCESO DE VALORACIÓN DE LA ETS Y FORMULACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN

Nº	Nombres y Apellidos	Profesión/Experticia	Institución de procedencia	Rol en el proceso
1	Lourdes del Rocío Carrera Acosta	Médico, líder de la ETS EMC	INS/CETS	Equipo metodológico
2	Stefany Salvador Salvador	Obstetra, Mg. (c) en Salud Pública, metodóloga	INS/CETS	Equipo metodológico
3	Raúl Timaná Ruiz	Médico, economía de la salud, responsable del estudio de costos de enfermedad	INS/CETS	Equipo metodológico
4	Karina Mayra Aliaga Llerena	Médica especialista en Oncología médica	Red Oncológica Nacional (RON)	Representante del CFT Integrante del Grupo de trabajo
5	Luis Alberto Mas López	Médico especialista en Medicina General y Oncológica	Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN)	Integrante del Grupo de trabajo
6	Teresa Elizabeth Suarez Cárdenas	Médica especialista en Gestión en Salud	Ministerio de Salud - Dirección General de Aseguramiento e Intercambio Prestacional	Integrante del Grupo de trabajo
7	Sherly Figueroa Maturrano	Lic. En enfermería	Seguro Integral de Salud – SIS	Integrante del Grupo de trabajo
8	David Kevin Calsina Quispe	Médico especialista en Oncología médica	Ministerio de Salud - Dirección Ejecutiva de Prevención y Control del Cáncer	Integrante del Grupo de trabajo
9	Cristopher Dávila Espinoza	Químico farmacéutico	DIGEMID	Integrante del Grupo de trabajo
10	Sally Rose Paredes Noguni	Médica especialista en Oncología médica	Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins - EsSalud	Integrante del Grupo de trabajo

ANEXO 07. RESULTADO DE LA EVALUACIÓN DE LOS INTERESES DECLARADOS

Se presenta el análisis los intereses declarados por cada participante en la ETS-EMC:

Nombres y apellidos	Rol en la GPC	Tipo de interés(es) declarados	Limitación en la participación
Lourdes del Rocío Carrera Acosta	Equipo metodológico	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Stefany Salvador Salvador	Equipo metodológico	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Raúl Timaná Ruiz	Equipo metodológico	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Karina Mayra Aliaga Llerena	Integrante del Grupo de trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Luis Alberto Mas López	Integrante del Grupo de trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Teresa Elizabeth Suarez Cárdenas	Integrante del Grupo de trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Sherly Figueroa Maturrano	Integrante del Grupo de trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
David Kevin Calsina Quispe	Integrante del Grupo de trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Cristopher Dávila Espinoza	Integrante del Grupo de trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Sally Rose Paredes Noguni	Integrante del Grupo de trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna

ANEXO 8. TABLA DE LA EVIDENCIA A LA RECOMENDACIÓN

RESUMEN DE JUICIOS

En adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico ALK positivo ECOG 0-1 sin tratamiento previo de inhibidores de la tirosina cinasa se recomienda el uso de Alectinib en comparación con quimioterapia (**recomendación a favor** basada en una **certeza general de la evidencia muy baja**).

Resumen de los juicios expresados por el grupo de trabajo

	Juicio						
Necesidad clínica	Existe alternativa			No existe alternativa (Necesidad no cubierta)			
Efectos deseables	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía	No lo sé
Efectos indeseables	Grande	Moderado		Pequeño	Trivial	Varía	No lo sé
Certeza de la evidencia	Muy baja	Baja		Moderada	Alta		Ningún estudio incluido
Balace de efectos	Favorece la comparación	Probablemente favorece la comparación	No favorece la intervención ni la comparación	Probablemente favorece la intervención	Favorece la intervención	Varía	No lo sé
Nivel de innovación	TS no innovadora			TS innovadora			
Equidad	Reducida	Probablemente reducida	Probablemente ningún impacto	Probablemente aumentada	Aumentada	Varía	No lo sé
Recursos necesarios	Costos extensos	Costos moderados	Costos y ahorros mínimos	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía	No lo sé
Costo-efectividad	Favorece la comparación	Probablemente favorece la comparación	No favorece la intervención ni la comparación	Probablemente favorece la intervención	Favorece la intervención	Varía	Ningún estudio incluido

TIPO DE RECOMENDACIÓN

RECOMENDACIÓN A FAVOR
Se recomienda el uso

*Alectinib para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) metastásico positivo con rearrreglo de la cinasa del linfoma anaplásico (ALK)
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria con evaluación multicriterio N°05-2023*

Redacción de la recomendación

a. Recomendación formulada por el Grupo de trabajo de la ETS-EMC

En adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico ALK positivo ECOG 0-1 sin tratamiento previo de inhibidores de la tirosina cinasa se recomienda el uso de Alectinib en comparación con quimioterapia (**recomendación a favor** basada en una **certeza general de la evidencia muy baja**).

b. Justificación

Criterio	Resultado de valoración (juicios emitidos)
Balance entre los efectos deseables e indeseables ¿La TS es eficaz y segura?	El balance entre los efectos deseables e indeseables probablemente favorece a la intervención.
Grado de certeza o confianza en la evidencia sobre los efectos de la TS	Certeza de la evidencia muy baja
Tipo de desenlace evaluado	Los desenlaces evaluados corresponden a desenlaces críticos
Costo-efectividad ¿La TS es costo-efectiva?	Ningún estudio