



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN – IETSI

**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA
SANITARIA N. ° 004-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018
EFICACIA Y SEGURIDAD DE CRIZOTINIB PARA EL TRATAMIENTO
DEL CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS, ALK
POSITIVO EN PACIENTES NO TRIBUTARIOS DE QUIMIOTERAPIA Y
SIN TRATAMIENTO SISTÉMICO PREVIO**

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

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS

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

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD

Marzo, 2018



EQUIPO REDACTOR

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias-IETSI-ESSALUD.
2. Maribel Marilú Castro Reyes – Sub Gerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías - IETSI-ESSALUD.
3. Verónica Victoria Peralta Aguilar – Directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias- IETSI-ESSALUD.
4. Yuani Miriam Román Morillo - Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
5. Paula Alejandra Burela Prado – Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y otras Tecnologías - IETSI-ESSALUD.
6. Manuel Humberto Leiva Gálvez - Médico Oncólogo, Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren – ESSALUD.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al producto farmacéutico evaluado.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – ESSALUD.

CITACIÓN

IETSI-EsSalud. Eficacia y seguridad de crizotinib para el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas, ALK positivo en pacientes no tributarios de quimioterapia y sin tratamiento sistémico previo. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 004-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2018. Lima, Perú, 2018.

LISTA DE ABREVIATURAS

ALK	Anaplastic lymphoma kinase
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas – Perú
QT	Quimioterapia
EA	Eventos adversos
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
EGFR	Endothelial Growth Factor Receptor
EMA	European Medicine Agency
EPI	Enfermedad pulmonar intersticial
ETS	Evaluación de tecnología sanitaria
FDA	Food and Drug Administration
GPC	Guías de práctica clínica
GRE	Grupo revisor de evidencia
IPE	Iterative parameter estimation
ITT	Intention to treat
ICER	Incremental cost-effectiveness ratio
NHS	National Health Service
NICE	<i>The National Institute for Health and Care Excellence</i>
NSCLC	Non-small cell lung cancer
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RPSFTM	Rank-preserving structural failure time model
RS	Revisión sistemática
SCLC	Small cell lung cancer
SG	Sobrevida global
SLP	Sobrevida libre de progresión

CONTENIDO

I. RESUMEN EJECUTIVO	5
II. INTRODUCCIÓN	9
A. ANTECEDENTES.....	9
B. ASPECTOS GENERALES.....	10
C. TECNOLOGIA SANITARIA DE INTERÉS.....	11
III. METODOLOGÍA	13
A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	13
B. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD	13
C. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA	13
IV. RESULTADOS	14
A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA.....	15
B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA.....	15
i. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA.....	15
ii. EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS	16
iii. ESTUDIOS PRIMARIOS	17
V. DISCUSIÓN	27
VI. CONCLUSIONES	32
VII. RECOMENDACIONES	33
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	34

I. RESUMEN EJECUTIVO

- El cáncer de pulmón es una de las neoplasias malignas más letales en ambos sexos. Puede agruparse en dos categorías, el cáncer de células pequeñas (SCLC, por sus siglas en inglés) y el cáncer de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés), representando el 15 % y 85 % de los casos de cáncer de pulmón, respectivamente. Dentro del NSCLC, existen tres sub categorías principales: carcinoma de células grandes indiferenciadas (5 - 10 %), adenocarcinoma (40 %) y carcinoma de células escamosas (25 - 30 %). La fusión del gen quinasa del linfoma anaplásico (ALK, por sus siglas en inglés) está activo en aproximadamente 3 - 7 % de los pacientes con NSCLC.
- Crizotinib es una molécula cuya actividad antitumoral se basa en la inhibición del gen de fusión ALK, deteniendo el crecimiento de las células tumorales ALK positivos de algunos casos de NSCLC. Este medicamento no fue aprobado por el IETSI para ser usado como tratamiento de primera línea en pacientes con NSCLC avanzado y ALK positivo en EsSalud debido a que no existía evidencia de que el tratamiento con crizotinib ofreciera un beneficio en desenlaces clínicos relevantes como la sobrevida global y la calidad de vida, además de un perfil de toxicidad importante.
- En respuesta a una nueva solicitud, este dictamen tiene como objetivo evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia clínica y perfil de toxicidad del uso de crizotinib en el tratamiento de pacientes adultos con NSCLC, ALK positivo, sin tratamiento sistémico previo y no tributarios a quimioterapia sistémica por contraindicación de parámetros hematológicos.
- La única evidencia respecto a los efectos de crizotinib en pacientes con NSCLC avanzado, ALK positivo y sin tratamiento sistémico previo, proviene de un ensayo clínico aleatorizado (ECA) de fase III, multicéntrico y abierto (PROFILE 1014), el cual fue interrumpido después del análisis del desenlace primario de la sobrevida libre de progresión (SLP). Los resultados favorecieron el uso de crizotinib en comparación a quimioterapia (QT) en términos de la SLP con una ganancia de aproximadamente tres meses en la mediana de la SLP respecto al uso de QT. El análisis por intención a tratar (ITT) de la sobrevida global (SG) no mostró diferencias entre ambos tratamientos. Por otro lado, aunque el cambio en el puntaje de las escalas de calidad vida, respecto a los basales, fueron significativamente mayores con crizotinib, la naturaleza abierta del estudio para la medición de este desenlace subjetivo disminuye la confianza en sus estimados. Además, ambos grupos de tratamiento produjeron cambios positivos en las valoraciones de la calidad de vida, respecto al basal.

- La evaluación de tecnología sanitaria (ETS) realizada por NICE hizo una recomendación condicionada a la aplicación de un descuento al precio del medicamento acordado de manera confidencial entre el Servicio Nacional de Salud (NHS, por sus siglas en inglés) y el fabricante. El análisis de costo efectividad se basó en extrapolación de resultados del estudio interrumpido PROFILE 1014, que requirió la aceptación de varios supuestos en concordancia con la opinión de los expertos clínicos debido a la ausencia de información disponible, pero que no se sustentaban en ninguna evidencia. El factor clave decisivo final para decidir que crizotinib era más costo efectivo que la QT fue la aplicación del descuento, por el que se recomendó su uso como una opción, pero condicionada a que se cumpla el descuento acordado. Aun así, el comité evaluador de NICE consideró que con los datos disponibles existía incertidumbre en determinar la ganancia en la SG con el tratamiento con crizotinib respecto a QT.
- Hasta el momento, con los datos disponibles, no se ha establecido de manera confiable si el tratamiento de primera línea con crizotinib ofrezca una ganancia en la SG respecto al uso de QT, en pacientes con NSCL avanzado y ALK positivo. Los datos de la supervivencia del único ECA eran inmaduros cuando el estudio se interrumpió para el análisis del desenlace primario, ya que solo el 26 % de la población aleatorizada había fallecido. El ensayo permitió que se hicieran decisiones de tratamiento después de la progresión de la enfermedad, lo cual implica un alto riesgo de sesgo para la estimación de la SG. En el intento de ajustar por el cruce de pacientes para estimar la SG, el fabricante usó nueve distintos modelos, la mayoría de ellos produjeron intervalos amplios y solo cuatro mostraron diferencia estadísticamente significativa. Asimismo, la evaluación económica implementó datos calculados a partir de supuestos, lo cual puede afectar substancialmente los resultados de costo efectividad.
- La población de interés de este dictamen no es tributaria de recibir QT por parámetros hematológicos, pero el uso de crizotinib no está exento de daño en la función medular. En el grupo de crizotinib, el 21 % de los pacientes sufrió de neutropenia, siendo el 11 % de grado 3 o 4 de severidad; en comparación al 30% de los pacientes que sufrió neutropenia en el grupo de QT, siendo 15 % de grado 3 o 4 de severidad. Estas incidencias de neutropenia y respectiva gravedad, son bastante similares entre los grupos de QT y crizotinib. Respecto a la anemia, aunque la proporción de pacientes afectados de anemia fue menor en el grupo de crizotinib (9 % vs 32 %), el tratamiento con crizotinib también deprimió la hematopoyesis. Los datos disponibles ponen de manifiesto que crizotinib tiene también un efecto tóxico en la función medular, incluyendo casos de mayor severidad, al igual que la QT. Por otro lado, si los pacientes presentaron parámetros hematológicos desfavorables, no existe ninguna garantía a partir de la información disponible, que el uso de crizotinib no afecte la función medular.

- Además, los pacientes que padecen de una hepatopatía crónica de base que ha condicionado una plaquetopenia secundaria, tienen mayor riesgo de empeorar su condición médica con el uso de crizotinib. Cerca de la tercera parte de los pacientes tratados con crizotinib experimentaron elevación de las enzimas hepáticas, de las cuales, la cuarta parte fue de grado 3 o 4 de severidad y el 1.5% (cinco pacientes) fue catalogado como evento adverso serio. Aparte, ocho pacientes sufrieron de hepatotoxicidad, incluyendo dos muertos por daño hepático. Si un paciente padece de una hepatopatía crónica de base, existe un riesgo importante de mayor daño hepático con el uso de crizotinib, que puede llegar a ser mortal en algunos casos. Este riesgo ha sido considerado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés), requiriendo un monitoreo más intenso de estos eventos adversos.
- Actualmente, con la información disponible es altamente incierto que crizotinib ofrezca un beneficio en la ganancia de la sobrevida comparado con QT o con terapia de soporte. Para la comparación de crizotinib con mejor terapia de soporte, el comité evaluador de NICE concluyó que la razón incremental de costo-efectividad (ICER, por sus siglas en inglés) estaba asociado con alta incertidumbre, el cual no era posible cuantificar debido a la falta de una comparación mixta robusta entre crizotinib y mejor tratamiento de soporte, por lo que la comparación con mejor tratamiento de soporte permanece incierta. Por lo tanto, existen importantes incertidumbres en los probables beneficios que puede ofrecer crizotinib sobre QT o tratamiento de soporte. Asimismo, aunque se haya reportado mayores incrementos estadísticamente significativos en la calidad de vida, estos datos provienen de un estudio abierto, por lo que tiene alto riesgo de sesgos.
- El perfil de toxicidad de crizotinib es considerable considerando la incertidumbre en su beneficio clínico. Aparte de una mayor frecuencia de desórdenes visuales, diarrea y edema, el uso de crizotinib también se ha asociado con condiciones médicas que pueden llegar a ser fatales como la hepatotoxicidad y la neumonitis intersticial, motivo por el cual se ha establecido un monitoreo más intenso. En un estudio (PROFILE 1005) los eventos adversos de grado 3 o 4 de gravedad más frecuentes fueron la neutropenia. Existe mayor riesgo de efectos adversos con el uso de crizotinib, contrastado con un beneficio clínico incierto, lo que se traduce en un balance riesgo beneficio desfavorable. Además, se trata de una tecnología de alto costo, por lo que su costo oportunidad sería alto, traduciéndose en el desplazamiento intervenciones con mayores beneficios en salud y fuerte evidencia. Dicho de otra forma, el uso de crizotinib sobre QT o mejor tratamiento de soporte significaría la desviación de los escasos recursos en una tecnología sin claro beneficio clínico, pero con toxicidad importante.

- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación IETSI no aprueba el uso de crizotinib en el tratamiento de pacientes adultos con NSCLC, ALK positivo, sin tratamiento sistémico previo y no tributarios a quimioterapia sistémica por contraindicación de parámetros hematológicos.

II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación del uso de crizotinib para el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas, ALK positivo, sin tratamiento sistémico previo por no ser tributario debido a contraindicación. Se realiza esta evaluación a solicitud del Dr. Ernesto Ruiz Yesan, médico oncólogo del Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo – Red Asistencial Lambayeque, quien a través del Comité Farmacoterapéutico del hospital y siguiendo la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**, envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI la solicitud de uso del producto farmacéutico crizotinib no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, según la siguiente pregunta PICO:

Red Asistencial Lambayeque

P	Pacientes mayores de 18 años con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásica ALK (+), sin tratamiento previo y que no son tributarios a quimioterapia sistémica
I	Crizotinib
C	No es posible el comparador
O	Sobrevida global Sobrevida libre de progresión Calidad de vida Tasa de respuesta objetiva Eventos adversos

Luego de la revisión del expediente durante una reunión técnica realizada con los médicos especialistas y los representantes del equipo evaluador del IETSI; se ajustaron los términos de la pregunta PICO original para satisfacer la necesidad del caso del paciente que inspiró la solicitud y las de otros pacientes con la misma condición clínica. Esta pregunta PICO además facilitará la búsqueda de la evidencia científica de una manera sistemática y consistente, reduciendo el riesgo de sesgo de selección de estudios y publicaciones. Así, la versión final de la pregunta PICO con la que se ha realizado la presente evaluación es:

P	Pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas ALK positivo, sin tratamiento sistémico previo no tributario a quimioterapia sistémica ¹
I	Crizotinib
C	Mejor terapia de soporte

¹ Por contraindicación de parámetros hematológicos.

O	Sobrevida global Sobrevida libre de progresión Calidad de vida Eventos adversos
----------	--

B. ASPECTOS GENERALES

El cáncer de pulmón es uno de los cánceres más letales tanto en hombres como mujeres (Siegel 2014). Más de la mitad de los pacientes diagnosticados con cáncer de pulmón mueren dentro del primer año desde su diagnóstico y la sobrevida a los 5 años es alrededor del 17.8 % (National Cancer Institute).

Existen dos tipos principales de cáncer de pulmón, el carcinoma de células pequeñas (SCLC, por sus siglas en inglés) y el carcinoma de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés), que representan el 15 % y 85 % de todos los casos de cáncer de pulmón, respectivamente (Sher 2008). El NSCLC se subclasifica en tres tipos: carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma y carcinoma de células grandes. El carcinoma de células escamosas se origina a partir de células escamosas tempranas de las células epiteliales que recubren los bronquios centrales, y comprende entre el 25 y 30 % de todos los casos de cáncer de pulmón. Este subtipo del NSCLC está fuertemente asociado con el hábito tabáquico (Kenfield 2008). El adenocarcinoma es el subtipo más frecuente de cáncer de pulmón, representa alrededor del 40 % de todos los casos de cáncer de pulmón y se origina en las células epiteliales de las vías aéreas pequeñas que secretan moco y otras sustancias (Noguchi 1995). El carcinoma de células grandes comprende entre el 5 -10% de los casos de cáncer de pulmón y al no mostrar evidencia de maduración escamosa o glandular es con frecuencia diagnosticado por exclusión de las otras posibilidades (Brambilla 2004).

El tratamiento quirúrgico ofrece la mejor oportunidad de sobrevida a largo plazo y cura a los pacientes con NSCLC resecable. Para determinar que un paciente es candidato de resección quirúrgica se requiere establecer el estadiaje pre-cirugía y evaluación de su funcionalidad general, así como las comorbilidades y función pulmonar, que ayudan a predecir la función post-cirugía.

Los pacientes con NSCLC en estadio I o II deben ser tratados con resección quirúrgica cuando sea posible. La quimioterapia adyuvante postoperatoria mejora la sobrevida en pacientes con estadio II. En caso de que estos pacientes no son candidatos de cirugía o no la aceptan, se les ofrece terapia local con radioterapia. Para los pacientes con enfermedad estadio III, la práctica habitual es la quimioterapia concurrente antes de una terapia definitiva, que algunas veces puede ser la cirugía, pero en pacientes seleccionados. Los pacientes en estadio IV son generalmente tratados con terapia sistémica o manejo paliativo. En pacientes apropiadamente seleccionados, se puede

ofrecer quimioterapia, terapia molecular dirigida o inmunoterapia. Se propone que el tratamiento para estos casos este guiado por el estado de mutaciones del tumor cuando sea posible. La radioterapia y la cirugía pueden ser útiles para paliar los síntomas en algunos pacientes.

La medicina molecular ha hecho posible caracterizar más los tipos de cáncer pulmonar y que ayudar en elegir un tratamiento específico. Actualmente los subtipos del NSCLC que se pueden identificar incluyen las mutaciones del receptor del factor de crecimiento epidermal (EGFR, por sus siglas en inglés) y reordenamiento de la quinasa del linfoma anaplásico (ALK). También, por medio de pruebas genómicas, se pueden identificar otros cambios moleculares incluyendo los reordenamientos de los genes ROS1 y RET, amplificación del MET y mutaciones activadoras en los genes BRAF, HER2 y KRAS, con potencial de ser blancos de futuras terapias.

Entre el 3 - 7 % de todos los cánceres de pulmón contienen mutaciones del ALK (Soda 2007 y Takeuchi 2008). Estas mutaciones son comunes en pacientes jóvenes que nunca han fumado (Koh 2011). Las mutaciones ALK no se superponen con las otras mutaciones oncogénicas asociadas con NSCLC como EGFR o RAS (Inamura 2009 y Kwak 2010).

Crizotinib es un medicamento de reciente desarrollo cuya actividad antitumoral se basa en la inhibición del gen de fusión ALK, por lo que su uso se ha dirigido a pacientes con NSCLC y portadores de este gen de fusión. Este medicamento no fue aprobado por el IETSI para ser usado como tratamiento de primera línea en pacientes con NSCLC avanzado y ALK positivo en el sistema de salud EsSalud (Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 019-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016), debido a que no existía evidencia de que el tratamiento con crizotinib ofreciera un beneficio en desenlaces clínicos relevantes como la supervivencia global y calidad de vida, además de un tener un perfil de toxicidad importante.

Este dictamen responde a una nueva petición de evaluación de la eficacia clínica y perfil de toxicidad de crizotinib, según la pregunta PICO planteada, que incluye a pacientes adultos con NSCLC, ALK positivo, sin tratamiento sistémico previo y no tributarios a quimioterapia sistémica por contraindicación de parámetros hematológicos.

C. TECNOLOGIA SANITARIA DE INTERÉS

Crizotinib es una molécula pequeña selectiva que inhibe al receptor de tirosina quinasa ALK y sus variantes oncogénicas. La actividad antitumoral de crizotinib se basa en su capacidad de inhibir selectivamente el crecimiento e inducción de la apoptosis de las células tumorales que exhiben eventos de fusión ALK.

Los EA (eventos adversos) más comúnmente reportados ($\geq 25\%$) fueron los desórdenes visuales, náuseas, diarreas, vómitos, edema, estreñimiento, elevación de transaminasas, fatiga, disminución del apetito, infección del tracto respiratorio superior, mareos y neuropatía (Brambilla 2004).

Las agencias de medicamentos como la FDA y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés) aprobaron el uso de crizotinib (XALKORI®) en el tratamiento de pacientes con NSCLC, tratados anteriormente o sin tratamiento previo y ALK positivo. La FDA emitió su aprobación en 2011 (FDA) y la EMA en 2012 (EMA). La dosis recomendada de crizotinib es de 250 mg vía oral dos veces al día, hasta la progresión de la enfermedad o intolerancia. En la aprobación de la FDA, se resaltó riesgos de hepatotoxicidad y enfermedad pulmonar intersticial con crizotinib, reportándose casos de hepatotoxicidad y de neumonitis con una incidencia de 0.1 % y 2.9 % de pacientes, respectivamente. La aprobación de este medicamento está bajo monitoreo adicional por la EMA, lo que implica que está siendo monitoreado más intensivamente que el resto de medicamentos.

Considerando la dosis recomendada y el precio referido en la página web del observatorio de precios de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas – Perú (DIGEMID) de crizotinib (XALKORI), es de S/ 308.00 por una tableta de 250 mg, el tratamiento de seis meses ascendería a S/ 110,880.00 por paciente y el tratamiento de un año a S/ 221,760.00 por paciente.

III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda de la literatura con respecto a la eficacia clínica y perfil de toxicidad de crizotinib en el tratamiento de pacientes adultos con NSCLC, ALK positivo, sin tratamiento sistémico previo y no tributarios a quimioterapia sistémica por contraindicación de parámetros hematológicos. Esta búsqueda se realizó utilizando los meta-buscadores: *Translating Research into Practice* (TRIPDATABASE), *National Library of Medicine* (Pubmed-Medline) y *Health Systems Evidence*. Adicionalmente, se amplió la búsqueda revisando la evidencia generada por grupos internacionales que realizan revisiones sistemáticas (RS), evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC), tales como la *Cochrane Group*, *The National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), *the Agency for Health care Research and Quality* (AHRQ), *The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) y *The Scottish Medicines Consortium* (SMC). Esta búsqueda se completó ingresando a la página web www.clinicaltrials.gov, para así poder identificar ensayos clínicos en elaboración o que no hayan sido publicados aún, y así disminuir el riesgo de sesgo de publicación.

B. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

Se priorizó la selección de guías de práctica clínica (GPC), evaluación de tecnologías sanitarias (ETS), revisiones sistemáticas (RS) y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III que permitieran responder a la pregunta PICO formulada. En el caso que las RS identificadas en la presente evaluación fueran de baja calidad o no solo incluyeran ensayos clínicos de fase III, se optó extraer y evaluar de forma independiente los ensayos clínicos de fase III identificados en dichas RS.

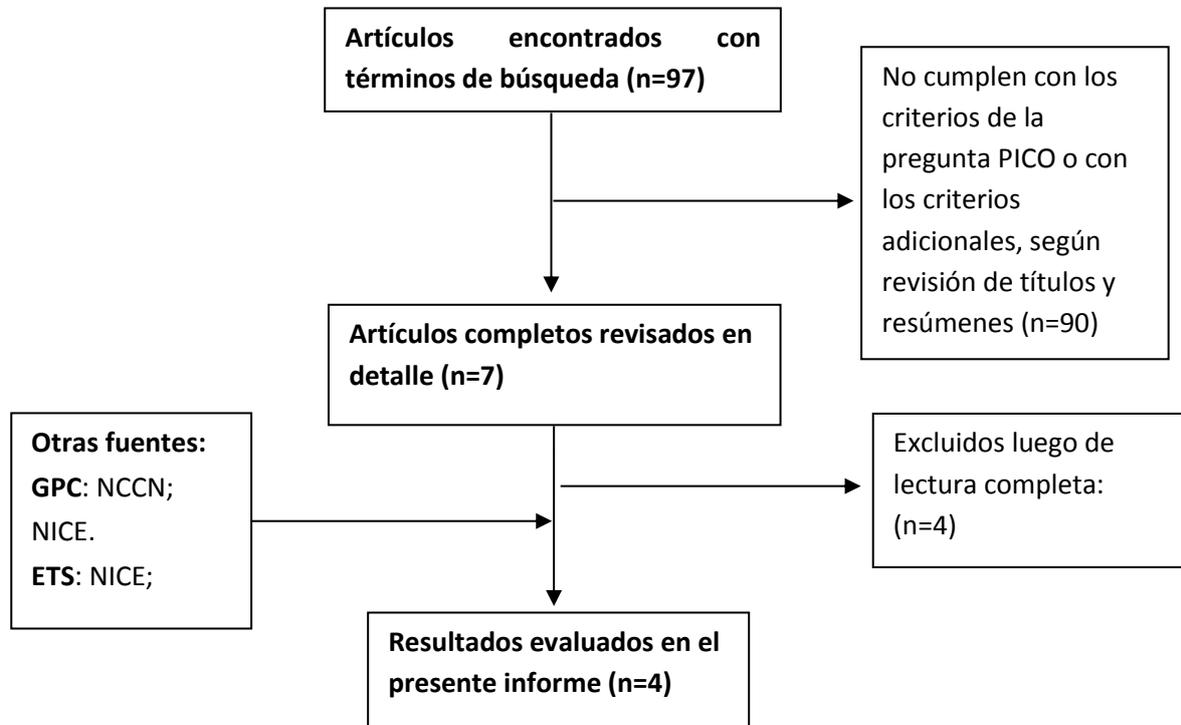
C. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Con la finalidad de realizar una búsqueda específica pero lo suficientemente sensible (tomando en cuenta la pregunta PICO y los criterios de elegibilidad), los términos de búsqueda utilizados consideraron la población de interés, la intervención y el diseño del estudio. Para ello se utilizaron términos Mesh, lenguaje libre y filtros específicos para cada buscador.

- **Crizotinib:** crizotinib, xalkori.
- **Cancer de pulmón de células no pequeñas:** alk[All Fields] AND ("carcinoma, non-small-cell lung"[MeSH Terms] OR ("carcinoma"[All Fields] AND "non-small-cell"[All Fields] AND "lung"[All Fields]) OR "non-small-cell lung carcinoma"[All Fields] OR "nscl"[All Fields]).

IV. RESULTADOS

FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE BIBLIOGRAFÍA ENCONTRADA



A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

Se realizó la búsqueda bibliográfica y de evidencia científica para el sustento del uso de crizotinib en el tratamiento de pacientes adultos con NSCLC, ALK positivo, sin tratamiento sistémico previo y no tributarios a quimioterapia sistémica por contraindicación de parámetros hematológicos.

Guías de práctica clínica

Documentos incluidos

- NICE 2011. Lung cancer: diagnosis and management. Treatment. Clinical guideline.

Evaluaciones de tecnología sanitaria

Documentos incluidos

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2016 – “Crizotinib for untreated anaplastic lymphoma kinase-positive advanced nonsmall- cell lung cancer.

Estudios primarios

Documentos incluidos

- Solomon et al 2014 - First-Line Crizotinib versus Chemotherapy in ALK-Positive Lung Cancer (estudio PROFILE 1014).
- Mok-2017- Overall Survival (OS) for First-Line Crizotinib Versus Chemotherapy in ALK+ Lung Cancer: Updated Results from PROFILE 1014.

B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

NICE-2011 Lung cancer: diagnosis and management. Treatment. Clinical guideline

Esta GPC hace recomendaciones de tratamiento de primera línea para los pacientes con NSCLC avanzado en general, sin distinción de ser portador de alguna mutación genética activa, como el ALK. Para ellos, se recomienda el tratamiento sistémico con pemetrexed en combinación con carboplatino o cisplatino como tratamiento de primera línea. Esta recomendación está sustentada en los resultados de varios ECA que

mostraron una mediana de supervivencia global alrededor de 7.8 y 11.8 meses para los pacientes tratados con quimioterapia (Scagliotti 2008, Shaw 2011 y Grønberg 2009).

ii. EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2016 – “Crizotinib for untreated anaplastic lymphoma kinase-positive advanced nonsmall- cell lung cancer

En esta ETS se recomienda el uso de crizotinib, como una opción de tratamiento para adultos con NSCLC avanzado, ALK positivo y no tratados previamente, solo si el fabricante provee el medicamento con el descuento acordado confidencialmente.

La evidencia de la efectividad clínica provino del ECA de fase III y abierto (PROFILE 1014). En este estudio crizotinib mostró resultados estadísticamente significativos en comparación a QT en términos de la SLP, la TRO y calidad de vida en pacientes con NSCLC, ALK positivo.

El comité evaluador de NICE aceptó que los datos de la SG del estudio PROFILE 1014 eran inmaduros y una alta tasa de pacientes cruzaron desde el grupo de QT al de crizotinib. Concluyendo que la ganancia exacta en la SG con el tratamiento con crizotinib era muy incierta y con los datos disponibles no podía establecerse de manera confiable su valor.

Dicho comité evaluador de NICE hizo algunas críticas a los métodos utilizados por el fabricante para estimar la SG con crizotinib comparado con QT y con mejor terapia de soporte. Se criticó el método de ajuste por cruce de pacientes utilizado por el fabricante (IPTCW5), el cual confirió el mayor beneficio en la SG para crizotinib, pero no estaba apoyado por alguna evidencia. Asimismo, el comité evaluador de NICE concluyó que los resultados de las comparaciones mixtas de tratamiento eran inciertos debido a significativa heterogeneidad de los estudios incluidos, concluyendo que el efecto relativo de crizotinib comparado con mejor tratamiento de soporte permanecía con alto grado de incertidumbre.

El comité evaluador de NICE tomó una decisión acerca de los estimados de costo-efectividad más plausibles para crizotinib comparado con docetaxel y mejor tratamiento de soporte. Este comité estuvo de acuerdo en que la ganancia exacta en la SG con crizotinib era muy incierta y que su valor no podía ser establecido de manera confiable con la información disponible; sin embargo, para el análisis económico consideró al método IPTCW2 como el más apropiado, debido a que este producía un resultado intermedio entre los otros métodos, el IPTCW5 y el de RPSFT, y que además estaba

apoyado por la opinión de los clínicos. Para la comparación de crizotinib con mejor terapia de soporte, el comité evaluador de NICE concluyó que el ICER estaba asociado con alta incertidumbre, el cual no era posible cuantificar debido a la falta de una comparación mixta robusta entre crizotinib y mejor tratamiento de soporte.

El fabricante acordó un esquema de acceso al paciente con el departamento de salud del Reino Unido. Este acuerdo incluye un descuento al precio de lista de crizotinib. No se puede saber la magnitud de este descuento por ser un acuerdo confidencial. Además, el fabricante entregó un nuevo modelo que incluyó la mayoría de los supuestos referidos por el comité evaluador de NICE, excepto el tiempo de duración del tratamiento con crizotinib después de que el paciente progresara. Este aspecto es importante, debido a que el tiempo de uso del medicamento tiene repercusión en los costos y por ende en la estimación del costo-efectividad del mismo. Además, no se presentaron análisis que compararon crizotinib con mejor terapia de soporte en esta reconsideración entregada por el fabricante, por lo que esta comparación permanece incierta.

La evaluación de costo-efectividad que realizó NICE con el que determinó que crizotinib era costo-efectivo, se basó en métodos que requirieron la inclusión de muchos supuestos debido a la falta de evidencia. Así, los datos de sobrevida del estudio principal PROFILE 1014 eran inmaduros cuando se interrumpió el estudio después del análisis del desenlace primario de la SLP. En la evaluación de costo-efectividad se exploraron muchos escenarios usando diferentes métodos para ajustar el cruce de los pacientes, cada uno con distintas limitaciones, para elegir aquellos que estaban en concordancia con la opinión de los expertos clínicos, pero que no se sustentaban en ninguna evidencia. Aun así, con las modificaciones en base a supuestos y a opinión de expertos clínicos, la primera evaluación económica resultó en un ICER por encima del umbral para ser considerado costo-efectivo. Con la inclusión del descuento confidencial del precio de crizotinib, la decisión del comité evaluador de NICE fue recomendar el uso de crizotinib condicionada a la aplicación del descuento acordado. Sin embargo, se aceptó que con los datos disponibles existía incertidumbre en determinar la ganancia en la SG con el tratamiento con crizotinib.

iii. ESTUDIOS PRIMARIOS

Solomon et al 2014 - First-Line Crizotinib versus Chemotherapy in ALK-Positive Lung Cancer (estudio PROFILE 1014)

Este fue un ECA de fase III, abierto y multicéntrico que comparó la eficacia y perfil de toxicidad del tratamiento con crizotinib con el de la quimioterapia en base a pemetrexed y platino, en pacientes adultos (n=343) con NSCLC, ALK positivo y sin tratamiento previo.

El desenlace principal fue la SLP, definido como el tiempo desde la aleatorización hasta la progresión de la enfermedad según los criterios de evaluación de respuesta a los

tumores sólidos (RECIST, por sus siglas en inglés), y evaluado por un grupo radiológico independiente, o muerte. Los desenlaces secundarios fueron la tasa de respuesta objetiva (TRO), la supervivencia global (SG) y desenlaces reportados por los pacientes (cuestionario de calidad de vida (QLQ-C30), el módulo del cáncer de pulmón (QLQ-LC13) y el del grupo EuroQol de 5 dimensiones (EQ-5D).

Este estudio fue diseñado por el auspiciador, el fabricante de crizotinib (Pfizer), y demás autores. El auspiciador, es decir el fabricante de crizotinib, recolectó la información y realizó el análisis de los mismos junto al resto de miembros. El estudio fue escrito por dos autores que recibieron apoyo de un grupo auspiciado por el fabricante del medicamento.

Los criterios de inclusión fueron los siguientes:

- Diagnóstico histológico y citológico confirmado de NSCLC no escamoso, ALK positivo, con enfermedad avanzada, recurrente o metastásica.
- No haber recibido tratamiento sistémico previo para la enfermedad avanzada.
- Puntuación de ECOG ≤ 2 .
- Adecuada función hepática, renal, y de la médula ósea según protocolo (neutrófilos $\geq 1500/\mu\text{L}$, plaquetas $\geq 100,000/\mu\text{L}$ y hemoglobina ≥ 9.0 g/dL).
- Estabilización de las metástasis cerebrales con tratamiento, por lo menos dentro de dos meses previo a ser reclutado en el estudio y sin requerimiento de corticoides.

Los pacientes fueron aleatorizados con una razón 1:1, a recibir crizotinib (vía oral) 250 mg dos veces/día (n=172), o quimioterapia (intravenoso) con pemetrexed 500 mg/m² de superficie corporal (SC) (n=171), más un platino seleccionado por el investigador. Este podía ser cisplatino 75 mg/m²/SC o carboplatino, 5 o 6 mg AUC, administrado cada tres semanas por un máximo de seis ciclos.

Cuando se obtuvo el número de eventos de SLP calculado, el estudio se interrumpió y se realizó el análisis primario. Pero, para este momento no se había alcanzado la mediana de la SG ya que solo el 26 % de los pacientes habían fallecido. El tiempo de seguimiento promedio fue 17.4 meses para los pacientes asignados a crizotinib y 16.7 para los pacientes del grupo de QT, una diferencia que no fue estadísticamente significativa. Los autores del estudio permitieron a partir de ese momento que los pacientes pudieran cambiar de grupo de tratamiento, sin especificar claramente los criterios para el cambio de tratamiento. No hubo homogeneidad en los criterios generales para el cambio de tratamiento entre crizotinib y QT, ya que para el grupo de pacientes del grupo de crizotinib, se permitió que los pacientes continuaran recibiendo crizotinib a pesar de haber progresado.

En el momento que se detuvo el estudio, la decisión de los autores de permitir el cruce de pacientes, resultó en la siguiente distribución de pacientes. En el grupo de QT, el 36 % de los pacientes que progresaron recibieron subsecuentemente crizotinib y el 10 % (n=18) de ellos no recibieron tratamiento subsecuente con crizotinib. De estos 18 pacientes, siete fallecieron, cuatro progresaron recientemente, nueve continuaban sin tratamiento y dos recibieron otro tratamiento. Entre los pacientes asignados al grupo de crizotinib, 65 de 89 pacientes con enfermedad progresiva (73 %) continuaron recibiendo crizotinib por una mediana de 3.1 meses (rango 0.7 - 22.6 meses). Un total de 21 pacientes asignados a crizotinib (12%) recibieron subsecuentemente QT a base de pemetrexed con platinos.

Desenlaces de eficacia

Sobrevida global (SG)

No se observaron diferencias en la SG entre crizotinib y QT (HR de muerte con crizotinib, 0.82; IC 95 %: 0.54-1.26; P=0.36). En el momento que se paró el estudio para realizar el análisis primario, 90 de 343 pacientes (26 %) habían fallecido. La probabilidad de sobrevivir al año en el grupo de crizotinib fue 84 % (IC 95 %: 77 % - 89 %) y en el grupo de QT fue 79 % (IC 95 % 71 % - 84 %). Los autores utilizaron dos métodos diferentes para calcular de manera indirecta la SG con el que se intentó ajustar el cruce de pacientes, pero ninguno de ellos fue estadísticamente significativo. El HR de muerte con crizotinib fue 0.60 (IC 95 % 0.27 - 1.42) usando el modelo del *rank-preserving structural failure time*, y 0.67 (IC 95 %, 0.28 - 1.48) con el test de *log-rank test*.

Sobrevida libre de progresión (SLP)

En el momento en que se interrumpió el estudio se observaron 100 eventos de progresión o muerte con crizotinib (89 eventos de progresión y 11 muertes sin progresión) y 137 eventos con QT (132 eventos de progresión y 5 muertes sin progresión). En el grupo de crizotinib, la mediana de la SLP fue 10.9 meses (IC 95 %: 8.3 -13.9) y en el de QT la SLP fue 7.0 meses (IC 95 %, 6.8 - 8.2), resultando en una diferencia absoluta de 3 meses aproximadamente y HR de progresión o muerte con crizotinib de 0.45; IC 95 % 0.35 - 0.60; P<0.001.

Calidad de vida

Se utilizaron varios instrumentos para mediar la calidad de vida, incluyendo al EuroQol de cinco dimensiones (EQ-5D) y el modulo específico del cáncer de pulmón del *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire* (EORTC QLQ LC-13). Todas estas medidas mostraron que todos los pacientes mejoraron su calidad de vida respecto al basal, tanto en el grupo de crizotinib como en el de QT, con mayores incrementos estadísticamente significativos en aquellos

tratados con crizotinib. Sin embargo, el carácter abierto del estudio reduce la confianza de estos resultados considerando que son medidas subjetivas, cuyo valor se incrementa en los estudios que implementan adecuados métodos de doble ciego.

Eventos adversos

La mediana de duración del tratamiento fue 10.9 meses (rango 0.4 - 43.3) el grupo de crizotinib (mediana de 16 ciclos, rango 1 a 50), y 4.1 meses (rango 0.7 - 6.2) en el grupo de quimioterapia (mediana de seis ciclos de quimioterapia, rango 1 a 6).

Hubo poca diferencia en el número de pacientes que sufrieron de algún evento adverso (EA) entre los dos grupos de tratamiento: 98.2 % en el grupo de crizotinib y 92.9 % en el de QT. Dentro de estos pacientes, el 35.1 % del brazo de crizotinib y el 39.1% del grupo de QT sufrieron EA de grado 3 o 4 de gravedad.

Un EA fue causa de discontinuación permanente del tratamiento en el 12 % y 14 % de los pacientes en los grupos de crizotinib y QT, respectivamente. Los EA más comunes en el grupo de crizotinib comparado con el grupo de QT fueron los problemas de la visión (71 % vs 9 %), diarrea (61 % vs 13 %) y edema (49 % vs 12 %). Por otro lado, los EA más frecuentemente reportados en el grupo de quimioterapia comparado con crizotinib, fueron la fatiga (38 % vs 29 %), la anemia (32 % vs 9 %) y neutropenia (30 % vs 21 %). Se observó un mayor número de pacientes afectados con daño hepático asociado al uso de crizotinib de grado moderado y severo. Ocurrieron elevaciones de las enzimas aminotransferasas de grado 3 o 4 de severidad, en más pacientes del grupo de crizotinib comparado con el de QT (14 % vs 2 %). Cuatro eventos hepáticos resultaron en discontinuación permanente del tratamiento en el grupo de crizotinib: tres eventos de elevación de las aminotransferasas (de grado 3 y 2) y un evento de daño hepático inducido por el medicamento de grado 2. Un caso adicional de daño hepático ocurrió en un paciente que cruzó del grupo de quimioterapia al de crizotinib.

Se observó una pequeña diferencia en las proporciones de pacientes afectados con neutropenia entre el grupo de crizotinib y del grupo de QT (30 % vs 21 %). Asimismo, según el grado de severidad de la neutropenia, el número de pacientes afectados con neutropenia de grado 3 o 4 de severidad, fue ligeramente diferente entre el grupo de crizotinib y el de QT (11 % vs 15 %).

Tras un promedio de 18 meses de seguimiento, no se observaron diferencias en el desenlace clínico relevante de sobrevida global, entre el tratamiento con crizotinib y el de quimioterapia con pemetrexed combinada con platinos, en pacientes con NSCLC, ALK positivo. Tanto el análisis por ITT y el ajustado por el cruce de pacientes no mostró diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de tratamiento. El único ECA de fase III y abierto realizado en población con NSCL, ALK positivo y sin tratamiento previo solo mostró que el uso de crizotinib como primera línea de tratamiento ofrece una

prolongación de aproximadamente tres meses en la SLP en comparación a la QT. Por otro lado, aunque se haya observado mayores diferencias estadísticamente significativas en la calidad de vida en los pacientes tratados con crizotinib respecto a los valores basales, el carácter abierto del estudio, la naturaleza subjetiva de la valoración de la calidad de vida y considerado que el estudio fue diseñado y conducido por el fabricante de crizotinib, la confianza en estos resultados disminuye considerablemente. Además, se observó mejoras respecto al basal en la calidad de vida con ambos tratamientos.

Mok-2017- Overall Survival (OS) for First-Line Crizotinib versus Chemotherapy in ALK+ Lung Cancer: Updated Results from PROFILE 1014

Este fue un resumen presentado en el congreso ESMO del 11 de setiembre del 2017, donde los autores describen de manera breve algunos análisis de la SG en la población del estudio PROFILE 1014, en base a la última visita al paciente en noviembre del 2016.

Después de que se realizó el análisis final del desenlace primario del estudio PROFILE 1014, la SLP, los investigadores interrumpieron el estudio y permitieron que los pacientes puedan cruzar de grupo y recibir el tratamiento opuesto, pero también otros tratamientos anti-cáncer. En este resumen, los autores describen los resultados del análisis de la SG, incluyendo por ITT, pero también análisis indirectos aplicando métodos de ajuste por el cruce de pacientes.

Tras una mediana del tiempo de seguimiento de 46 meses en el grupo de crizotinib y quimioterapia, se reportaron eventos de muerte en el 41 % y 47 % de los pacientes respectivamente; resultando en un HR: 0.76; IC 95 % 0.55 - 1.05; 1-sided P=0.05. En ambos grupos no se alcanzó la mediana de la SG, crizotinib: (IC 95 % 45.8 – no reportado (NR)) y quimioterapia: 47 meses (IC 95 % 32.2 - NR). Los análisis ajustados usando métodos de ajuste, resultaron estadísticamente significativos. El ajuste por cruce de pacientes de ambos brazos usando el modelo de falla estructural *rank-preserving*, obtuvo un HR=0.346 (IC 95 % *bootstrap* 0.08 - 0.72) y HR=0.35 (IC 95 % *bootstrap* 0.10 - 0.74) en base al test estratificado *log-rank test* y la prueba de *stratified Wilcoxon*, respectivamente.

En este estudio observacional de mayor extensión se observó que tanto el tratamiento de primera línea, con QT o con crizotinib, prolongan la SG en pacientes con NSCLC avanzado y ALK positivo. El análisis por ITT no mostró diferencias estadísticamente significativas entre ambos tratamientos en la SG. El diseño del estudio permitió que los pacientes puedan recibir distintos tratamientos anti-cáncer consecutivamente al asignado, sin ningún criterio claro, después del análisis de la SLP. Así, el número de pacientes que cruzaron de QT a crizotinib, o de este a QT es heterogéneo e introduce sesgos. Por ejemplo, los pacientes con mal pronóstico, o los que no responden al

tratamiento inicial asignado y progresan, el efecto del tratamiento posterior será menor. Tampoco se sabe el número de tratamientos distintos a los evaluados recibidos subsecuentemente, con lo cual se incrementa la heterogeneidad y desbalance de factores y confusores. Aunque, los autores consiguieron resultados estadísticamente significativos aplicando métodos indirectos de ajuste, estos están sujetos de varias limitaciones que resultan insuficientes para determinar de manera certera si el tratamiento con crizotinib es diferente a QT en términos de sobrevida global.

Tal como se describió en el último párrafo de la ETS, el GRE que revisó la evidencia entregada por el fabricante de crizotinib, publicó en una revisión sus evaluaciones y críticas a la misma (Morgan 2017). Se decidió incluir sus principales apreciaciones en este dictamen por corresponder al equipo que evaluó la evidencia de crizotinib en la ETS de NICE 2016.

Morgan 2017 - Crizotinib for Untreated Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal

El proceso para realizar una ETS por NICE se inicia con la entrega de la evidencia por parte del fabricante del medicamento, la cual es revisada y evaluada por un grupo revisor de la evidencia (GRE) independiente. Un comité evaluador de NICE, considera la evidencia entregada por el fabricante, la entregada por los pacientes, la de los clínicos expertos, y la revisión hecha por el GRE para tomar una decisión.

A pesar de que la recomendación en la ETS de NICE fue a favor del uso de crizotinib, el GRE de esta tecnología, integrada por miembros del centro para revisiones y diseminación y centro de evaluación de tecnologías económicas en salud de la Universidad de York, resumieron en una publicación las críticas a la evidencia presentada por el fabricante, así como las limitaciones en los métodos de evaluación de la eficacia clínica y análisis económico realizado por el fabricante de crizotinib y entregado al grupo de NICE.

Estimación de la sobrevida global

El GRE resaltó cuatro problemas principales con los datos de sobrevida presentados por la compañía fabricante.

Primero, los datos de la sobrevida eran inmaduros, cuando el estudio se interrumpió a los 18 meses para el análisis del desenlace primario, ya que solo el 26 % de la población aleatorizada había fallecido.

Segundo, el fabricante usó nueve distintos modelos para ajustar por el cruce de pacientes, que incluyen el modelo estructural que preserva el rank (RPSFTM, por sus siglas en inglés), la estimación de parámetros iterativos (IPE, por sus siglas en inglés) y el método de dos fases. Sin embargo, estos métodos padecen de limitaciones que pueden resultar en sesgos. Los métodos RPSFTM y IPE asumen un efecto de tratamiento único, lo que significa que el efecto no está afectado por el momento en que se administra el tratamiento. Esto no se ajusta a la realidad, ya que los pacientes que cambian al tratamiento en investigación, cuando están en estadios más avanzados de su enfermedad, no podrían experimentar el mismo beneficio como aquellos que recibieron el tratamiento desde la aleatorización. Otro problema con estos métodos deriva cuando el comparador usado es un tratamiento activo (i.e que prolonga la supervivencia) (Latimer). El método de dos fases asume que no existen confundidores no medidos y no hay confusión tiempo-dependiente entre el momento de progresión de la enfermedad y el momento de hacer el cruce de grupo. Por otro lado, aunque los nueve métodos resultaron en HR que mostraron un incremento de la SG para los pacientes que recibieron crizotinib en comparación a QT, con HR que variaron desde 0.57 a 0.67, los intervalos de confianza fueron amplios en la mayoría de los casos, y solo cuatro fueron estadísticamente significativos.

Tercero, los métodos ajustaron el cruce de los pacientes que se cambiaron del grupo de QT al de crizotinib; pero, no ajustaron el cruce de los pacientes del grupo de crizotinib a otros tratamientos.

Cuarto, los dos brazos no estaban balanceados en término de los números de pacientes que recibieron tratamientos posteriores y terapias de seguimiento. Esto quiere decir que muchos pacientes recibieron consecutivamente otros tratamientos adicionales al de segunda línea (el tratamiento recibido con el cruce).

En conclusión, Los métodos de ajuste que se utilizaron por el cruce de los pacientes, para estimar el tamaño del efecto en la SG con crizotinib son discutibles y por tanto sus estimaciones son aun inciertas. Además, existe incertidumbre si todos los confundidores fueron medidos al momento del cruce.

Evaluación económica

El GRE identificó un número importante de errores e inconsistencias potenciales en el modelo de costo efectividad del fabricante. Los errores principales incluyeron los estimados de la SG, los riesgos proporcionales, el valor de las utilidades de algunos estados y algunos costos.

Estimación de la curva de la SG para inclusión en el modelo

El GRE en la estimación indirecta de la SG y que tiene repercusión en el análisis económico, fue que el fabricante usó de un método paramétrico para modelar la curva de supervivencia, cuando este método no es apropiado para los datos observados en el estudio PROFILE 1014. Este método paramétrico requiere que se cumpla la condición de proporcionalidad de los *hazards*. Sin embargo, la inspección del gráfico de los *log-cumulative hazard* de la sobrevida contra el log del tiempo, mostró que las curvas divergen, i.e. no son proporcionales. El GRE consideró que esta divergencia puede ser explicada debido a las diferentes formas en que los dos tratamientos fueron administrados, ya que los pacientes que recibieron crizotinib lo hicieron de manera continua por un periodo promedio de 23.7 meses, mientras que aquellos en el grupo de QT recibieron el tratamiento en ciclos fijos por un tiempo promedio de 3.9 meses. Ante esta observación, para extrapolar la SG, el fabricante empleó curvas distintas para ambos brazos, pero diferentes a las recomendadas por el GRE. La distribución exponencial para crizotinib y la distribución Weibull para QT, sustentando su plausibilidad en base a resultados de análisis ajustados de un ensayo previo y en la opinión de expertos. El comité evaluador de NICE aceptó esta implementación.

Estimación del valor de las utilidades y costos adicionales

El GRE identificó en el modelo económico problemas que conciernen a los valores de las utilidades y costos. Se aceptaron algunos supuestos respecto los valores de las utilidades para distintos pacientes en tratamiento con crizotinib, pero sin evidencia que los sustente. Así, se asumió que aquellos pacientes que progresaron pero que seguían recibiendo crizotinib podrían recibir una mayor utilidad que aquellos pacientes que recibieron QT pero que no progresaron. Respecto a los costos, según Morgan et al 2017, en el modelo económico, se incluyeron los costos de la administración de pemetrexed pero no de crizotinib, bajo la base de que era un tratamiento oral que no requería ingreso en el hospital. El comité evaluador de NICE también notó que el fabricante subestimó los costos de la prueba de ALK. El fabricante incluyó solo la mitad del precio de un costo alternativo identificado en base a una encuesta grande de laboratorios del Reino Unido.

Decisión del comité evaluador de NICE

En esta publicación se describe que, en la primera reunión de la evaluación, el comité evaluador de NICE concluyó que crizotinib, aunque clínicamente efectivo, no era suficientemente costo-efectiva para el uso de los recursos del NHS del Reino Unido. Ante lo cual, el fabricante ofreció un nuevo descuento en el precio del medicamento, por medio del esquema de acceso al paciente, y realizó nuevos y extensos análisis que resultaron en un ICER of £47,291 por QALY ganado. Con estos nuevos análisis, el comité evaluador de NICE concluyó que crizotinib era posiblemente costo-efectivo y fue recomendado como una opción de tratamiento para adultos con NSCLC avanzado sin

tratamiento previo y ALK positivo, a pesar de las incertidumbres que persistieron alrededor de un número de factores, como el beneficio de la SG con crizotinib.

Blackhall 2016- Final results of the large-scale multinational trial PROFILE 1005: efficacy and safety of crizotinib in previously treated patients with advanced/metastatic ALK-positive nonsmall- cell lung cancer

Este es el reporte final del estudio PROFILE 1005, el cual fue un estudio de fase II, abierto, multicéntrico de un solo brazo que evaluó la tolerabilidad y eficacia de crizotinib (250 mg dos veces al día) en pacientes con NSCLC, ALK positivo, después de la falla de uno o más tratamientos sistémicos para enfermedad localmente avanzada o enfermedad metastásica. Los resultados incluyen a 1066 pacientes que recibieron crizotinib por un promedio de 45.6 semanas (IC 95 % 42.1 - 50.1) (11 meses aproximadamente). La mayoría de los pacientes era mayor de 65 años (84 %) y no eran fumadores (66 %).

Al momento de este reporte, tras aproximadamente 11 meses de tratamiento con crizotinib, el 67 % de los pacientes (n=709) había fallecido. La progresión de la enfermedad (n=640) fue la causa más común de muerte. Quince pacientes murieron debido a un EA relacionado con crizotinib: cuatro pacientes por enfermedad pulmonar intersticial (EPI), tres por neumonía, tres muertes sin especificar la causa, dos por hepatotoxicidad y un caso cada uno de disnea, embolismo pulmonar e infección pulmonar. De los 1066 pacientes que recibieron tratamiento con crizotinib, el 89 % (n=944) de ellos habían discontinuado el tratamiento. Las razones principales fueron la progresión o recaída de la enfermedad (31 %) y el deterioro del estado general (27 %). Se reportó que el 96 % de los pacientes sufrió de un EA relacionado con crizotinib. Los EA más comunes con crizotinib fueron alteraciones de la visión (58 %), náuseas (51%), diarrea (47 %) y vómitos (47 %). Otros EA fueron edema (38 %), estreñimiento (35 %) y elevación de las transaminasas (30 %). Los EA de grado 3 o 4 más comunes fueron la neutropenia (13 %) y elevación de las transaminasas (8 %). Un total de 119 pacientes (11 %) sufrieron un EA serio relacionado con crizotinib.

Las alteraciones de la visión incluyeron visión deficiente, fotopsia, visión borrosa, fotofobia, cuerpos flotantes en el humor vítreo y diplopía, y fueron de grado leve a moderado. Se reportó un caso de atrofia del nervio óptico (grado 4).

De un total de 1066 pacientes, 321 presentaron elevación de las transaminasas, la cuarta parte de ellos (82 pacientes) de grado 3 o 4 de severidad. Ocho pacientes desarrollaron daño hepático, incluyendo dos casos de muerte por hepatotoxicidad.

Crizotinib se asoció a enfermedad pulmonar intersticial (EPI) en 25 pacientes (2 %), de los cuales, cerca de la mitad de los pacientes que representa el 40% fueron de grado 3 o más de severidad y de ellos tres pacientes fallecieron.

Crizotinib se asoció también a prolongación del segmento QT en 37 pacientes (4 %); de los cuales la tercera parte de ellos fueron de grado 3 de severidad (12 pacientes), requiriendo que 14 pacientes interrumpieran o redujeran las dosis. Se reportó síncope en siete pacientes, pero los autores no aclararon si estaba relacionado con la prolongación del segmento QT. Asimismo, se reportó bradicardia en el 11 % de los pacientes de grado 1 o 2 de severidad.

Aparte de la neutropenia asociada con crizotinib en el 21 % (n=226) de los pacientes, incluyendo el 13 % (n=137) de grado 3 y 4 de gravedad. Se observaron cambios en los valores de laboratorio hematológicos con crizotinib, desde grado 1 y 2 hasta grado 3 o 4 de gravedad. El más frecuente fue la linfopenia (20.3 %) y la neutropenia (15 %). También en anemia (4.2 %). Esto es importante resaltar debido a que el grado 3 (<8.0 – 6.5 g/dL) y grado 4 (<6.5 g/dL), incluye valores por debajo del establecido para definir anemia. Además, que estos porcentajes reflejan los cambios desde el grado 2, que ya incluye valores clasificados como anemia (<10.0 – 8.0 g/dL), significando que los pacientes afectados de anemia podrían ser mayor.

La discontinuación permanente de crizotinib debido a un EA asociado con el medicamento se observó en 60 pacientes (6 %). Los EA más frecuentes que causaron esta discontinuación fueron la EPI (n=13 pacientes). Los EA que provocaron reducción de las dosis fueron las elevaciones de las transaminasas (5 %), la neutropenia (4 %) y la fatiga (2 %). Los EA más comunes que se asociaron con la interrupción de las dosis fueron la neutropenia (11 %), elevación de transaminasas (5 %), vómitos (4 %) y náuseas (4 %).

En este estudio se observa que la probabilidad de supervivencia alrededor del año es alrededor del 50 %, con una alta proporción de progresión de la enfermedad, motivando la discontinuación del tratamiento. Respecto a los eventos adversos, los EA más frecuentes asociados con crizotinib fueron consistentes con los observados en el ECA PROFILE 1014, aunque en menor proporción. Se evidencia que el uso de crizotinib está asociado con eventos, aunque raros, pueden ser fatales como la hepatotoxicidad y la enfermedad pulmonar intersticial.

Al igual que en el ECA PROFILE 1014, se observó que crizotinib está asociado con toxicidad hematológica, con un 21 % de casos de neutropenia, de los cuales el 60 % (137/226) son de grado 3 o 4 de gravedad. Además, se reportaron cambios en los valores desde los grados 1 o 2 hasta 3 o 4 de gravedad. El más frecuente fue la linfopenia (20.3 %) y la neutropenia (15 %), así como también en anemia (4.2 %).

V. DISCUSIÓN

El cáncer de pulmón es uno de los cánceres más letales en ambos sexos. Puede agruparse en dos categorías, el SCLC y el NSCLC, representando el 15 % y 85 % de los casos de cáncer de pulmón, respectivamente. Dentro del NSCLC, existen tres subcategorías principales: carcinoma de células grandes indiferenciadas (5 – 10 %), adenocarcinoma (40 %) y carcinoma de células escamosas (25 – 30 %). La fusión del gen ALK está activa en aproximadamente 3 – 7 % de los pacientes con NSCLC.

El objetivo del presente dictamen es la revisión de la mejor evidencia disponible respecto a la eficacia y perfil de toxicidad de crizotinib en el tratamiento de pacientes adultos con NSCLC, ALK positivo y sin tratamiento sistémico previo, no tributarios de quimioterapia sistémica por parámetros hematológicos. Así, la búsqueda de la literatura científica identificó una GPC de NICE, una ETS realizada por NICE, un ECA de fase III, un estudio de fase II y un resumen de congreso.

La GPC de NICE (2011) recomienda la quimioterapia con pemetrexed en combinación con carboplatino o cisplatino como tratamiento de primera línea en los pacientes con NSCLC avanzado inoperable o avanzado. Esta recomendación está sustentada en los resultados de varios ECA que mostraron una mediana de supervivencia alrededor de 7.8 y 11.8 meses para los pacientes tratados con quimioterapia.

La única evidencia respecto a los efectos de crizotinib en pacientes con NSCLC avanzado, ALK positivo y sin tratamiento sistémico previo, proviene de un ECA de fase III, multicéntrico y abierto (PROFILE 1014), el cual fue interrumpido después del análisis del desenlace primario de SLP. Los resultados favorecieron el uso de crizotinib en comparación a QT en términos de la SLP con una ganancia de aproximadamente tres meses en la mediana de la SLP respecto al uso de QT. El análisis por ITT de la SG no mostró diferencias entre ambos tratamientos. Por otro lado, aunque el cambio en el puntaje de las escalas de calidad de vida, respecto a los basales, fueron significativamente mayores con crizotinib, la naturaleza abierta del estudio para la medición de este desenlace subjetivo disminuye la confianza en sus estimados. Además, ambos grupos de tratamiento produjeron cambios positivos en las valoraciones de la calidad de vida, respecto al basal.

La ETS realizada por NICE hizo una recomendación condicionada del uso de crizotinib como tratamiento de primera línea en pacientes con NSCLC avanzado, ALK positivo. Su uso estaba condicionado a la aplicación de un descuento al precio del medicamento acordado de manera confidencial entre el NHS y el fabricante. El análisis de costo efectividad se basó en extrapolación de resultados del estudio interrumpido PROFILE 1014, que requirió la aceptación de varios supuestos. Se exploraron muchos métodos, cada uno de ellos con distintas limitaciones y se acordaron implementar aquellos que estaban en concordancia con la opinión de los expertos clínicos debido a la ausencia de

información disponible, pero que no se sustentaban en ninguna evidencia. El factor clave decisivo final para decidir que crizotinib era más costo efectivo que la QT fue la aplicación del descuento, por el que se recomendó su uso como una opción, pero condicionada a que se cumpla el descuento acordado. Aun así, el comité evaluador de NICE consideró que con los datos disponibles existía incertidumbres en determinar la ganancia en la SG con el tratamiento con crizotinib respecto a QT.

Hasta el momento, con los datos disponibles, no se ha establecido de manera confiable si el tratamiento de primera línea con crizotinib ofrece una ganancia en la sobrevida global respecto al uso de QT, en pacientes con NSCL avanzado y ALK positivo. Los datos de la sobrevida del único ECA eran inmaduros cuando el estudio se interrumpió a los 18 meses para el análisis del desenlace primario, ya que solo el 26 % de la población aleatorizada había fallecido. El ensayo permitió que se hicieran decisiones de tratamiento después de la progresión de la enfermedad, lo cual implica un alto riesgo de sesgo para la estimación de la sobrevida global. En el intento de ajustar por el cruce de pacientes y estimar la SG, el fabricante usó nueve distintos modelos, la mayoría de ellos produjo intervalos amplios y solo cuatro mostraron diferencia estadísticamente significativa. Los métodos ajustaron el cruce de los pacientes que se cambiaron del grupo de QT al de crizotinib; pero, no ajustaron el cruce de los pacientes del grupo de crizotinib a otros tratamientos. Por último, los dos brazos no estaban balanceados en términos de los números de pacientes que recibieron tratamientos posteriores y terapias de seguimiento. Tal como lo desarrolla la revisión de Morgan et al 2017, esta estimación indirecta de la SG presentó varias limitaciones metodológicas que incrementan la incertidumbre en el valor obtenido. El objetivo de la evaluación del estudio PROFILE 1014 fue evaluar el efecto del tratamiento de primera línea con crizotinib solamente, pero las reglas de cambios y las desproporciones en las terapias subsecuentes recibidas, hacen difícil evaluar si los desenlaces en el ensayo reflejan eso.

Asimismo, la evaluación económica implementó datos calculados a partir de supuestos, lo cual afecta substancialmente los resultados de costo efectividad. Inicialmente, el fabricante consideró de manera inapropiada que los datos del estudio PROFILE 1014 cumplieran con la condición de riesgos proporcionales. Ante esta observación, el fabricante propuso otros métodos de cálculo de las distribuciones de la SG de ambos tratamientos, pero se basaron en opiniones de expertos clínicos y en resultados previos obtenidos también de manera indirecta de un estudio previo. Se identificaron errores en la estimación de los valores de las utilidades y en los costos adicionales. El fabricante asumió, sin evidencia clara, que el valor de las utilidades de los pacientes del grupo de crizotinib que progresaban era mayor a aquellos del grupo de QT, que dejaron de recibir tratamiento pero que no tenían progresión de la enfermedad. Además, no se incluyeron los costos de la administración de pemetrexed pero no de crizotinib, bajo la base de que era un tratamiento oral que no requería ingreso en el hospital y se subestimaron los costos de la prueba del ALK. Aun a pesar de implementar algunas correcciones al modelo, este resultó en un ICER no considerado costo efectivo para la utilización de los

recursos. Luego de la aplicación del descuento al precio de crizotinib, el comité evaluador de NICE consideró que era costo efectivo, pero aceptando que aun existían incertidumbres en la determinación de la ganancia en la SG con crizotinib.

La población de interés de este dictamen precisa que no es tributaria de recibir QT por parámetros hematológicos, pero el uso de crizotinib no está exento de daño en la función medular. En el estudio PROFILE 1014 se observó que los pacientes tratados con crizotinib también presentaron neutropenia, en una proporción ligeramente inferior al del grupo de QT. En el grupo de crizotinib, el 21 % de los pacientes sufrió de neutropenia, siendo el 11 % de grado 3 o 4 de severidad; mientras que en el grupo de QT, el 30 % sufrió de neutropenia, con el 15% de grado 3 o 4 de severidad. Aunque la proporción de pacientes afectados de anemia fue menor en el grupo de crizotinib (9 % vs 32 %), el tratamiento con crizotinib también deprimió la hematopoyesis. Los datos disponibles ponen de manifiesto que crizotinib tiene también un efecto toxico en la función medular, incluyendo casos de mayor severidad, al igual que la QT. Por otro lado, si los pacientes presentaron parámetros hematológicos desfavorables previamente, no existe ninguna garantía a partir de la información disponible, que el uso de crizotinib no afecte la función medular. Se debe considerar que en el ECA PROFILE 1014, uno de los criterios de inclusión fue adecuada función medular con valores estrictos en los parámetros hematológicos. La probabilidad de que un paciente que tiene parámetros hematológicos desfavorables, no sufra de EA hematológicos con crizotinib, un medicamento que ha mostrado ser también hemato-toxico, es incierto; aún más, considerando que los pacientes incluidos en el ECA PROFILE 1014 cumplían estrictos criterios de adecuada función hematológica, y aun así sufrieron de algún daño, no muy diferente en número al del grupo de QT, en la medula ósea.

De igual manera, debido al riesgo de hepatotoxicidad asociada al uso de crizotinib, los pacientes que padecen de una hepatopatía crónica tienen mayores riesgos de empeorar su condición médica. Aproximadamente la tercera parte de los pacientes tratados con crizotinib experimentaron elevación de las enzimas hepáticas, siendo la cuarta parte de grado 3 o 4 de severidad y el 1.5 % (cinco pacientes) fue catalogado como evento adverso serio. Aparte, ocho pacientes sufrieron de hepatotoxicidad, incluyendo dos muertos por daño hepático. Si un paciente padece de una hepatopatía crónica de base, existe un riesgo importante de mayor daño hepático con el uso de crizotinib, que puede llegar a ser mortal en algunos casos. Este riesgo ha sido considerado por la FDA, requiriendo un monitoreo más intenso de estos eventos adversos.

El perfil de toxicidad de crizotinib mostró que está asociado a una gran variedad de EA, algunos de los cuales puede ser de grado moderado a serio. Los EA más comunes en el grupo de crizotinib comparado con el grupo de QT fueron los problemas de la visión (71 % vs 9 %), diarrea (61 % vs 13 %) y edema (49 % vs 12 %). Asimismo, crizotinib estuvo asociado con elevación sérica de las transaminasas en el 30 % de los pacientes, de los cuales la cuarta parte era de grado 3 o 4 de severidad. También, se ha observado

mayor daño hepático con crizotinib pudiendo llegar a ser fatal en algunos casos. La FDA ha señalado una alerta de hepatotoxicidad y daño pulmonar intersticial asociado con crizotinib y la EMA describe que este medicamento está siendo monitoreado intensamente.

La SG es el parámetro clave en estimar la costo-efectividad de un medicamento. Sin embargo, la evidencia disponible respecto a alguna ganancia en la SG con crizotinib está sujeta a un número de limitaciones, muchas de las cuales derivan directamente del diseño del estudio PROFILE 1014. Dentro de los más importantes resalta la inmadurez de los datos, que con el intento de solventarlo se incluyeron muchos supuestos en el modelo, creando significativa incertidumbre alrededor del estimado del efecto en la SG de ambos tratamientos. Estos supuestos se basaron en opiniones a falta de datos disponibles con los que evaluar la plausibilidad. Por lo tanto, no es posible establecer una diferencia en el efecto en la SG entre crizotinib y QT en pacientes con NSCLC avanzado, ALK positivo y sin tratamiento previo. Respecto a la toxicidad hematológica de crizotinib, los datos sugieren que puede dañar también a la función hematológica, con algunos casos de intensidad grave.

Actualmente, con la información disponible es altamente incierto que crizotinib ofrezca una ganancia en la SG comparado con QT. Asimismo, es incierto también si el tratamiento con crizotinib ofrezca algún beneficio en la SG comparado con el mejor tratamiento de soporte. Tal como lo afirma la evaluación de ETS de NICE, el comité evaluador estuvo de acuerdo en que la ganancia exacta en la SG con crizotinib era muy incierta y que su valor no podía ser establecido de manera confiable. Para la comparación de crizotinib con mejor terapia de soporte, el comité evaluador de NICE concluyó que el ICER estaba asociado con alta incertidumbre, el cual no era posible cuantificar debido a la falta de una comparación mixta robusta entre crizotinib y mejor tratamiento de soporte, la comparación con mejor tratamiento de soporte permanece incierta. Por lo tanto, existen importantes incertidumbres en los probables beneficios que puede ofrecer crizotinib sobre QT o tratamiento de soporte. Asimismo, aunque se haya reportado mayores incrementos estadísticamente significativos en la calidad de vida, estos datos provienen de un estudio abierto, por lo que tiene alto riesgo de sesgos.

Por otro lado, el perfil de toxicidad de crizotinib es considerable considerando la incertidumbre en su beneficio clínico. Aparte de una mayor frecuencia de desórdenes visuales, diarrea y edema, el uso de crizotinib también se ha asociado con condiciones médicas que pueden llegar a ser fatales como la hepatotoxicidad y la neumonitis intersticial, motivo por el cual se ha establecido un monitoreo más intenso. En un estudio (PROFILE 1005) los eventos adversos de grado 3 o 4 de gravedad más frecuentes fueron la neutropenia. Existe mayor riesgo de efectos adversos con el uso de crizotinib, contrastado con un beneficio clínico incierto, lo que se traduce en un balance riesgo beneficio desfavorable. Además, se trata de una tecnología de alto costo, por lo que su costo oportunidad sería alto, traduciéndose en el desplazamiento de mayores beneficios

en salud con fuerte evidencia. Dicho de otra forma, el uso de crizotinib sobre QT o mejor tratamiento de soporte significaría la desviación de los escasos recursos en tecnologías sin claro beneficio clínico y con toxicidad importante.

VI. CONCLUSIONES

- El cáncer de pulmón es uno de los cánceres más letales en ambos sexos. Puede agruparse en dos categorías, el cáncer de células pequeñas (SCLC) y el de células no pequeñas (NSCLC), representando el 15 % y 85 % de los casos de cáncer de pulmón, respectivamente. Dentro del NSCLC, existen tres sub categorías principales: carcinoma de células grandes indiferenciadas, adenocarcinoma y carcinoma de células escamosas. La fusión del gen ALK está activa en aproximadamente 3 - 7 % de los pacientes con NSCLC.
- Crizotinib es una molécula pequeña que inhibe al receptor de tirosina quinasa ALK, y de esta manera inhibir selectivamente el crecimiento e induce la apoptosis de las células tumorales que exhiben eventos de fusión ALK.
- La única evidencia respecto a los efectos de crizotinib en pacientes con NSCLC avanzado, ALK positivo y sin tratamiento sistémico previo, proviene de un ECA de fase III, multicéntrico y abierto (PROFILE 1014), el cual fue interrumpido después del análisis del desenlace primario de SLP. Los resultados favorecieron el uso de crizotinib en comparación a QT en términos de la SLP con una ganancia de aproximadamente tres meses en la mediana de la SLP respecto al uso de QT. El análisis por ITT de la SG no mostró diferencias entre ambos tratamientos
- La ETS realizada por NICE hizo una recomendación condicionada a la aplicación de un descuento al precio del medicamento acordado de manera confidencial entre el NHS y el fabricante. El factor clave decisivo final para decidir que crizotinib era más costo efectivo que la QT fue la aplicación del descuento, por el que se recomendó su uso como una opción, pero condicionada a que se cumpla el descuento acordado
- Los datos disponibles ponen de manifiesto que crizotinib tiene también un efecto tóxico en la función medular, incluyendo casos de mayor severidad, al igual que la QT. En el grupo de crizotinib, el 21 % de los pacientes sufrió de neutropenia, siendo el 11 % de grado 3 o 4 de severidad; en comparación con el 30 % en el grupo de QT, siendo el 15 % de grado 3 o 4 de severidad. Aunque la proporción de pacientes afectados de anemia fue menor en el grupo de crizotinib (9 % vs 32 %), el tratamiento con crizotinib también deprimió la hematopoyesis.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación IETSI no aprueba el uso de crizotinib en el tratamiento de pacientes adultos con NSCLC, ALK positivo, sin tratamiento sistémico previo y no tributarios a quimioterapia sistémica por contraindicación de parámetros hematológicos.

VII. RECOMENDACIONES

Se recomienda reconsiderar esta evaluación cuando estén disponibles otros estudios en esta población. Asimismo, de identificar otras alternativas existentes con adecuada evidencia científica en el mercado peruano para este tipo de patología, pueden enviar sus propuestas para ser evaluadas por el IETSI en el marco de la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Siegel R, Ma J, Zou Z, et al. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014; 64:9-29.
- National Cancer Institute. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2011. Available online: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2011/
- Sher T, Dy GK, Adjei AA. Small cell lung cancer. *Mayo Clin Proc* 2008; 83:355-67.
- Kenfield SA, Wei EK, Stampfer MJ, et al. Comparison of aspects of smoking among the four histological types of lung cancer. *Tob Control* 2008; 17:198-204.
- Noguchi M, Morikawa A, Kawasaki M, et al. Small adenocarcinoma of the lung. Histologic characteristics and prognosis. *Cancer* 1995; 75:2844-52
- Brambilla E, Pugatch B, Geisinger K, et al. Large cell carcinoma. In: Travis W, Brambilla E, Müller-Hermelink H, et al. editors. *World Health Organization Classification of Tumours Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart*. WHO Press, Geneva, 2004:45-50.
- Soda M, Choi YL, Enomoto M, Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature* 2007; 448:561-6.
- Takeuchi K, Choi YL, Soda M, et al. Multiplex reverse transcription-PCR screening for EML4-ALK fusion transcripts. *Clin Cancer Res* 2008; 14:6618-24.
- Koh Y, Kim DW, Kim TM, et al. Clinicopathologic characteristics and outcomes of patients with anaplastic lymphoma kinase-positive advanced pulmonary adenocarcinoma: suggestion for an effective screening strategy for these tumors. *J Thorac Oncol* 2011; 6:905-12.
- Inamura K, Takeuchi K, Togashi Y, et al. EML4-ALK lung cancers are characterized by rare other mutations, a TTF-1 cell lineage, an acinar histology, and young onset. *Mod Pathol* 2009; 22:508-15.
- Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010; 363:1693-703
- Xalkori - European Medicines Agency - Europa EU. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002489/WC500134759.pdf
- Annals of Oncology* (2017) 28 (suppl_5): v605-v649. 10.1093/annonc/mdx440
- Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, Biesma B, Vansteenkiste J, Manegold C, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(21):3543–51.
- Shaw AT, Yeap BY, Solomon BJ, Riely GJ, Gainor J, Engelman JA, et al. Effect of crizotinib on overall survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer

harbouring ALK gene rearrangement: a retrospective analysis. *Lancet Oncol.* 2011;12(11):1004–12.

Grønberg BH, Bremnes RM, Fløtten O, et al. Phase III study by the Norwegian lung cancer study group: pemetrexed plus carboplatin compared with gemcitabine plus carboplatin as first-line chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27(19):3217–22.

IETSI-2016. Dictamen preliminar de evaluación de tecnología sanitaria n° 019-sdepfyots-dets ietsi-2016. Seguridad y eficacia de crizotinib en el tratamiento de pacientes con diagnóstico de cáncer pulmonar de células no pequeñas metastásico positivo al gen de fusión ALK. Disponible en: http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/directivas/Dictamen_019_crizotinib_cancer_pulmonar.pdf

FDA 2011. XALKORI®. Highlights of prescribing information. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/202570s016lbl.pdf

EMA 2012. XALKORI®. Summary of product characteristics. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002489/WC500134759.pdf

Latimer N. NICE DSU technical support document 14: survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials - extrapolation with patient-level data. <http://www.nicedsu.org.uk/NICE%20DSU%20TSD%20Survival%20analysis.updated%20March%202013.v2.pdf>.

National Institute for Health and Care Excellence. Lung cancer: diagnosis and management. Treatment. Clinical guideline [CG121]. London: NICE; 2011. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg121/chapter/1-Guidance#treatment>.

Blackhall F, Ross Camidge D, Shaw AT, Soria JC, Solomon BJ, Mok T, Hirsh V, et al. Final results of the large-scale multinational trial PROFILE 1005: efficacy and safety of crizotinib in previously treated patients with advanced/metastatic ALK-positive non-small-cell lung cancer. *ESMO Open.* 2017 Aug 17;2(3):e000219