



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN – IETSI



DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 043-DETS-IETSI-2021



EFICACIA Y SEGURIDAD DE CRIZOTINIB EN PACIENTES ADULTOS CON CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS, ALK POSITIVO, METASTÁSICO, CON ECOG 0-2 Y QUE PROGRESA A QUIMIOTERAPIA



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

Diciembre, 2021



IETSI | INSTITUTO DE
EsSalud | EVALUACIÓN DE
TECNOLOGÍAS EN
SALUD E
INVESTIGACIÓN

EQUIPO REDACTOR

1. Eric Ricardo Peña Sánchez - Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
2. Verónica Victoria Peralta Aguilar - Sub Gerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud.
3. José Alfredo Zavala Loayza - Director, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias e Investigación. IETSI - EsSalud.
4. Andrea Mercedes Rivera Santillán - Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos farmacéuticos y otras Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud.
5. Akram Abdul Hernández Vásquez - Equipo Técnico Revisor, Subdirección de Evaluación de Productos farmacéuticos y otras Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud.



CONFLICTO DE INTERÉS

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

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.

CITACIÓN

IETSI - ESSALUD. Eficacia y seguridad de crizotinib en pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas, ALK positivo, metastásico, con ECOG 0-2 y que progresa a quimioterapia. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 043-DETS-IETSI-2021. Lima, Perú. 2021.



LISTA DE SIGLAS Y ACRÓNIMOS

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



CONTENIDO

I.	RESUMEN EJECUTIVO	5
II.	INTRODUCCIÓN	9
	A. ANTECEDENTES.....	9
	B. ASPECTOS GENERALES	9
	C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: CRIZOTINIB	11
III.	METODOLOGÍA	13
	A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	13
	B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA.....	13
	C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS	14
IV.	RESULTADOS	15
	A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA	16
	B. DESCRIPCIÓN DE LA EVIDENCIA.....	18
	i. Guías de práctica clínica.....	18
	ii. Evaluación de tecnologías sanitarias	20
	iii. Ensayos clínicos	26
V.	DISCUSIÓN	31
VI.	CONCLUSIONES	36
VII.	RECOMENDACIONES	37
VIII.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	38
IX.	MATERIAL SUPLEMENTARIO	42



I. RESUMEN EJECUTIVO

- El cáncer de pulmón es la primera causa muerte por cáncer en el mundo. En el Perú, en el año 2020, se registraron 2595 muertes y 2888 casos nuevos de cáncer de pulmón. Cerca del 85 % de los casos son cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP); y, de estos, 4 % - 7 % son ALK positivo, los cuales tienen una sobrevida a los 5 años entre 1 % a 16 %. Los pacientes diagnosticados con CPCNP en estadio metastásico presentan una mediana de sobrevida menor a 1 año.
- El CPCNP metastásico es una enfermedad incurable, por lo cual el objetivo del tratamiento es prolongar la sobrevida y mantener la calidad de vida. A nivel internacional, en pacientes con CPCNP metastásico y ALK positivo se recomienda iniciar el tratamiento con inhibidores de ALK (e.g. crizotinib). Al respecto, el IETSI-EsSalud evaluó dos inhibidores de ALK (entre ellos crizotinib) como tratamientos de primera línea para pacientes con CPCNP, metastásico y ALK positivo. Estos inhibidores de ALK no fueron aprobados porque no mostraron ser más eficaces y seguros que la quimioterapia o la mejor terapia de soporte. Así, en EsSalud los pacientes con CPCNP, metastásicos, ALK positivo disponen de la quimioterapia.
- El IETSI-EsSalud recibió la solicitud de uso por fuera del petitorio de un inhibidor de ALK de segunda generación para pacientes con CPCNP, metastásico, ALK positivo que progresan a quimioterapia y crizotinib. Dado que crizotinib no forma parte del petitorio de EsSalud, se decidió evaluar el uso de crizotinib como opción de tratamiento para los pacientes con CPCNP, metastásico, ALK positivo que progresan a quimioterapia.
- Así, el objetivo del presente dictamen fue evaluar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de crizotinib, comparado con la quimioterapia basada en platino, para el tratamiento de pacientes adultos con CPCNP, metastásico, ALK positivo, con ECOG 0-2 y que progresa a quimioterapia.
- Tras la búsqueda de la literatura se incluyó en el presente dictamen a una guía de práctica clínica (GPC) de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN); tres evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) desarrolladas por el National Institute for Health and Care Excellence (NICE), el Scottish Medicine Consortium (SMC) y el Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG); y el ensayo clínico aleatorizado (ECA) PROFILE 1007, de fase III, publicado por Shaw et al.
- La guía de la NCCN no presenta recomendaciones para la población específica del presente dictamen (pacientes que progresan a quimioterapia); no obstante,



fue incluida por ser una guía de referencia para los médicos oncólogos de la institución.

- Las ETS de NICE y SMC recomendaron el uso de crizotinib en pacientes con CPCNP, metastásico, ALK positivo, tratados previamente; condicionando su uso a un descuento confidencial en el precio del medicamento. La SMC evaluó los resultados interinos y el NICE, el análisis final de la SG (aproximadamente, 38 meses más de seguimiento) del ECA PROFILE 1007. El NICE realizó una reconsideración a la negativa inicial de recomendar el uso de crizotinib en función de un nuevo análisis de costos basados en la sobrevida libre de progresión como subrogado de la sobrevida global (SG), costos actuales de la quimioterapia y una reducción al precio de crizotinib. Cabe mencionar que las reducciones en los costos de crizotinib que lo hacen ser costo-efectivo; no puede ser extrapolable al contexto de EsSalud debido a las diferencias en los contextos económicos y sanitarios entre los países.
- Una ETS inicial del IQWiG concluye que el tratamiento con crizotinib no ha demostrado beneficio adicional en pacientes con CPCNP, metastásico, ALK positivo, tratados previamente. Para ello evaluó los resultados interinos del ECA PROFILE 1007. Posteriormente, analizó resultados con alrededor de 30 meses más de seguimiento y concluyó que estos son aún más inciertos que los del primer corte de datos; debido al alto cruce de tratamientos (87 %) y la diferencia en el periodo de observación entre los grupos. Por lo cual no cambió su conclusión inicial.
- El ECA PROFILE 1007 de fase III y etiqueta abierta, evaluó crizotinib frente a quimioterapia (docetaxel o pemetrexed) en pacientes adultos con CPCNP, avanzado o metastásico, ALK positivo, que progresaron a un régimen de quimioterapia. Los resultados interinos al 30 de marzo del 2012 (alrededor de un año de seguimiento) no mostraron diferencia en la SG entre crizotinib y quimioterapia (HR 1.02, IC 95 %: 0.68 a 1.54, p=0.54). Asimismo, el 67 % de pacientes del grupo quimioterapia, que había progresado al tratamiento, cruzó a recibir crizotinib. El haber recibido un tratamiento adicional al asignado, introduce sesgo en los resultados de la SG, puesto que no se conoce si lo estimado es efecto del tratamiento evaluado o la combinación de ambos. Por otro lado, en ClinicalTrials.gov (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00932893>), con un seguimiento de 4.5 años, tampoco se observan diferencias en la mediana de SG entre ambos grupos de tratamiento (21.7 meses [IC 95 %: 18.9 a 30.5]) para crizotinib y 21.9 meses [IC 95 %: 16.8 a 26.0].
- Sobre la calidad de vida, aunque mostró diferencias significativas, presentó alto riesgo de sesgo por el diseño de etiqueta abierta del estudio. Además, no se reportaron los valores numéricos de dichas diferencias, ni el número de sujetos evaluados para este desenlace. Debido a estas limitaciones, no se puede



concluir que crizotinib brinde un beneficio adicional en la calidad de vida frente a la quimioterapia (docetaxel o pemetrexed) en la población evaluada.

- Sobre la seguridad, los resultados publicados de PROFILE 1007 mostraron una mayor incidencia de eventos adversos (EA) serios (37 %), EA grado 5 (muerte) (15 %) y EA grado 3 o 4 (56 %) con el uso de crizotinib, comparado con quimioterapia, 23 % ($p=0.005$), 4 % ($p=0.001$) y 46 % ($p=0.046$), respectivamente. Además, en la página web de ClinicalTrials.gov, con un mayor tiempo de seguimiento (hasta 4.5 años), casi la mitad de los sujetos que recibieron crizotinib (46.5 %) desarrollaron EA serios; mientras que 24.6 % de los que recibieron quimioterapia reportaron EA serios. De este modo, el uso de crizotinib muestra un potencial riesgo para la seguridad del paciente.
- Entre las limitaciones del estudio PROFILE 1007, se encuentra el potencial sesgo de selección porque hubo mayor número de pacientes con mejor estado de desempeño ECOG en el grupo crizotinib¹; la cual es una característica relevante para la respuesta al tratamiento de cáncer. Por otro lado, el cruce entre tratamientos (64 % pasaron de quimioterapia a crizotinib), atenta contra la validez interna del estudio e impide determinar con certeza el efecto del tratamiento con crizotinib sobre los desenlaces evaluados. Por todo ello, y el diseño de etiqueta abierta que introduce riesgo de sesgo en la medición de los desenlaces, principalmente de la calidad de vida, no es posible determinar con certeza la validez de los resultados del ECA PROFILE 1007.
- En el presente dictamen se tomaron en cuenta los siguientes aspectos: i) el ECA PROFILE 1007, presenta importantes limitaciones que afectan la validez interna de estudio; por lo tanto, la eficacia y seguridad de crizotinib, frente a quimioterapia son inciertas, ii) aun tomando en cuenta los resultados de este ECA, el uso de crizotinib no muestra un beneficio en la SG y los resultados en la calidad de vida tienen alto riesgo de sesgo por el diseño de etiqueta abierta del estudio, iii) casi la mitad de los pacientes tratados con crizotinib desarrollaron EA serios, mientras que menos del 25 % de pacientes que recibieron quimioterapia desarrollaron EA serios, iv) las ETS de SMC y NICE, basados en el ECA PROFILE 1007, recomiendan crizotinib; pero, condicionado a un descuento en el precio del medicamento, v) la ETS de IQWiG, basada también en el ECA PROFILE 1007, concluye que no se ha demostrado el beneficio adicional de crizotinib, y vi) la población objetivo del dictamen presentan una enfermedad avanzada, incurable con una expectativa de vida corta, por lo que requiere un tratamiento que no agrave su enfermedad; así, el uso de crizotinib con eficacia y seguridad inciertas, muestra un perfil de seguridad desfavorable. De esta forma, no existen argumentos técnicos que permitan sustentar el beneficio

¹ En el grupo crizotinib se observó que 42 % de pacientes tenían ECOG 0, 49 % ECOG 1 y 9 % ECOG 2; mientras que en el grupo quimioterapia se observó 37 % de pacientes con ECOG 0, 55 % con ECOG 1 y 8 % con ECOG 2.




clínico de crizotinib, comparado con la quimioterapia basada en platino, para el tratamiento de pacientes adultos con CPCNP, metastásico, ALK positivo, con ECOG 0-2 y que progresa a quimioterapia; más aún cuando los riesgos de aparición de EA serios podrían superar sus beneficios.

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




II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES



Siguiendo la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016, la Dra. Sally Corrales Sequeiros, médica oncóloga del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI, la solicitud de uso fuera del petitorio del producto alectinib (un inhibidor de ALK de segunda generación) para pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP), metastásico, ALK positivo que progresa a quimioterapia y crizotinib. El paciente, que motivo dicha solicitud, recibió crizotinib en forma particular. Dado que crizotinib no forma parte del Petitorio Farmacológico de EsSalud (EsSalud 2021), se vio la necesidad de evaluar su uso como opción de tratamiento en pacientes adultos con CPCNP, metastásico, ALK positivo que progresa a quimioterapia.



De esta forma, se llevó a cabo una reunión técnica con la Dra. Sally Corrales Sequeiros, médica oncóloga del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins y los representantes del equipo técnico del IETSI. La reunión ayudó en la formulación de la pregunta; estableciéndose como pregunta PICO la siguiente:


Tabla 1. Pregunta PICO validada con especialista

Población	Pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas, ALK positivo, metastásico con ECOG 0-2 que progresa a quimioterapia*
Intervención	Crizotinib 250 mg por vía oral dos veces/día
Comparador	Quimioterapia basada en platino
Desenlace	Sobrevida global Calidad de vida Eventos adversos

ALK: *Anaplastic lymphoma kinase*

*Carboplatino + pemetrexed, docetaxel

B. ASPECTOS GENERALES



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

Brevemente, al 2020, el cáncer de pulmón se registró como la primera causa muerte por cáncer a nivel mundial. Esta enfermedad afecta tanto a hombres como a mujeres y

registra una tasa de muerte estandarizada por edad de 18 muertes por cada 100000 habitantes y una tasa de incidencia estandarizada por edad de 22.4 casos nuevos por cada 100000 habitantes (GLOBOCAN 2021). En el Perú, el cáncer de pulmón es la quinta causa de muerte por cáncer, con 2595 muertes registradas y 2888 casos nuevos en el 2020 (GLOBOCAN 2021).

De los pacientes con cáncer de pulmón, aproximadamente el 85 % corresponde a un CPCNP (American Society Cancer 2021), que tienen una supervivencia a los 5 años entre 1 % a 16 % (Kazandjian et al. 2014). En cuanto al diagnóstico, más de la mitad de los pacientes con CPCNP se diagnostican en estadio IV (metástasis), los cuales tienen una mediana de supervivencia menor al 1 año (Jackman et al. 2017). Asimismo, entre el 4 % y el 7 % de pacientes con CPCNP presentan reordenamiento de la quinasa del linfoma anaplásico (ALK, por sus siglas en inglés) (Soda et al. 2007; Takeuchi et al. 2008).

El CPCNP metastásico es una enfermedad incurable, por lo cual el objetivo del tratamiento es prolongar la supervivencia y mantener la calidad de vida durante el mayor tiempo posible (Lilenbaun R. C. 2021). Actualmente, la elección del tratamiento se basa en la detección de mutaciones (e. g. ALK), la expresión del ligando PD-1, la extensión de la enfermedad metastásica (e. g. sitios de metástasis) y la histología (Lilenbaun R. C. 2021). A nivel internacional, las guías recomiendan el uso de inhibidores de ALK en pacientes con CPCNP metastásico y ALK positivo desde la primera línea de tratamiento (NCCN 2021b; Hanna et al. 2021; Planchard et al. 2020).

Respecto al uso de inhibidores de ALK en pacientes con CPCNP metastásico y ALK positivo, el IETSI-EsSalud evaluó crizotinib y alectinib como tratamientos de primera línea. El IETSI optó por no aprobar ninguno de los dos inhibidores de ALK evaluados porque la evidencia no fue suficiente para demostrar que crizotinib o alectinib fuesen mejores que la quimioterapia en términos de eficacia y seguridad, como tratamientos de primera línea en pacientes con CPCNP metastásico y ALK positivo (IETSI-EsSalud 2019; 2018a; 2016). Específicamente para crizotinib, el IETSI-EsSalud concluye que crizotinib no representa un tratamiento más eficaz en términos de SG y que se ha asociado con un gran número de EA, en comparación con la quimioterapia, en pacientes con CPCNP metastásico y ALK positivo (IETSI-EsSalud 2016). Asimismo, en una siguiente evaluación, se concluyó que con la información disponible es altamente incierto que crizotinib ofrezca un beneficio neto en la supervivencia, comparado con la quimioterapia, o la terapia de soporte y que existe mayor riesgo de efectos adversos con el uso de crizotinib, lo que se traduce en un balance riesgo beneficio desfavorable como tratamiento de primera línea en pacientes con CPCNP metastásico y ALK positivo no tributarios a quimioterapia (IETSI-EsSalud 2018a).

Tomando en cuenta lo descrito previamente, en el contexto de EsSalud, los pacientes con CPCNP metastásico y ALK positivo reciben quimioterapia como tratamiento de primera línea. No obstante, algunos asegurados con CPCNP metastásico y ALK positivo



podrían haber recibido de manera particular a crizotinib; por lo cual, es necesario evaluar el uso de este inhibidor de ALK en estos pacientes que progresaron a quimioterapia.

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



C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: CRIZOTINIB

Crizotinib (Xalkori®) es una molécula pequeña que inhibe selectivamente el receptor de ALK mutado (LiverTox 2017). Crizotinib recibió la aprobación acelerada por parte de la Food and Drug Administration (FDA), en el año 2011, para el tratamiento de pacientes con CPCNP avanzado o metastásico y ALK positivo detectado por una prueba aprobada por la FDA (FDA 2011a). Esta aprobación se sustentó en los hallazgos reportados de dos ensayos clínicos (EC) fase II de un solo brazo en el que evaluaron pacientes con CPCNP avanzado o metastásico, ALK positivo con o sin tratamiento previo (FDA 2011b). Posteriormente en 2013, con la presentación de los resultados de dos ECA fase III (A8081007 y A8081014) por parte de la compañía farmacéutica a la FDA, la aprobación de crizotinib pasó a una aprobación de tipo regular (Kazandjian et al. 2014). De manera similar y basados en los mismos estudios, en el año 2012, crizotinib recibió la aprobación de tipo condicional por parte de la European Medicines Agency (EMA) para el tratamiento de pacientes adultos con CPCNP avanzado, ALK positivo, previamente tratado (EMA 2012). Luego, la EMA cambió la autorización de crizotinib de condicional a regular en el año 2016 (EMA 2021b).

Las dosis recomendadas, según etiqueta, por ambas agencias reguladoras es de 250 mg dos veces al día administrados por vía oral (FDA 2021; EMA 2021a). En relación a los EA descritos en las etiquetas, se describen dentro de los más comunes ($\geq 25\%$) a los siguientes: trastornos de la visión, náuseas, diarrea, vómitos, edema, estreñimiento, elevación de transaminasas, fatiga, pérdida del apetito, infecciones de las vías respiratorias altas, mareos y neuropatía (FDA 2021). Adicionalmente, la EMA describe como reacción adversa frecuente (≥ 3) a la neutropenia (EMA 2021a). Sobre las advertencias y precauciones, ambas etiquetas advierten que se pueden presentar hepatotoxicidad, enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis, prolongación del intervalo QT, bradicardia, pérdida visual severa, perforación intestinal, efectos renales (FDA 2021; EMA 2021a).

En el Perú, crizotinib cuenta con el registro sanitario de dos presentaciones otorgado por la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID) bajo la denominación de Xalkori® (Tabla 2). Cabe indicar que, crizotinib no forma parte del

Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) (MINSA 2018) ni del Petitorio Farmacológico de EsSalud (EsSalud 2021).

Tabla 2. Registro sanitario de crizotinib en el Perú

Registro sanitario/ Fecha vencimiento	Nombre comercial	Titular del Registro sanitario	Unidad	Costo unitario (*)	Costo de tratamiento por 1 año (**)
EE03474 4/7/2026	Xalkori®	Pfizer S.A.	Cápsula de 250 mg	S/ 306.66 a S/ 359.79	De S/ 223,861.8 a S/ 262,646.7
EE03676 26/7/2026	Xalkori®	Pfizer S.A.	Cápsula de 200 mg	S/ 306.66	-

Fuente: Página web de DIGEMID (fecha de acceso: 18 de octubre de 2021): <https://www.digemid.minsa.gob.pe/productosfarmaceuticos/principal/pages/default.aspx>.

(*) Los costos fueron consultados en la página web del Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos (fecha de acceso: 18 de octubre de 2021): <http://opm.digemid.minsa.gob.pe/#/consulta-producto>.

(**) El costo del tratamiento a un año está basado en la dosis recomendada según la etiqueta aprobada por la FDA, de 250 mg de crizotinib dos veces por día. Así, se requeriría 730 capsulas de 250 mg de crizotinib para un año de tratamiento.



III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se llevó a cabo una búsqueda sistemática de la literatura con el objetivo de identificar la mejor evidencia sobre la eficacia y seguridad de crizotinib, comparado con la quimioterapia basada en platino, para el tratamiento de pacientes adultos con CPCNP, metastásico, ALK positivo, con ECOG 0-2 y que progresa a quimioterapia.

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

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

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Para que la búsqueda de información sea específica pero lo suficientemente sensible para obtener la evidencia científica que permita responder a la pregunta PICO, se utilizaron estrategias de búsqueda que incluyeron términos relacionados con la población y la intervención de interés. Se emplearon términos MeSH², así como también, términos generales de lenguaje libre junto con operadores booleanos acordes a cada una de las bases de datos elegidas para la búsqueda.

² Término MeSH: Es el acrónimo de *Medical Subject Headings*, es el nombre de un amplio vocabulario terminológico controlado para publicaciones de artículos y libros de ciencia.

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

C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

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

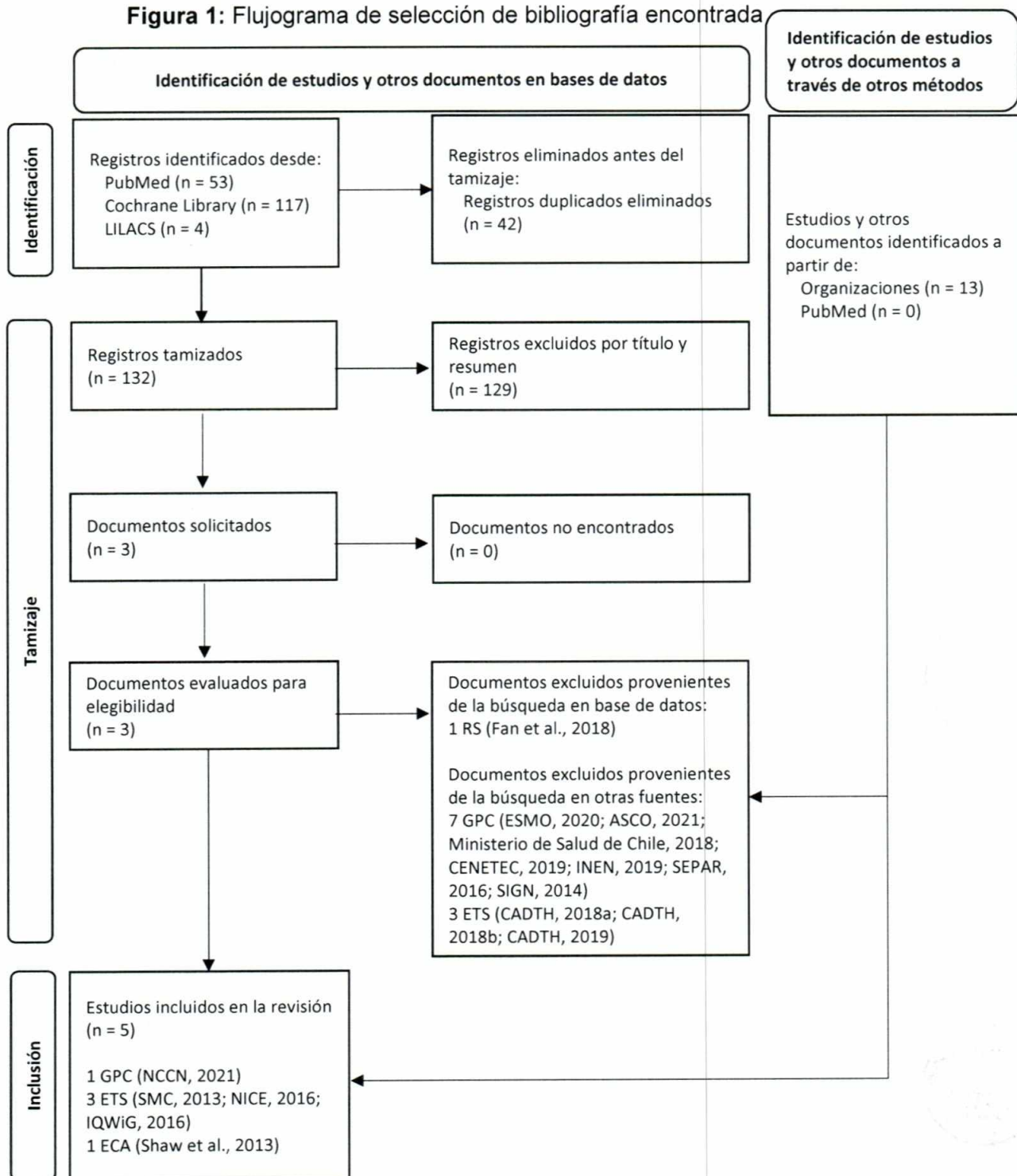
La selección de los estudios se llevó a cabo en una primera fase por dos evaluadores del Equipo Técnico del IETSI de manera independiente; evaluando los títulos y resúmenes en relación con la pregunta PICO y seleccionando aquellos que serían evaluados a texto completo en una segunda fase por un único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

Se seleccionaron GPC, ETS, revisiones sistemáticas (RS) de EC con o sin metaanálisis, y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III que respondieran a la pregunta PICO del presente dictamen preliminar. Sobre las GPC, se incluyeron aquellas elaboradas a través de un proceso sistemático, en el que se haya realizado una búsqueda y revisión de la evidencia científica, incluya un sistema de gradación del nivel de evidencia y grados de recomendación, y presenten recomendaciones para la población específica de la pregunta PICO del presente dictamen. Se incluyeron estudios en inglés y español. Se excluyeron las series de casos, los reportes de caso, las cartas al editor, los comentarios, las editoriales y los resúmenes de congresos.



IV. RESULTADOS

Figura 1: Flujograma de selección de bibliografía encontrada



GPC: guía de práctica clínica; ETS: evaluación de tecnologías sanitarias; RS: revisión sistemática; ECA: ensayo clínico aleatorizado; NCCN: National Comprehensive Cancer Network; SMC: Scottish Medicine Consortium; NICE: National Institute for Health and Care Excellence; IQWiG: Institute for Quality and Efficiency in Health Care; CADTH: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; CENETEC: Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud; SEPAR: Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica; ASCO: American Society of Clinical Oncology; SIGN: Scottish Intercollegiate Guidelines Network.

A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

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

Guías de práctica clínica:

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia:

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

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

Estas guías no presentan recomendaciones para la población objetivo de la pregunta PICO del presente dictamen (i.e. pacientes que progresaron a quimioterapia o que son ALK positivo) motivo por el cual fueron excluidas.

- American Society of Clinical Oncology (ASCO), 2021. “*Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer With Driver Alterations: ASCO and OH (CCO) Joint Guideline Update*” (Hanna et al. 2021).
- European Society for Medical Oncology (ESMO), 2020. “*Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*” (Planchard et al. 2020).
- Ministerio de Salud de Chile, 2018. “Guía de práctica clínica: Problema de Salud AUGE N°81. Cáncer de pulmón en personas de 15 años a más” (Ministerio de Salud de Chile 2018)
- Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC), 2019. “Diagnóstico y tratamiento de cáncer pulmonar de células no pequeñas. Guía de Evidencias y Recomendaciones: Guía de Práctica Clínica. México” (CENETEC 2019)
- Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), 2016. “Recommendations of the Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery on the diagnosis and treatment of non-small-cell lung cancer” (Álvarez et al. 2016).
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), 2014. “Management of lung cancer. SIGN 137” (SIGN 2014).



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



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

Evaluaciones de tecnologías sanitarias

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia:

- Scottish Medicine Consortium (SMC). "Crizotinib, 200 mg and 250 mg, hard capsule (Xalkori®) SMC N°. (865/13)" (SMC 2013).
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). "Crizotinib for previously treated anaplastic lymphoma kinase-positive advanced non-small-cell lung cancer. TA422" (NICE 2016).
- Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG). "[A16-41] Crizotinib (NSCLC) - Benefit assessment according to §35a Social Code Book V (expiry of the decision)" (IQWiG 2016).



Publicaciones NO incluidas en la evaluación de la evidencia:

Las siguientes ETS fueron excluidas porque sus objetivos fueron evaluar el uso de inhibidores de ALK, entre ellos a crizotinib, como tratamientos de primera línea y como tratamientos para los pacientes con CPCNP avanzado ALK positivo que progresa a uno o más inhibidores de ALK. Estos objetivos difieren del objetivo del presente dictamen, que es evaluar crizotinib en pacientes con CPCNP que progresa a quimioterapia.



- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). "CADTH Rapid Response Report: Summary with critical appraisal. Anaplastic Lymphoma Kinase Inhibitors for Genetically Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer: A Review of the Clinical Effectiveness" (CADTH 2018b).
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). "CADTH Rapid Response Report: Summary with critical appraisal. Anaplastic Lymphoma Kinase Inhibitors for Genetically Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer: A Review of Cost-Effectiveness and Guidelines" (CADTH 2018a).

La siguiente ETS se excluye porque es un resumen de los hallazgos de las dos ETS descritas previamente (evaluaciones rápidas publicadas en 2018) e incluye una

discusión adicional sobre las implicancias de los hallazgos para la toma de decisiones en el contexto canadiense.

- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). “*Anaplastic Lymphoma Kinase Inhibitors for Advanced Non-Small Cell Lung Carcinoma*” (CADTH 2019).

Revisiones sistemáticas

Publicaciones NO incluidas en la evaluación de la evidencia:

La siguiente RS fue excluida porque analizó de manera agrupada estudios que evaluaron el uso de crizotinib en pacientes con y sin tratamiento previo con quimioterapia. Por lo tanto, esta RS no evalúa a la población específica del presente dictamen (i.e. pacientes con CPCNP que progresa a quimioterapia). Además, no evalúa ninguno de los desenlaces de interés para la pregunta PICO.

- Fan et al., 2018. “The efficacy and safety of ALK inhibitors in the treatment of ALK-positive non-small cell lung cancer: A network meta-analysis” (Fan et al. 2018).

Ensayos clínicos aleatorizados

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia:

- Shaw et al., 2013. “Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer” (Shaw et al. 2013).

Ensayos clínicos en curso o no publicados

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

B. DESCRIPCIÓN DE LA EVIDENCIA

i. Guías de práctica clínica

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

Esta guía fue desarrollada por la NCCN, para el diagnóstico y tratamiento de pacientes con CPCNP. Las recomendaciones se clasificaron en 4 categorías (1, 2A, 2B y 3) de acuerdo a la calidad de la evidencia científica y al consenso del panel de miembros

elaboradores de la guía, siendo 1 la recomendación con más alto nivel de evidencia y consenso. Cabe precisar que esta guía fue incluida en el presente dictamen porque es una guía de referencia para los especialistas en oncología de EsSalud.

Recomendaciones

La guía brinda recomendaciones de tratamiento para los pacientes con CPCNP en función de las mutaciones presentes (e. g. ALK).

Así, para los pacientes con CPCNP avanzado o metastásico, ALK positivo, la guía recomienda iniciar el tratamiento con inhibidores de ALK (nivel de evidencia y grado recomendación: categoría 1³). La NCCN agrupa a estos inhibidores de ALK en: preferidos, otros recomendados y usados en ciertas circunstancias (crizotinib, por ejemplo, pertenece a este último grupo⁴). Para los pacientes con CPCNP que se conoce que son ALK positivo durante la terapia sistémica de primera línea, la guía recomienda terminar o interrumpir la terapia sistémica establecida y seguidamente brindar un inhibidor de ALK (nivel de evidencia y grado de recomendación: categoría 2A⁵).

Asimismo, recomienda que en caso de progresión al inhibidor de ALK usado en primera línea, considerando los síntomas y el número de metástasis, recomiendan brindar terapia local + continuar con el inhibidor de ALK utilizado previamente o cambiar a otro inhibidor de ALK o brindar quimioterapia (nivel de evidencia y grado recomendación: categoría 2A).

Análisis

La guía de NCCN no presenta recomendaciones para la población objetivo del presente dictamen: pacientes con CPCNP metastásico, ALK positivo, que progresa a quimioterapia; porque sus recomendaciones consisten en iniciar el tratamiento con el uso de inhibidores de ALK, donde quimioterapia no forma parte de los tratamientos recomendados en primera línea. No obstante, fue incluida en el presente dictamen porque es una guía de referencia para los especialistas en oncología de la institución.

A pesar de que esta guía no cumple con responder a la pregunta PICO del presente dictamen, es importante mencionar que en la guía se describe que la búsqueda, selección y evaluación de la evidencia científica está a cargo de un panel multidisciplinario de expertos en cáncer. Asimismo, se señala que la valoración de las recomendaciones se basa en la evidencia y el consenso del panel de expertos. Por lo cual, es posible que a pesar de tener evidencia de bajo nivel algunos tratamientos se recomienden con mayor grado de fuerza apoyados por el consenso del panel de

³ Basado en evidencia de alto nivel, existe un consenso uniforme de la NCCN de que la intervención es apropiada.

⁴ La NCCN refiere que el panel elaborador de la guía decidió que crizotinib es útil en ciertas circunstancias para los pacientes con CPCNP, metastásico, ALK positivo (sección MS-45 de la guía de la NCCN); aunque no especifica dichas circunstancias.

⁵ Basado en evidencia de bajo nivel, existe un consenso uniforme de la NCCN de que la intervención es apropiada

expertos elaborador de la guía, y viceversa; o se cataloguen algunos tratamientos como “uso en ciertas circunstancias” a criterio del panel elaborador de la guía.

Así también, la GPC presenta algunas limitaciones, como son la falta de descripción de los criterios para seleccionar la evidencia y la falta de revisores externos. Por ello, al no describir los criterios para la selección de la evidencia, no es posible valorar las características y/o razones de por qué ciertos estudios se incluyeron y otros quedaron fuera del cuerpo de la evidencia; por tal motivo, se incrementa el riesgo de sesgo de la selección de la evidencia. Por otra parte, la falta de revisión externa por pares, previo a la publicación de la guía, no permite que la calidad de la guía sea evaluada por un grupo independiente y se tenga retroalimentación sobre las recomendaciones.

Con respecto a los conflictos de interés, siete de los de 49 miembros⁶ del panel de elaboración de la GPC declararon tener conflicto de interés con Pfizer, compañía farmacéutica que produce crizotinib. No obstante, se debe precisar que la NCCN señala que en casos de conflictos de interés los panelistas no participan de las discusiones sobre temas en los que existe conflicto de interés (NCCN 2021a). Los detalles de la elaboración y metodología de actualización de esta guía se encuentran en la página web de la NCCN (<https://www.nccn.org>).

ii. Evaluación de tecnologías sanitarias

Scottish Medicine Consortium (SMC). “Crizotinib, 200 mg and 250 mg, hard capsule (Xalkori®) SMC N.º.(865/13)” (SMC 2013)

Esta ETS desarrollada por el SMC presenta la evaluación de crizotinib como tratamiento para pacientes con CPCNP, avanzado, ALK positivo y tratados previamente. Luego de evaluar la evidencia, el comité encargado recomendó el uso de crizotinib condicionado a un descuento acordado del precio del medicamento establecido en un esquema de acceso al paciente.

El comité a cargo de esta ETS evaluó como evidencia principal los resultados del ECA PROFILE 1007, el cual es un ECA fase III y de etiqueta abierta. Como evidencia complementaria evaluó los resultados del EC PROFILE 1005, fase II, y del EC PROFILE 1001, fase I. El ECA PROFILE 1007 evaluó el uso de crizotinib, comparado con la quimioterapia (docetaxel o pemetrexed), en pacientes con CPCNP avanzado o metastásico, ALK positivo, que recibieron previamente un régimen de quimioterapia basada en platino. El comité del SMC consideró para su decisión los resultados en la sobrevida libre de progresión (SLP) del ECA PROFILE 1007; señalando que crizotinib

⁶ Declaración de conflictos de interés del panel de la guía de la NCCN 6.2021: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-panels-and-disclosure/disclosure-panels-details-page?MeetingId=0&GroupId=593>

mejoraba significativamente la SLP en 4.7 meses, comparado con quimioterapia. Asimismo, tomó en cuenta los resultados descriptivos en la tasa de respuesta objetiva (TRO) de los dos EC de un solo brazo. Por otra parte, en relación a la SG, el comité señaló que el ECA PROFILE 1007 no mostró diferencia en la SG entre crizotinib y la quimioterapia; sin embargo, indican que estos datos fueron inmaduros y que puede haber confusión por la alta proporción (62 %) de pacientes que cruzaron del grupo quimioterapia a recibir crizotinib.

En relación a la seguridad, el comité evaluó los EA ocurridos en los tres estudios. Así, refirió que los EA más frecuentes (>20 %) en los estudios fase I y fase II fueron trastornos de la visión, náuseas, vómitos, diarrea, edema, estreñimiento y fatiga, y que los EA de grado 3 o 4 más frecuentes (>3 %) fueron aumento de alanina transaminasa y neutropenia. El comité destacó los EA que ocurrieron con mayor frecuencia en el grupo que recibió crizotinib en comparación con quimioterapia en el ECA fase III. De esta forma señaló que los EA (todos los grados) como: diarrea (60 % vs. 19 %), trastornos de la visión (60 % vs. 9 %), náuseas (55 % vs. 37 %), vómitos (47 % vs. 18 %), estreñimiento (42 % vs. 23 %), transaminasas elevadas (38 % vs. 15 %), edema (31 % vs. 16 %), mareos (22 % vs. 8 %), ocurrieron en mayor proporción para el grupo crizotinib comparado con quimioterapia. Asimismo, los EA de grado 3 o 4 que ocurrieron con más frecuencia en pacientes que tomaban crizotinib, comparados con la quimioterapia, fueron transaminasas elevadas (16 % vs. 2 %), embolia pulmonar (5 % vs. 2 %), disnea (4 % vs. 3 %), neumonía (4 % vs. 2 %), hipopotasemia (4 % vs. 0 %) e intervalo QT prolongado (4 % vs. 0 %). Finalmente, señaló que ocurrieron eventos raros y potencialmente mortales relacionados con el tratamiento de crizotinib como hepatotoxicidad inducida por fármacos, neumonitis y prolongación del intervalo QT, aunque no se especificó el número de ellos.

En relación a la costo-efectividad, se evaluó la comparación entre crizotinib versus quimioterapia y crizotinib versus el mejor cuidado de apoyo. Para la primera comparación, el modelo utilizó los datos clínicos del ECA PROFILE 1007 y los datos a más largo plazo del EC fase II. La segunda comparación (crizotinib versus el mejor cuidado de apoyo) fue de interés para el comité puesto que los especialistas clínicos señalaron que casi el 70 % de la población escocesa podría ser no tributaria a quimioterapia de segunda línea. En este modelo se utilizaron comparaciones indirectas. Los modelos económicos consideraron los costos de: los medicamentos, de la aplicación, de la atención de rutina antes y después de la progresión, de las pruebas de ALK. Adicionalmente, se realizaron varios modelos de ajuste por cruzamiento, se consideró un horizonte temporal de 15 años (señalando que esto excedía la esperanza de vida de estos pacientes) y un esquema de acceso al paciente que ofrece un descuento confidencial en el precio de crizotinib. El comité destacó que los modelos utilizaron datos del EC fase II (estudio sin grupo control) para complementar los datos de la SG de la evidencia principal y resaltaron que no estaba claro si introduce sesgo. Así, considerando que gran parte de su población no podría recibir quimioterapia de

segunda línea y que crizotinib fue aprobado por la EMA en el escenario de que cubre una necesidad médica insatisfecha, a pesar de las limitaciones notadas por el comité en el análisis económico, el comité optó por aprobar el uso de crizotinib condicionando su uso al descuento acordado del precio del medicamento.



National Institute for Health and Care Excellence (NICE). “Crizotinib for previously treated anaplastic lymphoma kinase-positive advanced non-small-cell lung cancer. TA422” (NICE 2016)

Esta ETS desarrollada por el NICE expone los resultados de la evaluación de crizotinib en pacientes adultos con CPCNP, avanzado, ALK positivo, tratado previamente. Luego de evaluar la evidencia, el comité optó por recomendar el uso de crizotinib condicionado al descuento en el precio del medicamento acordado en el esquema de acceso al paciente. Se debe precisar que esta ETS es una reconsideración del documento TA296, en el cual se optó por no aprobar el uso de crizotinib. Dicha reconsideración se dio a solicitud de Cancer Drug Fund (CDF) y en el contexto de que se había aprobado un nuevo enfoque para la evaluación y la financiación de los medicamentos contra el cáncer en Inglaterra (NHS 2021).



En una primera evaluación, el NICE opta por no recomendar el uso de crizotinib en pacientes con CPCNP, avanzado, ALK positivo, previamente tratado (TA296). NICE evaluó la eficacia clínica basándose en los resultados del ECA PROFILE 1007 y consideró que con crizotinib se obtuvo una ganancia de 4.7 meses en la mediana de la SLP comparado con quimioterapia (pemetrexed o docetaxel) y 5.1 meses comparado solo con docetaxel (comparador para NICE). El comité notó que no se observaron diferencias en la SG entre crizotinib y la quimioterapia, y resaltó que estos datos son relativamente inmaduros y sujetos a un alto porcentaje de transición de la quimioterapia a crizotinib. La compañía farmacéutica señaló, que, a la fecha de esta primera evaluación, no se disponían de datos más completos para la SG. Así, NICE concluyó que la ganancia en la SG con crizotinib era incierta por la inmadurez de los datos y el impacto del cruzamiento. Asimismo, basándose principalmente en la SLP, el NICE concluye que crizotinib sería un tratamiento eficaz para la población evaluada. Así también, sobre la seguridad, el comité a cargo señaló que los EA reportados en el estudio PROFILE 1007, serían manejables y tolerados por la mayoría de los pacientes.

Sobre la SG, el NICE cuestionó los métodos estadísticos utilizados para el ajuste del cruzamiento y señaló que el método elegido (IPTCW5) daba como resultado una ganancia de 5.7 meses en la SLP y de 12.3 meses en la SG, a favor crizotinib; no obstante, esta amplia brecha entre las ganancias de SLP y SG no estaban respaldadas en evidencia. Sobre la costo-efectividad, el comité destacó que no se incluyeron los costos adecuados para docetaxel y se excluyeron los costos de administración de crizotinib, lo que favorecería a crizotinib.



De esta forma, en esta primera evaluación, el NICE consideró que crizotinib sería un medicamento para el final de la vida. Los criterios establecidos para ello, son: a) el tratamiento está indicado para pacientes con una esperanza de vida corta, normalmente inferior a 24 meses, b) existe evidencia suficiente para indicar que el tratamiento ofrece una extensión de la vida de al menos 3 meses adicionales, en comparación con el tratamiento actual del *National Health Service* (NHS), y c) el tratamiento está autorizado para poblaciones pequeñas de pacientes. El NICE concluyó que la expectativa de vida para los pacientes con CPCNP, avanzado, ALK positivo, después de la quimioterapia de primera línea sería menor a 24 meses, consideró en base a los resultados de SLP que crizotinib aumentaría al menos 3 meses de vida y que la población de pacientes sería alrededor de 500 por lo que consideró que crizotinib está autorizado para una población pequeña. Así, por los puntos mencionados, crizotinib cumpliría las consideraciones para ser un medicamento para el final de la vida. El NICE concluyó que, incluso, teniendo en cuenta las consideraciones para el final de la vida, no sería un medicamento costo-efectivo para el sistema de salud del Reino Unido, por lo cual, no recomendó su uso en su sistema de salud.

Luego de esta decisión, se realizó una evaluación de reconsideración solicitada por el CDF, en la que se optó por recomendar el uso de crizotinib en pacientes adultos con CPCNP, ALK positivo, tratado previamente. En esta nueva evaluación la empresa farmacéutica proporcionó nuevos datos de SG del ECA PROFILE 1007, un esquema de acceso al paciente (descuento al precio del medicamento), costos de administración de crizotinib y costos actuales para docetaxel. Sobre la SG, el nuevo análisis de costo-efectividad utilizó los resultados del análisis final de la SG. Según informó NICE, con una mediana de seguimiento de 51 meses para el grupo crizotinib y 53 meses para el grupo quimioterapia, se reportaron 67 % y 73 % de fallecidos en cada grupo, respectivamente. Asimismo, el 87 % de pacientes había cruzado del brazo de quimioterapia a crizotinib; debido a ello, el comité concluyó que independientemente del modelo utilizado para el ajuste del cruzamiento, la SG asociada a crizotinib es incierta. El NICE tomó en cuenta dos escenarios más para el cálculo de la tasa de riesgo de la SG dentro del análisis de costo-efectividad. En el primer escenario, consideró el resultado de la SLP (Hazard Ratio [HR] 0.49) y en el segundo escenario, el resultado de la SG para pacientes con CPCNP sin tratamiento previo (HR 0.60 [no se reportó el IC 95 %]). El NICE prefirió el primer escenario porque provenían del ECA PROFILE 1007.

De esta forma, considerando los nuevos análisis de costo-efectividad que se aplicarían a una población cada vez más pequeña⁷ y que incluye un nuevo esquema de acceso al paciente, el comité consideró recomendar crizotinib para los pacientes con CPCNP,

⁷ Para esta reconsideración, el comité destacó que al momento de esta evaluación estaban aprobados otros inhibidores de ALK, que crizotinib estaba aprobado como primera línea y que un número menor de pacientes recibirían crizotinib de segunda línea.

avanzado, ALK positivo, con tratamiento previo; condicionando dicha recomendación al descuento acordado en el esquema de acceso al paciente.

Es importante mencionar que en julio del 2016, meses antes de la publicación de esta ETS, se aprobó el nuevo enfoque para la evaluación y la financiación de los medicamentos contra el cáncer en Inglaterra (NHS 2021). Los cambios que se introdujeron en la forma en que se evalúan y financian los medicamentos contra el cáncer tuvieron tres objetivos: a) proporcionar a los pacientes un acceso más rápido a los nuevos tratamientos más prometedores contra el cáncer, b) generar una mayor rentabilidad para los contribuyentes en el gasto de medicamentos, y c) ofrecer a las empresas farmacéuticas que estén dispuestas a fijar el precio de sus productos de forma responsable, una nueva vía rápida para la financiación de los mejores medicamentos por parte del NHS, a través de un proceso de evaluación acelerada por parte del NICE y un nuevo esquema de acceso gestionado del CDF (NHS 2016). De esta forma, la disponibilidad de crizotinib a través del CDF para los pacientes con CPCNP, ALK positivo, tratado previamente; y las nuevas disposiciones para la evaluación de medicamentos por el NICE, propiciaron que se optara por reconsiderar la negativa de uso de crizotinib; a pesar de los aspectos descritos previamente que llevaron a la decisión de no aprobar crizotinib.



Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG). “[A16-41] Crizotinib (NSCLC) - Benefit assessment according to §35a Social Code Book V (expiry of the decision)” (IQWiG 2016)



Esta ETS, desarrollada por el IQWiG, tuvo por objetivo evaluar el beneficio adicional de crizotinib en pacientes con CPCNP, avanzado, ALK positivo y tratado previamente. Luego de la evaluación, el IQWiG concluyó que, con los datos presentados, no se puede emitir una conclusión sobre el beneficio adicional que ofrece crizotinib.

Previamente, en el 2013, el IQWiG realizó una evaluación sobre el beneficio adicional crizotinib para pacientes con CPCNP, avanzado, ALK positivo y tratado previamente (IQWiG 2013); y concluyó que no se ha probado el beneficio adicional de crizotinib. Dicha evaluación expiró en julio del 2016. De esta forma, el *Federal Joint Committee* encargó al IQWiG evaluar nuevamente a crizotinib. Para esta nueva evaluación, la empresa farmacéutica envió al IQWiG un expediente en junio de 2016.



El objetivo de esta evaluación fue comparar el uso de crizotinib frente a quimioterapia (docetaxel o pemetrexed) en pacientes con ECOG 0-2. Asimismo, comparar crizotinib, frente a la mejor terapia de soporte, en pacientes que no son aptos para recibir quimioterapia. No obstante, el IQWiG señaló que la empresa solo presentó datos para la primera comparación (frente a quimioterapia).

La evaluación se basó en los resultados del ECA PRILOFE 1007 (Shaw et al. 2013), similar a la primera evaluación; incluyendo nuevos datos más recientes obtenidos en este ECA. Como se ha descrito previamente, el ECA PROFILE1007 es un estudio de fase III, de etiqueta abierta, que compara el uso de crizotinib frente a quimioterapia en pacientes con CPCNP, avanzado, ALK positivo que ha recibido una línea de quimioterapia basada en platino.

Se dispuso de datos en dos puntos de corte. El primer punto de corte fue el 30 de marzo del 2012. Este fue el punto de corte para el análisis final de la SLP (esta información también fue analizada en la primera evaluación realizada por IQWiG). El segundo punto de corte de datos fue el 15 de agosto del 2015. Este fue el punto de corte para el análisis final de la SG. Sobre la base de este segundo punto de corte, la empresa presentó resultados de SG y EA. El IQWiG señaló que los resultados de calidad de vida fueron los mismos del primer corte de datos.

El IQWiG indicó que los nuevos resultados presentados del ECA PROFILE 1007 tienen limitaciones que no permiten interpretarlos por lo cual señaló que no son informativos. El IQWiG señaló que la causa de estas limitaciones que afectan a los resultados de SG y EA fue la mayor proporción (de 62 % a 87 %) de pacientes que cruzó del grupo quimioterapia a crizotinib. Esto afectaba a los resultados de SG porque no estaba claro cuánto tiempo habrían vivido los pacientes del grupo quimioterapia después de la progresión con un tratamiento distinto a crizotinib o sin tratamiento antineoplásico adicional (por decisión individual del paciente). Por lo cual, el IQWiG resaltó que el resultado de SG por intención a tratar no representa el efecto del tratamiento con crizotinib, en comparación con pemetrexed o docetaxel sin cambio de tratamiento.

Sobre la seguridad, el IQWiG señaló que los EA también estaban sujetos a limitaciones en su interpretación debido al cruzamiento permitido en el ECA PROFILE 1007. Esto se debió a que los periodos de observación para el grupo de quimioterapia fueron disminuyendo conforme los pacientes interrumpían el tratamiento y cruzaban de quimioterapia al brazo de crizotinib. Mientras que los pacientes del grupo crizotinib continuaban en tratamiento y siguieron en observación para los EA. Con un porcentaje de cruzamiento de 87 %, para IQWiG los resultados del segundo punto de corte de datos consisten en prácticamente un solo brazo de intervención. El IQWiG también resaltó el efecto del cruzamiento en el tiempo de duración del tratamiento, y señaló que, del primer al segundo punto de corte de datos, el periodo de seguimiento aumentó de 31 a 48 semanas para el grupo crizotinib, mientras que aumentó de 12.3 a 13 semanas para el grupo quimioterapia. Así, concluyó que los resultados de EA de este segundo corte de datos no son interpretables y no proporcionan nuevos hallazgos, en comparación con el primer punto de corte de datos.



Sobre la calidad de vida, el IQWiG describió que la empresa no presentó datos de calidad de vida para este segundo punto de corte de datos, aunque señaló que estos estarían sujetos a las mismas limitaciones, debido al cruzamiento.



De esta forma, el IQWiG concluye que los resultados del segundo punto de corte de datos del ECA PROFILE 1007 fueron notablemente más inciertos que los del primer punto de corte debido al cambio en el tratamiento y la diferencia en el periodo de observación. En consecuencia, los resultados del segundo punto de corte de datos no fueron informativos. Por lo tanto, el IQWiG no utilizó dichos resultados para evaluar el efecto adicional de crizotinib. Así, la conclusión inicial del IQWiG, de que no se ha probado el beneficio adicional de crizotinib, se mantuvo.

iii. Ensayos clínicos

Shaw et al., 2013. “Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer” (Shaw et al. 2013)

Esta publicación muestra los resultados del ECA PROFILE 1007 (NCT00932893), el cual es un estudio de fase III, multicéntrico, de etiqueta abierta y financiado por la empresa farmacéutica Pfizer. En el estudio, se analizaron pacientes adultos con CPCNP, avanzado o metastásico, ALK positivo, con estado funcional ECOG 0-2 y que progresaron a un régimen de quimioterapia basada en platino (incluyendo quimioterapia + radioterapia local o quimioterapia + adyuvancia con quimioterapia). Se permitió la inclusión de pacientes que recibieron el inhibidor de la proteína *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR) si cumplía las características previamente descritas. Los pacientes fueron aleatorizados 1:1 para recibir crizotinib (250 mg dos veces al día) o quimioterapia (docetaxel o pemetrexed). En la publicación se detalla que la empresa Pfizer, que financia el estudio, participó del diseño del estudio y de la colección y análisis de los datos. Los pacientes fueron estratificados de acuerdo al estado funcional ECOG, la presencia de metástasis cerebrales y la terapia previa con inhibidor de la proteína EGFR.



Los desenlaces evaluados y de interés para el presente dictamen fueron: SG, calidad de vida y EA. La calidad de vida se evaluó al inicio del estudio, cada tres semanas y al final del tratamiento, a través del cuestionario QLQ-C30. Las puntuaciones del cuestionario QLQ-C30 van de 0 a 100; siendo las puntuaciones más altas las que indican mejor calidad de vida. Los EA se evaluaron desde que el paciente brindó el consentimiento informado hasta 28 días después de la administración de la última dosis del tratamiento.



En esta publicación se presentan los resultados al 30 de marzo de 2012, fecha en que se alcanzó el número preespecificado de 217 eventos para el desenlace de SLP (definido como progresión de la enfermedad o muerte). Así, con los datos hasta este

momento, se realizó un análisis interino preespecificado para la SG. Los investigadores informaron que para el análisis final de la SG se estimó que se requerirían 241 eventos y que no preveían que esto ocurra hasta 21 meses después de la fecha de corte de datos. Sobre la calidad de vida, se evaluaron a todos los pacientes tratados que habían completado la evaluación inicial y al menos una evaluación posterior. Los desenlaces se analizaron en la población por intención a tratar.

Resultados

Se incluyeron 347 pacientes, los cuales fueron aleatorizados para recibir crizotinib (n=173) o quimioterapia (n=174). De los pacientes asignados a crizotinib, uno no recibió el tratamiento debido a un error en la aleatorización. De los pacientes asignados a recibir quimioterapia, tres no recibieron el tratamiento debido a muerte (antes de comenzar el tratamiento), violación al protocolo o porque recibió crizotinib fuera del estudio. De los 174 pacientes que fueron asignados a recibir quimioterapia, 112 (64 %) que progresaron a quimioterapia durante el estudio, recibieron posteriormente crizotinib.

En cuanto a las características basales, aunque se observó una mayor proporción de pacientes con mejor estado de desempeño ECOG en el grupo crizotinib, comparado con el grupo quimioterapia, esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0.56^8$). En ambos grupos (crizotinib y quimioterapia), la mayoría de pacientes tenían 65 años o menos (84 % vs. 87 %), nunca habían fumado (62 % vs. 64 %), el cáncer era de tipo adenocarcinoma (95 % vs. 94 %) y en fase metastásica (95 % vs. 91 %). En el grupo crizotinib, se observó un dato faltante en dos características: estado de desempeño ECOG y extensión de la enfermedad. En el momento del corte de los datos, la mediana de seguimiento fue de 12.2 meses en el grupo de crizotinib y de 12.1 meses en el grupo de quimioterapia.

Sobrevida global: Al momento del corte de datos, se produjeron 96 muertes por cualquier causa en la población por intención a tratar: 49 en el grupo crizotinib y 47 en el grupo quimioterapia. Lo que representaba el 40 % del total de eventos requeridos para el análisis final de la SG. La mediana de SG reportada fue de 20.3 meses (IC 95 %: 18.1 a no alcanzado) con crizotinib y 22.8 meses (IC 95 %: 18.6 a no alcanzado) con quimioterapia. No se observó diferencia estadísticamente significativa en la SG entre ambos grupos de tratamiento (HR 1.02, IC 95 %: 0.68 a 1.54, $p=0.54$).

Calidad de vida: Se informó una diferencia estadísticamente significativa, a favor del grupo crizotinib ($p<0.001$), en el cambio de los puntajes de QLQ-C30 (puntaje global) desde la medición basal hasta el punto de corte de los datos. Los investigadores señalaron que un cambio clínicamente significativo de 10 puntos a más (según criterio de los investigadores) se vio solamente en el cuarto ciclo de tratamiento (no se mostraron los datos), pero no en los ciclos 2, 12 y 14 (cada tres semanas se consideró

⁸ Valor de p calculado por el equipo técnico del IETSI mediante el comando en Stata: tabi 72 65 \ 84 95 \ 16 14, col chi2

un ciclo). Se debe precisar que no se especificó el número de sujetos evaluados en cada grupo para este desenlace.

Eventos adversos: Los EA se evaluaron en 343 pacientes (172 crizotinib y 171 quimioterapia) que correspondieron a la población por intención a tratar, sin incluir a los 4 (1 del grupo crizotinib y 3 del grupo quimioterapia) participantes que fueron asignados a alguno de los grupos de intervención, pero que no recibieron crizotinib o quimioterapia. La mediana de seguimiento para evaluar los EA fue de 31 semanas para el grupo crizotinib y 12 semanas para el grupo quimioterapia. En la publicación se reportan los EA cuya diferencia de proporciones entre los grupos fue de 5 % a más. Así, los EA (todos los grados) que ocurrieron en mayor medida en el grupo crizotinib fueron trastornos de la visión, diarrea, náuseas, vómitos, estreñimientos, elevación de enzimas hepáticas, edema, infecciones respiratorias de las vías altas, disgeusia y mareos. Los EA (todos los grados) que ocurrieron en mayor medida en el grupo quimioterapia fueron fatiga, alopecia, disnea y erupciones cutáneas.

Se reportaron EA serios para ambos grupos. En la publicación se reporta EA serios relacionados al tratamiento, 12 % en grupo crizotinib y 14 % en el grupo quimioterapia. Por otra parte, en la tabla S5 del material suplementario se reporta 37 % de EA serios para el grupo crizotinib y 23 % para el grupo quimioterapia, señalando que son resultados del estudio completo; y con diferencia estadísticamente significativa ($p=0.005^9$). La proporción de EA grado 3 o 4, reportada en el artículo publicado fue 33 % para el grupo crizotinib y 32 % para quimioterapia. En tanto que, en la tabla S5 del material suplementario se reporta 56 % para el grupo crizotinib y 46 % para el grupo quimioterapia, con diferencia estadísticamente significativa ($p=0.046^{10}$). En el material suplementario de la publicación se detallan los EA grado 3 o 4 cuya proporción fue más del 3 %. Así, para el grupo crizotinib, se reporta que el 16 % presentó elevación de enzimas hepáticas, 5 % presentó embolismo pulmonar, 4 % presentó disnea, 4 % presentó neumonía, 4 % presentó hipocalcemia, 4 % presentó elevación del intervalo QT, 13 % presentó neutropenia, 2 % presentó anemia, 1 % presentó leucopenia y 2 % presentó fatiga. Para el grupo quimioterapia se reporta que el 2 % presentó elevación de enzimas hepáticas, 2 % presentó embolismo pulmonar, 3 % presentó disnea, 2 % presentó neumonía, 19 % presentó neutropenia, 5 % presentó anemia, 5 % presentó leucopenia y 4 % presentó fatiga.

Es importante mencionar que en la gráfica que resume el flujo de los pacientes a lo largo del estudio hasta el corte de los datos, se describe un número de muertes diferente al descrito en el artículo publicado y las tablas del material suplementario. Así, para el grupo crizotinib, al corte de los datos, se describen 46 muertes; mientras que, en el documento se informan 25 muertes para este mismo grupo. Por su parte, para el grupo quimioterapia, se describen 16 muertes; mientras que en el artículo publicado se informan 7 muertes. Así también, en esta misma gráfica, para los mismos pacientes

⁹ Valor de p calculado por el equipo técnico del IETSI mediante el comando en Stata: tabi 64 40 \ 108 131, col chi2

¹⁰ Valor de p calculado por el equipo técnico del IETSI mediante el comando en Stata: tabi 97 78 \ 75 93, col chi2

(172 pacientes tratados con crizotinib y 171 pacientes tratados con quimioterapia) se describe un número menor de muertes y que no coinciden con ninguno de los números descritos previamente. Por lo cual, no está claro cuál es el número real de muertes.

Sobre la discontinuación del tratamiento, se informa que el 6 % de los pacientes que recibieron crizotinib y el 10 % de los que recibieron quimioterapia, discontinuó el tratamiento debido a EA. Cabe resaltar que en la gráfica de flujo de pacientes se informa que el 48 % (87/172) discontinuó el tratamiento con crizotinib debido a deterioro del estado global de salud (n=37), progresión (n=21), EA (n=13), muerte (n=12), retiro del consentimiento (n=2) y otras razones (n=2). El 83.6 % (143/171) discontinuó el tratamiento con quimioterapia debido a deterioro del estado global de salud (n=23), progresión (n=85), EA (n=16), muerte (n=4), retiro del consentimiento (n=3) y violación al protocolo u otras razones (n=12).

Resultados publicados en ClinicalTrials.gov: A enero del 2017 (fecha de última actualización de datos) y 4.5 años de seguimiento para la SG, se informa una mediana de SG de 21.7 meses (IC 95 %: 18.9 a 30.5) para el grupo de crizotinib y 21.9 meses (IC 95 %: 16.8 a 26.0) para el grupo de quimioterapia. Sobre los EA serios, se reporta que el 46.5 % (80/172) del grupo crizotinib y el 24.6 % (41/171) del grupo quimioterapia reportaron EA serios.

Análisis crítico

El ECA PROFILE 1007, se considera la evidencia principal para ayudar a responder a la pregunta PICO del presente dictamen. Debe tenerse en cuenta que incluye pacientes que están en fase localmente avanzada, aunque fueron en menor proporción (4 % para el grupo crizotinib y 9 % para el grupo quimioterapia) que los pacientes en fase metastásica (población objetivo del dictamen).

Sobre la validez interna del estudio, se observa que, debido a su diseño de etiqueta abierta, tanto los evaluadores como los pacientes conocían el tratamiento que estaban aplicando o recibiendo durante el estudio. Esto incrementa el riesgo de sesgo de realización y detección, sobre todo en desenlaces subjetivos como la calidad de vida; dado que: la percepción del paciente podría estar influenciada hacia un mejor o peor estado/resultado por conocer el tratamiento que recibe o se podría alterar los cuidados del paciente de forma diferenciada, entre otros aspectos. También es importante considerar que la empresa farmacéutica Pfizer, fabricante de crizotinib, financió el estudio y participó de la recolección y análisis de datos. Este aspecto puede ser relevante porque existe evidencia que demuestra que el patrocinio de estudios por parte de farmacéuticas puede aumentar la probabilidad de sesgos a favor del medicamento de interés (Lundh et al. 2018).

Así también, es importante mencionar que, si bien la mayoría de las características basales estuvieron balanceadas, se vio un mayor número de pacientes con mejor estado de desempeño ECOG en el grupo crizotinib. Es importante tomar en cuenta las

diferencias cualitativas observadas entre los grupos de intervención para la característica de estado funcional ECOG; a pesar de no haber diferencias estadísticas ($p=0.56$) porque el estado de desempeño ECOG es una característica que determina la respuesta al tratamiento en pacientes con CPCNP metastásico (Passaro et al. 2020). Por lo que tener pacientes con mejor o peor estado de desempeño ECOG en un grupo en comparación con otro, puede influir los resultados de desenlaces de eficacia y seguridad evaluados.



Respecto a los tratamientos previos, es importante tomar en cuenta que el estudio permitió la inclusión de pacientes que hayan recibido el inhibidor de la proteína EGFR. Este tratamiento tiene un blanco de acción distinto al de los inhibidores de ALK como crizotinib. Para conocer si este otro tratamiento recibido previamente podría estar influyendo en los resultados del estudio, es importante conocer cuántos pacientes que recibieron el inhibidor de la proteína EGFR fueron incluidos en el estudio y su distribución entre los grupos de tratamiento; sin embargo, no se informa la proporción de pacientes en cada grupo que recibieron el inhibidor de la proteína EGFR. Por otro lado, el estudio permitió la inclusión de pacientes que además del régimen de quimioterapia basada en platino, podría haber recibido complementariamente radioterapia local, u otro régimen de quimioterapia como adyuvancia. La terapia complementaria podría mejorar de alguna manera el estado del paciente; diferenciándolos de aquellos que no la recibieron. No obstante, es una característica que tampoco se informa dentro de las características basales de la población de estudio. Debido a estos aspectos, sumado a lo descrito sobre la diferencia en la característica del estado de desempeño ECOG, existe riesgo de sesgo de selección.




Asimismo, se observó incongruencia en el reporte de los resultados del número de muertes y EA grado 3 o 4, y los resultados de calidad de vida no especificaron el número de pacientes evaluados; lo cual representa sesgo en el reporte de resultados. Esto disminuye la confiabilidad de los resultados presentados puesto que no se tiene la información adecuada o completa sobre estos desenlaces que permita evaluar correctamente este medicamento.


Finalmente, una alta proporción de pacientes (61 %) del grupo quimioterapia, que progresaron durante el estudio, recibieron crizotinib. Este cruce de tratamientos provocó diferencias en el tiempo de seguimiento de los pacientes para evaluar los EA entre los grupos y afecta la continuidad del estudio para el análisis de SG. El tiempo de seguimiento para los EA fue de 31 semanas para el grupo crizotinib y de 12 semanas para el grupo quimioterapia; esta diferencia de tiempo podría hacer que se evidencie una mayor o menor proporción de ciertos EA entre los grupos. Hasta el corte de los datos, solo se tenía una evaluación interina para la SG y los EA. El cruce entre tratamientos afecta la continuidad del estudio porque los resultados de los pacientes aleatorizados al grupo quimioterapia se verán afectados por haber recibido otro tratamiento subsecuente.




V. DISCUSIÓN



El presente dictamen preliminar evalúa la mejor evidencia disponible hasta octubre del 2021 sobre la eficacia y seguridad de crizotinib, comparado con la quimioterapia basada en platino, para el tratamiento de pacientes adultos con CPCNP, metastásico, ALK positivo, con ECOG 0-2 y que progresa a quimioterapia. Los desenlaces de interés fueron: SG, calidad de vida y EA.



En el contexto de EsSalud, los pacientes disponen de la quimioterapia como tratamiento para el CPCNP metastásico, ALK positivo. En evaluaciones previas, el IETSI-EsSalud no aprobó el uso de dos inhibidores de ALK como primera línea de tratamiento para estos pacientes, porque estos medicamentos no demostraron ser más eficaces y seguros que la quimioterapia. En los dictámenes N° 019-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016 y N° 004-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2018 se evaluó el uso de crizotinib en pacientes con CPCNP, metastásico, ALK positivo tributarios y no tributarios a quimioterapia, respectivamente. En función de la evidencia evaluada se concluyó que crizotinib no mostró ser un tratamiento más eficaz, en términos de SG, que la quimioterapia basada en platino, y que aunque podría ser un tratamiento relativamente tolerable tuvo una mayor frecuencia de EA que la quimioterapia para pacientes tributarios a quimioterapia (IETSI-EsSalud 2016). Por otro lado, se concluyó que existe incertidumbre sobre el beneficio en la SG con crizotinib frente a la mejor terapia de soporte y que crizotinib tiene un efecto tóxico en la función medular, incluyendo casos con mayor severidad, al igual que la quimioterapia y mostró ser hepatotóxico (EA serios relacionados a hepatotoxicidad y dos muertes por daño hepático); lo que representaba un mayor riesgo para los pacientes no tributarios a quimioterapia por parámetros hematológicos (IETSI-EsSalud 2018a). Por lo cual, hasta la fecha de elaboración del presente dictamen, en EsSalud el tratamiento de primera línea para los pacientes con CPCNP, metastásico, ALK positivo es la quimioterapia.



Luego de la búsqueda de evidencia científica, se identificaron: una GPC desarrollada por la NCCN en el 2021 (NCCN 2021b); tres ETS desarrolladas por el SMC en el 2013 (SMC 2013), la NICE en el 2016 (NICE 2016) y el IQWiG en el 2016 (IQWiG 2016); y un ECA fase III denominado PROFILE 1007, publicado en el 2013 por Shaw et al. (Shaw et al. 2013).

La GPC de la NCCN (NCCN 2021b) no presenta recomendaciones para la población específica del presente dictamen; no obstante, ha sido incluida como parte de la evidencia evaluada porque es una guía de referencia para los especialistas en oncología de la institución. Esta GPC, al igual de otras GPC recientes (Hanna et al. 2021; Planchard et al. 2020), recomienda el uso de inhibidores de ALK desde la primera línea de tratamiento en pacientes con CPCNP, ALK positivo. Por lo tanto, las recomendaciones para las terapias subsecuentes están planteadas en función del inhibidor de ALK usado en la primera línea; y donde la quimioterapia no es una opción

de tratamiento dentro de las alternativas de primera línea (NCCN 2021b; Hanna et al. 2021; Planchard et al. 2020). De este modo, las recomendaciones brindadas no están dirigidas a los pacientes con CPCNP, metastásico, ALK positivo, que progresa a quimioterapia (población objetivo del presente dictamen). Cabe resaltar que, en EsSalud, los pacientes con CPCNP, metastásico y ALK positivo reciben quimioterapia como primera línea de tratamiento porque hasta la fecha del presente dictamen y luego de evaluar dos inhibidores de ALK de primera y segunda generación, como tratamientos de primera línea para estos pacientes, la evidencia no ha mostrado que sean más eficaces y seguros que la quimioterapia (IETSI-EsSalud 2016; 2019) o la mejor terapia de soporte (IETSI-EsSalud 2018a).

Sobre las ETS, dos (SMC y NICE) de las tres ETS evaluadas recomendaron el uso de crizotinib en pacientes con CPCNP avanzado o metastásico, ALK positivo, previamente tratado; condicionando su recomendación a un descuento en el precio del medicamento. La ETS del SMC (SMC 2013) basó su decisión en los resultados de SLP reportados en el ECA PROFILE 1007; los EA ocurridos en este ECA, en un EC de fase II y un EC fase I; y los resultados de un análisis económico. Sobre la SG, el SMC señaló que no observó diferencia en la SG en la evidencia evaluada. Luego de evaluar la costo-efectividad, el SMC notó que en el modelo existían algunas limitaciones. Por ejemplo: se planteó un horizonte temporal de 15 años, lo que para la SMC excedía la esperanza de vida de estos pacientes; también que habían utilizado datos de la mediana de la SG de un EC fase II no controlado para complementar los datos de supervivencia del análisis económico, indicando que no estaba claro si esto generaba sesgo. Así, la decisión de recomendar crizotinib se basó fundamentalmente en el descuento acordado del precio de crizotinib ofrecido a través de un esquema de acceso al paciente. Además, consideró que la mayor parte de la población escocesa (70 %) no es tributaria a quimioterapia de segunda línea. Finalmente, tomó en cuenta que crizotinib fue considerado un medicamento que cubre una necesidad médica no satisfecha por lo cual la EMA autorizó su uso bajo una aprobación de tipo condicional.

Por su parte, el NICE (NICE 2016) realizó una reconsideración de una evaluación previa. En la nueva evaluación, NICE tomó en cuenta resultados del análisis final de la SG del ECA PROFILE 1007 presentados por la empresa farmacéutica. Sin embargo, debido a las características del diseño del estudio y el alto porcentaje de pacientes (84 %) que cruzaron del grupo quimioterapia a recibir crizotinib, señaló que existía incertidumbre respecto al beneficio de crizotinib en la SG. Es importante mencionar que el NICE consideró a crizotinib un medicamento para el final de la vida porque indicó que cumplía con las tres características para ello. Dentro de estas características está que el medicamento aumente la supervivencia del paciente en al menos tres meses. El NICE consideró que se cumplía esta característica basándose en los resultados de la SLP. Llama la atención que se haya considerado los resultados de la SLP, puesto que hasta el momento no se tiene evidencia suficiente de que la SLP sea un desenlace subrogado



de la SG en pacientes con CPCNP, metastásico, ALK positivo (IETSI-EsSalud 2018b)¹¹. Finalmente, considerando que se dieron nuevas disposiciones para la evaluación de medicamentos por parte del NICE (NHS 2016) y que el CDF, quien solicitó la reconsideración de la evaluación, ya financiaba el costo de crizotinib para los pacientes con CPCNP, ALK positivo previamente tratado; el NICE recomienda crizotinib en función del nuevo análisis económico que ofrecía un descuento confidencial del precio.

De esta forma, a pesar de que las ETS de SMC y NICE recomienden el uso de crizotinib, se debe tener presente que NICE y SMC señalan que no hay diferencia (SMC) o existe incertidumbre (NICE) sobre el beneficio de crizotinib en la SG, y establecen acuerdos de costos entre la farmacéutica y cada una de las entidades; lo cual no puede ser extrapolable al contexto de EsSalud debido a las diferencias en los contextos económicos y sanitarios del país.

Por otro lado, la ETS de IQWiG (IQWiG 2016) concluye que con los datos presentados no se puede derivar una conclusión sobre el beneficio adicional de crizotinib frente a quimioterapia en pacientes con CPCNP, avanzado, ALK positivo, previamente tratado. Previamente, en el 2013, IQWiG evaluó crizotinib para esta misma población de pacientes y concluyó que no se ha probado el beneficio adicional de crizotinib (IQWiG 2013). Luego de la fecha de expiración de dicho pronunciamiento y evaluar los datos más maduros de SG y EA del ECA PROFILE 1007, IQWiG señaló que existía incertidumbre sobre el beneficio en la SG con crizotinib frente a quimioterapia por el alto porcentaje de pacientes (87 %) que cruzaron del grupo de quimioterapia a crizotinib. Los datos de la calidad de vida fueron los mismos que se presentaron en la evaluación previa, que tenían alto riesgo de sesgo por el diseño de etiqueta abierta del estudio. El no consideró para su evaluación los resultados de SLP; sino que evaluó la SG, la calidad de vida y los EA en pacientes con CPCNP, avanzado, ALK positivo, tratado previamente, los cuales son desenlaces y pacientes similares a los planteados en la pregunta PICO del presente dictamen. Así, concluye que la evidencia evaluada no fue informativa, por lo cual la conclusión anterior (no se ha probado beneficio adicional con crizotinib) no cambia.

Con respecto al estudio PROFILE 1007 (Shaw et al. 2013), este ECA de fase III, de etiqueta abierta, evaluó crizotinib frente a quimioterapia (docetaxel o pemetrexed) en pacientes con CPCNP, avanzado o metastásico, ALK positivo que progresa a quimioterapia basada en platino. Al corte de los datos (30 de marzo del 2012) los resultados de este estudio, no mostraron diferencia en la SG entre crizotinib y la quimioterapia (HR 1.02, IC 95 %: 0.68 a 1.54, p=0.54). Adicionalmente, en

¹¹ Adicionalmente, se realizó una búsqueda específica en PubMed empleando los siguientes términos: "non-small-cell lung carcinoma"[All Fields] AND "surrogate"[Title/Abstract] AND "overall survival"[Title/Abstract] AND ("systematic review"[Filter] OR "systematic review"[Title/Abstract] OR "Meta-Analysis"[Publication Type] OR "meta analys*"[Title/Abstract] OR "Cochrane Database Syst Rev"[Journal] OR "Metaanalysis"[Title/Abstract] OR "Metanalysis"[Title/Abstract])

ClinicalTrials.gov¹², con un seguimiento de 4.5 años, tampoco se observan diferencias en la SG entre los grupos evaluados (mediana de 21.7 meses [IC 95 %: 18.9 a 30.5]) para crizotinib y 21.9 meses [IC 95 %: 16.8 a 26.0]. De este modo, los resultados de este ECA no muestran que crizotinib sea mejor que la quimioterapia en la mejora de la SG, un desenlace relevante desde la perspectiva del paciente.

Respecto a la calidad de vida, se reportó una diferencia estadísticamente significativa en el cambio de los puntajes globales del QLQ-C30 ($p < 0.001$); sin embargo, el estudio presenta limitaciones que afectan estos resultados. El diseño de etiqueta abierta del estudio introduce sesgo, más aún en los desenlaces subjetivos como la calidad de vida. Dado que la evaluación de la calidad de vida se basa en la información o percepción del participante frente al tratamiento recibido, el hecho de que los pacientes y evaluadores conozcan el tratamiento asignado puede influir en los resultados de esta evaluación. Sumado a ello, no se precisa la magnitud de las diferencias encontradas y no se conocen si estas diferencias serían clínicamente relevantes. De esta forma, debido a estas limitaciones no se puede concluir que crizotinib brinde un beneficio adicional en la calidad de vida frente a la quimioterapia para los pacientes con CPCNP, avanzado o metastásico, ALK positivo, que progresa a quimioterapia basada en platino.

Sobre la seguridad de crizotinib, la frecuencia de EA serios en el grupo que recibió crizotinib (37 %) fue mayor al grupo que recibió quimioterapia (23 %) ($p = 0.005$ ¹³). Asimismo, con el uso de crizotinib ocurrieron un mayor número de muertes debido a EA (EA grado 5) (15 % vs. 4 %, $p = 0.001$ ¹⁴) y una mayor incidencia de EA grado 3 o 4 (56 % vs. 46 %, $p = 0.046$ ¹⁵) comparado con quimioterapia. En línea con lo reportado en la publicación, en ClinicalTrials.gov se registra, con un mayor tiempo de seguimiento, que casi la mitad de los que crizotinib desarrollaron EA serios; mientras que menos del 25 % de los que recibieron quimioterapia reportaron EA serios. De este modo, el perfil de seguridad para crizotinib muestra un potencial riesgo para la seguridad del paciente.

La principal limitación del estudio PROFILE 1007 es el cruce entre tratamientos. Una alta proporción de pacientes (64 %) pasaron de quimioterapia a recibir crizotinib, este aspecto atenta contra la validez interna del estudio y no permite determinar con certeza el efecto del tratamiento con crizotinib sobre los desenlaces evaluados. Por otro lado, se encuentra el potencial sesgo de selección puesto que hubo un mayor número de pacientes con mejor estado de desempeño ECOG en el grupo crizotinib, aunque esta diferencia no haya sido significativa, se debe tener en cuenta que es una característica relevante para la respuesta al tratamiento en pacientes con CPCNP, metastásico, ALK positivo (Passaro et al. 2020). Asimismo, se observaron discrepancias entre lo reportado en la publicación principal y el material suplementario. Las incongruencias en los

¹² <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00932893>, accedido el 23/10/2021.

¹³ Valor de p calculado por el equipo técnico del IETSI mediante el comando en Stata: tabi 64 40 \ 108 131, col chi2

¹⁴ Valor de p calculado por el equipo técnico del IETSI mediante el comando en Stata: tabi 25 7 \ 147 164, col chi2

¹⁵ Valor de p calculado por el equipo técnico del IETSI mediante el comando en Stata: tabi 97 78 \ 75 93, col chi2

resultados del número de muertes y EA grado 3 o 4 presentados entre la publicación principal y el material suplementario, disminuyen la confianza en los resultados de estudio. Así, considerando las limitaciones descritas previamente y el diseño de etiqueta abierta que introduce sesgo en la medida de los desenlaces, principalmente de la calidad de vida, muestran limitaciones que afectan la validez interna del ECA PROFILE 1007 e impiden determinar con certeza la validez de sus resultados.

Finalmente, es importante considerar que los pacientes con CPCNP, metastásico, ALK positivo, que progresa a quimioterapia (población objetivo del presente dictamen) presentan una enfermedad avanzada, incurable, cuya expectativa de vida es menor a 24 meses (según un grupo de expertos clínicos del NICE) (NICE 2016). Por lo cual es necesario que estos pacientes reciban un tratamiento que maximice su sobrevida y no empeore su calidad de vida. Los resultados de la evaluación de crizotinib, presenta importantes limitaciones que no permiten determinar con certeza la validez de los resultados obtenidos. Aun considerando los resultados del estudio PROFILE 1007, el uso de crizotinib no muestra un beneficio adicional en la SG frente a quimioterapia; pero aún se observa una mayor incidencia de EA serios, que ponen en riesgo la seguridad del paciente con CPCNP, avanzado o metastásico, ALK positivo que progresa a quimioterapia basada en platino.

Por todo lo expuesto, considerando que: i) el ECA PROFILE 1007, presenta importantes limitaciones que afectan la validez interna de estudio; por lo tanto, la eficacia y seguridad de crizotinib, frente a quimioterapia son inciertas, ii) aun tomando en cuenta los resultados de este ECA, el uso de crizotinib no muestra beneficio en la SG y los resultados en la calidad de vida tienen alto riesgo de sesgo por el diseño de etiqueta abierta del estudio, iii) casi la mitad de pacientes tratados con crizotinib desarrollaron EA serios, mientras que menos del 25 % de pacientes que recibieron quimioterapia desarrollaron EA serios, iv) las ETS de SMC y NICE, basados en el ECA PROFILE 1007, recomiendan crizotinib; pero, condicionado a un descuento en el precio del medicamento, v) la ETS de IQWiG, basada también en el ECA PROFILE 1007, concluye que no se ha demostrado el beneficio adicional de crizotinib, y vi) la población objetivo del dictamen presentan una enfermedad avanzada, incurable con una expectativa de vida corta, por lo que requiere un tratamiento que no agrave su enfermedad, así el uso de crizotinib con eficacia y seguridad inciertas, muestra un perfil de seguridad desfavorable. Por estos puntos descritos, se concluye que no existen argumentos técnicos que permitan sustentar un beneficio clínico de crizotinib, comparado con la quimioterapia, para el tratamiento de pacientes adultos con CPCNP, metastásico, ALK positivo, con ECOG 0-2 y que progresa a quimioterapia; más aún cuando los riesgos de aparición de EA serios podrían superar sus beneficios.

VI. CONCLUSIONES

- El objetivo del presente dictamen fue evaluar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de crizotinib comparado con la quimioterapia basada en platino para el tratamiento de pacientes adultos con CPCNP, metastásico, ALK positivo, con ECOG 0-2 y que progresa a quimioterapia.
- Luego de la búsqueda de la literatura se identificó una GPC desarrollada por la NCCN; tres ETS desarrolladas por SMC, NICE e IQWiG; un ECA de fase I/II denominado PROFILE 1007 publicado por Shaw et al. La guía de la NCCN no presenta recomendaciones para la población específica del presente dictamen; no obstante, ha sido incluida por ser considerada una guía de referencia para los médicos especialistas en oncología de EsSalud.
- Las ETS de NICE y SMC evaluaron el uso de crizotinib en pacientes con CPCNP, metastásico, ALK positivo, tratados previamente, basados en los resultados del ECA PROFILE 1007. Ambas ETS recomendaron el uso de crizotinib; pero, condicionando su uso a un descuento confidencial en el precio del medicamento.
- En una evaluación previa, IQWiG concluyó que no se ha probado el beneficio adicional de crizotinib en pacientes con CPCNP, metastásico, ALK positivo, tratados previamente. En una siguiente evaluación, basándose en los resultados con los resultados maduros del estudio PROFILE 1007, concluyó que estos no fueron informativos y que su decisión inicial no cambiaba.
- El ECA PROFILE 1007 de fase III y etiqueta abierta, evaluó crizotinib frente a quimioterapia en pacientes adultos con CPCNP, avanzado o metastásico, ALK positivo, que progresaron a un régimen de quimioterapia basada en platino. Sus resultados no mostraron diferencia en la SG entre los grupos de intervención y una mayor incidencia de EA serios con crizotinib. Además, las limitaciones del estudio afectan la validez interna del estudio y no permite determinar con certeza el efecto del tratamiento con crizotinib sobre los desenlaces evaluados.
- Por lo expuesto, el IETSI no aprueba el uso de crizotinib para el tratamiento de pacientes adultos con CPCNP, metastásico, ALK positivo, con ECOG 0-2 y que progresa a quimioterapia.



VII. RECOMENDACIONES

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



VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Álvarez, Felipe Villar, Ignacio Muguruza Trueba, José Belda Sanchis, Laureano Molins López-Rodó, Pedro Miguel Rodríguez Suárez, Julio Sánchez de Cos Escuin, Esther Barreiro, et al. 2016. «Recommendations of the Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery on the Diagnosis and Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer». *Archivos De Bronconeumología* 52 Suppl 1 (mayo): 2-62. [https://doi.org/10.1016/S0300-2896\(16\)30198-3](https://doi.org/10.1016/S0300-2896(16)30198-3).

American Society Cancer. 2021. «Lung Cancer Statistics | How Common Is Lung Cancer?» 2021. <https://www.cancer.org/cancer/lung-cancer/about/key-statistics.html>.

CADTH. 2018a. «CADTH Rapid Response Report: Summary with critical appraisal. Anaplastic Lymphoma Kinase inhibitors for Genetically Rearranged NonSmall Cell Lung Cancer: A Review of Cost-Effectiveness and Guidelines». <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/2018/RC1046%20-%20ALK%20cost%20effectiveness%20and%20guidelines%20Final.pdf>.

CADTH. 2018b. «CADTH Rapid Response Report: Summary with critical appraisal. Anaplastic Lymphoma Kinase Inhibitors for Genetically Rearranged NonSmall Cell Lung Cancer: A Review of the Clinical Effectiveness.» <https://cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/2018/RC1036%20-%20ALK%20Inhibitors%20for%20Non-Small%20Cell%20Lung%20Cancer%20Final.pdf>.

CADTH. 2019. «Anaplastic Lymphoma Kinase Inhibitors for Advanced Non-Small Cell Lung Carcinoma». <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/he0017-alk-inhibitors-nsclc-report.pdf>.

CENETEC. 2019. «Diagnóstico y tratamiento de cáncer pulmonar de células no pequeñas. Guía de Evidencias y Recomendaciones: Guía de Práctica Clínica. México»,. <http://www.cenetec-difusion.com/CMGPC/GPC-IMSS-030-19/ER.pdf>.

EMA. 2012. «Xalkori (crizotinib). Summary of opinion (initial authorisation). 19 July 2012 EMA/CHMP/453868/2012. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)». https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-xalkori_en.pdf.

EMA. 2021a. «Xalkori (Crizotinib)». Text. European Medicines Agency. 2021. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xalkori>.

EMA. 2021b. «Xalkori. Procedural steps taken and scientific information after the authorisation». https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/xalkori-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf.

EsSalud. 2021. «Petitorio Farmacologico de EsSalud». 2021. http://www.essalud.gob.pe/ietsi/eval_prod_farm_otros_normatv.html.

Fan, Junsheng, Tszhei Fong, Zengfei Xia, Jian Zhang, y Peng Luo. 2018. «The efficacy and safety of ALK inhibitors in the treatment of ALK-positive non-small cell lung cancer: A network meta-analysis». *Cancer Medicine* 7 (10): 4993-5005. <https://doi.org/10.1002/cam4.1768>.



FDA. 2011a. «Approval letter. Application number 202570Rrig1s000. XALKORI® Capsules, 200 mg and 250 mg. Generic Name: crizotinib.»
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2011/202570Orig1s000Approv.pdf.

FDA. 2011b. «Summary review. Xalkori. NDA 202570.»
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2011/202570Orig1s000SumR.pdf.

FDA. 2021. «Xalkoril® (crizotinib) capsules, for oral use. Initial U.S. Approval: 2011. Revised: 1/2021.»
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/202570s030lbl.pdf.

GLOBOCAN. 2021. «Global Cancer Observatory. Cancer Today». 2021.
<http://gco.iarc.fr/today/home>.

Hanna, Nasser H., Andrew G. Robinson, Sarah Temin, Sherman Baker, Julie R. Brahmer, Peter M. Ellis, Laurie E. Gaspar, et al. 2021. «Therapy for Stage IV Non–Small-Cell Lung Cancer With Driver Alterations: ASCO and OH (CCO) Joint Guideline Update». *Journal of Clinical Oncology* 39 (9): 1040-91. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.03570>.

IETSI-EsSalud. 2016. «Seguridad y eficacia de crizotinib en el tratamiento de pacientes con diagnóstico de cáncer pulmonar de células no pequeñas metastásico positivo al gen de fusión ALK. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 019 - SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016. Lima, Perú.»
http://www.essential.gov.pe/ietsi/pdfs/directivas/Dictamen_019_crizotinib_cancer_pulmonar.pdf.

IETSI-EsSalud. 2018a. «Eficacia y seguridad de crizotinib para el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas, ALK positivo en pacientes no tributarios de quimioterapia y sin tratamiento sistémico previo. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 004-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2018.»
http://www.essential.gov.pe/ietsi/pdfs/directivas/DICT_004_SDEPFYOTS_DETS_IETSI_2018.pdf.

IETSI-EsSalud. 2018b. «Validez de la sobrevida libre de progresión como desenlace subrogado de la sobrevida global o calidad de vida, en pacientes con cáncer metastásico de pulmón de células no pequeñas ALK positivo. Dictamen Metodológico de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 007-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2018. Lima-Perú.»
http://www.essential.gov.pe/ietsi/pdfs/directivas/DICT_MET_007_SDEPFYOTS_2018.pdf.

IETSI-EsSalud. 2019. «Eficacia y seguridad del uso de alectinib en el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer metastásico de pulmón de células no pequeñas ALKpositivo. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 009-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2019. Lima, Perú.»
http://www.essential.gov.pe/ietsi/pdfs/directivas/DICT_009_SDEPFYOTS_DETS_IETSI_2019.pdf.

INEN. 2019. «Documento Técnico: Tratamiento Oncológico Médico del Cáncer de Pulmón de células no pequeñas. Lima-Perú. N° 341-2019-J/INEN.»

IQWiG. 2013. «[A12-15] Crizotinib - Benefit assessment according to § 35a Social Code Book V (dossier assessment)». <https://www.iqwig.de/en/projects/a12-15.html>.



IQWiG. 2016. «[A16-41] Crizotinib (NSCLC) - Benefit assessment according to §35a Social Code Book V (expiry of the decision)». <https://www.iqwig.de/en/projects/a16-41.html>.

Jackman, David M., Yichen Zhang, Carole Dalby, Tom Nguyen, Julia Nagle, Christine A. Lydon, Michael S. Rabin, Kristen K. McNiff, Belen Fraile, y Joseph O. Jacobson. 2017. «Cost and Survival Analysis Before and After Implementation of Dana-Farber Clinical Pathways for Patients With Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer». *Journal of Oncology Practice* 13 (4): e346-52. <https://doi.org/10.1200/JOP.2017.021741>.

Kazandjian, Dickran, Gideon M. Blumenthal, Huan-Yu Chen, Kun He, Mona Patel, Robert Justice, Patricia Keegan, y Richard Pazdur. 2014. «FDA Approval Summary: Crizotinib for the Treatment of Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer with Anaplastic Lymphoma Kinase Rearrangements». *The Oncologist* 19 (10): e5-11. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2014-0241>.

Lilenbaun R. C. 2021. «Overview of the initial treatment of advanced non-small cell lung cancer. UpToDate. Fecha de Acceso: 18/10/2021». 2021. https://bibvirtual.upch.edu.pe:2050/contents/overview-of-the-initial-treatment-of-advanced-non-small-cell-lung-cancer?search=cancer%20de%20pulmon%20&source=search_result&selectedTitle=5~150&usage_type=default&display_rank=4#H515095393.

LiverTox. 2017. «Crizotinib». En *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury*. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548638/>.

Lundh, Andreas, Joel Lexchin, Barbara Mintzes, Jeppe B. Schroll, y Lisa Bero. 2018. «Industry Sponsorship and Research Outcome: Systematic Review with Meta-Analysis». *Intensive Care Medicine* 44 (10): 1603-12. <https://doi.org/10.1007/s00134-018-5293-7>.

Ministerio de Salud de Chile. 2018. «Guía de práctica clínica: Problema de Salud AUGÉ N°81. Cáncer de pulmón en personas de 15 años a más.» #CuidémonosEntreTodos. 2018. <https://diprece.minsal.cl/garantias-explicitas-en-salud-auge-o-ges/cancer-de-pulmon/recomendaciones/>.

MINSA. 2018. «Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales Para el Sector Salud N° 1361-2018/MINSA». Lima, Perú.

NCCN. 2021a. «Disclosure Policy». NCCN. 2021. <https://www.nccn.org/education-research/nccn-oncology-research-program/disclosure-policy>.

NCCN. 2021b. «Non-Small Cell Lung Cancer. Version 6.2021 - September 30, 2021.» https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf.

NHS. 2016. «Appraisal and Funding of Cancer Drugs from July 2016 (including the new Cancer Drugs Fund). A new deal for patients, taxpayers and industry». <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2013/04/cdf-sop.pdf>.

NHS. 2021. «Cancer Drug Fund». 2021. <https://www.england.nhs.uk/cancer/cdf/>.

NICE. 2016. «Crizotinib for previously treated anaplastic lymphoma kinase-positive advanced non-small-cell lung cancer. TA422.» <https://www.nice.org.uk/guidance/ta422/resources/crizotinib-for-previously-treated->



anaplastic-lymphoma-kinasepositive-advanced-nonsmallcell-lung-cancer-pdf-
82604660332741.

Passaro, Antonio, Ilaria Attili, Stefania Morganti, Ester Del Signore, Letizia Gianoncelli, Gianluca Spitaleri, Valeria Stati, Chiara Catania, Giuseppe Curigliano, y Filippo de Marinis. 2020. «Clinical Features Affecting Survival in Metastatic NSCLC Treated with Immunotherapy: A Critical Review of Published Data». *Cancer Treatment Reviews* 89 (septiembre): 102085. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2020.102085>.

Planchard, Popat, Kerr, Novello, Smit, Faivre-Finn, Mok, et al. 2020. «Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up». <https://www.esmo.org/guidelines/lung-and-chest-tumours/clinical-practice-living-guidelines-metastatic-non-small-cell-lung-cancer>.

Shaw, Alice T., Dong-Wan Kim, Kazuhiko Nakagawa, Takashi Seto, Lucio Crinó, Myung-Ju Ahn, Tommaso De Pas, et al. 2013. «Crizotinib versus Chemotherapy in Advanced ALK-Positive Lung Cancer». *The New England Journal of Medicine* 368 (25): 2385-94. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1214886>.

SIGN. 2014. «Management of lung cancer. SIGN 137.» <https://www.sign.ac.uk/media/1075/sign137.pdf>.

SMC. 2013. «Crizotinib, 200 mg and 250 mg, hard capsule (Xalkori®) SMC N.º.(865/13).» https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1505/crizotinib_xalkori_resubmission_final_september_2013_website.pdf.

Soda, Manabu, Young Lim Choi, Munehiro Enomoto, Shuji Takada, Yoshihiro Yamashita, Shunpei Ishikawa, Shin-ichiro Fujiwara, et al. 2007. «Identification of the Transforming EML4-ALK Fusion Gene in Non-Small-Cell Lung Cancer». *Nature* 448 (7153): 561-66. <https://doi.org/10.1038/nature05945>.

Takeuchi, Kengo, Young Lim Choi, Manabu Soda, Kentaro Inamura, Yuki Togashi, Satoko Hatano, Munehiro Enomoto, et al. 2008. «Multiplex Reverse Transcription-PCR Screening for EML4-ALK Fusion Transcripts». *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research* 14 (20): 6618-24. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-08-1018>.



IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO

ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

Tabla 1. Búsqueda en PubMed

Base de datos	PubMed Fecha de búsqueda: 1 de octubre de 2021	Resultado
Estrategia	#1 (Carcinoma, Non-Small-Cell Lung[Mesh] OR Non-Small[tiab] OR Nonsmall[tiab] OR NSCLC[tiab]) AND (Neoplasm Metastasis[Mesh] OR Metastas*[tiab] OR Advanced[tiab]) AND ALK-Positive[tiab] AND (Crizotinib[Mesh] OR Xalkori[tiab] OR Crizotinib[tiab]) AND (Systematic Review[sb] OR Systematic Review[tiab] OR Meta-Analysis[pt] OR Meta-Analys*[tiab] OR "Cochrane Database Syst Rev"[ta] OR Metaanalysis[tiab] OR Metanalysis[tiab] OR (MEDLINE[tiab] AND Cochrane[tiab]) OR Guideline[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Guideline*[ti] OR Guide Line*[tiab] OR Consensus[tiab] OR Recommendation*[ti] OR Randomized Controlled Trial[pt] OR Random*[ti] OR Controlled Trial*[tiab] OR Control Trial*[tiab] OR Technology Assessment, Biomedical[Mesh] OR Technology Assessment[tiab] OR Technology Appraisal[tiab] OR HTA[tiab] OR Overview[ti] OR (Review[ti] AND Literature[ti]))	53

Tabla 2. Búsqueda en Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Library Fecha de búsqueda: 1 de octubre de 2021	Resultado
Estrategia	#1 MeSH descriptor: [Carcinoma, Non-Small-Cell Lung] explode all trees	4573
	#2 Non-Small:ti,ab,kw	14107
	#3 Nonsmall:ti,ab,kw	9442
	#4 NSCLC:ti,ab,kw	9905
	#5 #1 OR #2 OR #3 OR #4	14800
	#6 MeSH descriptor: [Neoplasm Metastasis] explode all trees	5324
	#7 Metastas*:ti,ab,kw	26429
	#8 Advanced:ti,ab,kw	58805
	#9 #6 OR #7 OR #8	78519
	#10 ALK-Positive:ti,ab,kw	225
	#11 MeSH descriptor: [Crizotinib] explode all trees	79
	#12 Xalkori:ti,ab,kw	8
	#13 Crizotinib:ti,ab,kw	367
	#14 #11 OR #12 OR #13	367
	#15 #5 AND #9 AND #10 AND #14	117

Tabla 3. Búsqueda en LILACS

Base de datos	LILACS Fecha de búsqueda: 1 de octubre de 2021	Resultado
Estrategia	#1 MH Crizotinib OR Xalkori OR Crizotinib [Words]	4