



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  
Nº 019-SDEPFyOTS-DETS IETSI-2016  
SEGURIDAD Y EFICACIA DE CRIZOTINIB EN EL TRATAMIENTO DE  
PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE CÁNCER PULMONAR DE CÉLULAS  
NO PEQUEÑAS METASTÁSICO POSITIVO AL GEN DE FUSIÓN ALK

SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y OTRAS  
TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPFyOTS  
DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS  
INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN-  
IETSI  
SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD

Marzo, 2016



## EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga - Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias-IETSI
2. Maribel Marilú Castro Reyes - Sub Gerente, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías.
3. Yuani Miriam Román Morillo – Directora de la Gerencia de la Dirección de Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias
4. Patricia Pimentel Álvarez – Medica Oncóloga – Asesora Clínica del Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias-IETSI
5. Antonio Marty Quispe Gutiérrez– Equipo Técnico Evaluador de Tecnologías Sanitarias-IETSI-ESSALUD.
6. Paula Alejandra Burela Prado – Equipo Técnico Evaluador de Tecnologías Sanitarias – IETSI-ESSALUD.
7. Manuel Leiva Gálvez – Médico Oncólogo, Hospital Alberto Sabogal Sologuren - ESSALUD



## CONFLICTO DE INTERÉS.

Los que suscriben manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al medicamento evaluado.

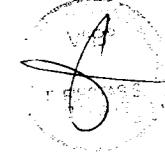
## FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud-EsSalud

## CITACIÓN

IETSI-EsSalud. 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. 2016

## ABREVIATURAS

<b>ALK</b>	Quinasa del linfoma anaplásico
<b>AUC</b>	Area under the curve
<b>AVAC</b>	Años de vida ajustado a la calidad
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>CPCNP</b>	Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas
 <b>ECOG</b>	Eastern cooperative oncology group
<b>ETS</b>	Evaluación de Tecnología
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration
<b>GPC</b>	Guías de Práctica Clínica
 <b>GLIDES</b>	Guidelines Into Decision Support
<b>GRADE</b>	Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation
<b>HR</b>	Hazard ratio
 <b>IC</b>	Intervalo de confianza
<b>IETSI</b>	Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación
<b>MA</b>	Meta-Análisis
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NGC</b>	The National Guideline of Clearinghouse
<b>PF</b>	Performance status
<b>RS</b>	Revisión Sistemática
<b>SC</b>	Subcutáneo
<b>SLP</b>	Sobrevida libre de progresión
<b>TRO</b>	Tasa de respuesta objetivo

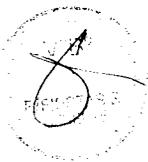
## CONTENIDO

I.	RESUMEN EJECUTIVO.....	5
II.	INTRODUCCIÓN.....	7
	A. ANTECEDENTES.....	7
	B. GENERALIDADES.....	8
	C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: CRIZOTINIB.....	10
III.	METODOLOGÍA.....	12
	A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	12
	B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA.....	12
	C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD.....	13
	D. EXTRACCIÓN DE DATOS Y SÍNTESIS DE EVIDENCIA.....	13
IV.	RESULTADOS.....	14
	A. GUÍAS CLÍNICAS.....	17
	B. REVISIONES SISTEMÁTICAS Y META-ANÁLISIS.....	18
	C. EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS.....	18
	D. ENSAYOS CLÍNICOS.....	22
V.	DISCUSIÓN.....	25
VI.	CONCLUSIONES.....	30
VII.	RECOMENDACIÓN.....	31
VIII.	BIBLIOGRAFÍA.....	32

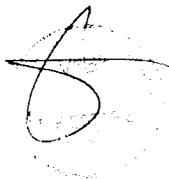


## I. RESUMEN EJECUTIVO

- El objetivo del presente dictamen fue evaluar la eficacia y seguridad de crizotinib como primera línea de tratamiento en pacientes con diagnóstico de cáncer pulmonar de células no pequeñas metastásico positivo al gen de fusión ALK.
- En la actualidad, el manejo por quimioterapia de los pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas metastásico positivos al gen de fusión ALK se realiza haciendo uso de la quimioterapia combinada a base platino, la cual se encuentra disponible en el Petitorio Farmacológico de EsSalud. Sin embargo, la alta mortalidad de estos pacientes y la corta sobrevida de los mismos, aún bajo quimioterapia combinada a base de platino, ha hecho que la industria farmacéutica empiece la búsqueda de alternativas de tratamiento más efectivas y seguras. Precisamente, como un primer producto de esta búsqueda es que Pfizer ha desarrollado crizotinib, el primer inhibidor de ALK disponible en el mercado, aprobado por la FDA para el manejo de estos pacientes.
- Respondiendo al objetivo de este dictamen el IETSI realizó una amplia búsqueda de evidencias en las principales bases de datos de literatura científica encontrando que a la fecha no se disponen de evidencias suficientes para recomendar crizotinib como un tratamiento de primera línea en el manejo de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico positivo al gen de fusión ALK. La evidencia disponible, que se restringe a un ensayo clínico de fase III aún en desarrollo del cual sólo se disponen de resultados preliminares no concluyentes, sugiere que comparado con la quimioterapia combinada a base de platino el uso de crizotinib puede tener una eficacia mayor en términos de sobrevida libre de enfermedad y tasa de respuesta objetiva, sin embargo, no representa un tratamiento más eficaz en términos de sobrevida global. Con respecto a la seguridad de crizotinib la evidencia sugiere que es un tratamiento relativamente tolerable aunque se ha asociado con un gran número de eventos adversos, la mayoría con mayor frecuencia que la reportada en el caso de la quimioterapia combinada a base de platino, si bien la mayoría de los casos son leves o moderados estos pueden llegar a ser severos y en algunos casos fatales.
- Por lo descrito, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI no autoriza crizotinib como un tratamiento de primera línea en el manejo de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico positivo al gen de fusión ALK por cuanto no se disponen de evidencias suficientes para determinar qué manera confiable que sus beneficios superen a sus riesgos comparados con quimioterapia combinada a base de platino.



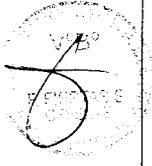
- Otras alternativas de tratamiento de primera línea pueden ser de beneficio para pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásicos positivos al gen de fusión ALK. Entre estas tenemos a las mencionadas en la guía NICE 2011, que aún se encuentra vigente a la fecha, donde se incluye como tratamiento de elección de primera para pacientes con CPCNP, la combinación de un agente quimioterápico de tercera generación (docetaxel, gemcitabina, paclitaxel o vinorelbina) con un platino (cisplatino o carboplatino), combinaciones que se encuentran disponibles en el petitorio farmacológico de EsSalud y han sido estudiados ampliamente ofreciendo un costo beneficio aceptable.
- Adicionalmente considerando que existen ensayos clínicos en desarrollo y una creciente oferta de inhibidores de ALK de segunda generación se recomienda actualizar la presente evaluación cuando nueva evidencia de buena calidad se encuentre disponible para su evaluación.



## II. INTRODUCCIÓN

### A. ANTECEDENTES

El Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) ha recibido la solicitud de evaluar el uso de crizotinib en el tratamiento de pacientes con diagnóstico de cáncer pulmonar de células no pequeñas metastásico positivo al gen de fusión ALK dentro del sistema de EsSalud, indicación actualmente no contemplada en el petitorio de medicamentos. Esta acción sigue lo estipulado en la Directiva 002-IETSI-ESSALUD-2015.(1) y el objetivo final es determinar el estado del arte sobre la eficacia y seguridad de crizotinib en el escenario específico descrito a continuación. La pregunta PICO originalmente propuesta por parte del Servicio de Oncología del Hospital Base "Carlos A. Seguín Escobedo" fue la siguiente:



P	<b>Población:</b> Pacientes mayores de 18 años con cáncer pulmonar de células no pequeñas metastásico, con el gen de fusión ALK positivo, performance status ECOG 0-2, sin tratamiento previo
I	<b>Intervención:</b> Crizotinib 250 mg VO dos veces al día como primera línea de tratamiento
C	<b>Comparador:</b> Quimioterapia estándar basada en platino
O	<b>Desenlaces clínicos primarios:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Sobrevida global</li><li>• Sobrevida libre de progresión</li><li>• Tasa de respuesta objetiva</li><li>• Calidad de vida</li><li>• Eventos adversos</li></ul>

Esta pregunta PICO inicial fue revisada por el equipo evaluador de tecnologías sanitarias del IETSI. Adicionalmente, se realizó una reunión técnica con los médicos especialistas en oncología Dra. Patricia Pimentel Álvarez y Dr. Manuel Leiva Gálvez. Como producto de esta reunión de trabajo, la pregunta PICO fue mejorada, refinada y ciertas consideraciones específicas en su formulación fueron destacadas. La pregunta PICO finalmente consensuada fue la siguiente:

P	<b>Población:</b> Pacientes adultos con cáncer pulmonar de células no pequeñas metastásico, con el gen de fusión ALK positivo, sin tratamiento sistémico previo*
I	<b>Intervención:</b> Crizotinib como primera línea de tratamiento**

<b>C</b>	<b>Comparador:</b> Quimioterapia estándar basada en platino
<b>O</b>	<b>Desenlaces clínicos primarios:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sobrevida global</li> <li>• Sobrevida libre de progresión</li> <li>• Tasa de respuesta objetiva</li> <li>• Calidad de vida</li> <li>• Eventos adversos</li> </ul>

Notas técnicas:

\* Se decidió ampliar la búsqueda a todos los casos de pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas metastásico, con el gen de fusión ALK positivo y no circunscribirlo a los pacientes con performance status ECOG 0-2 dado que en general todos los pacientes pueden beneficiarse del tratamiento con crizotinib, independientemente de su performance status ECOG.

\*\* En el caso de la intervención se decidió si decidió analizarla como Crizotinib como primera línea de tratamiento, sin especificar la dosis a administrar con el objeto de ampliar la búsqueda a la mejor evidencia disponible con crizotinib sin restricción de dosis o vía de administración.



## B. GENERALIDADES

El cáncer de pulmón es una de las principales causas de muerte por cáncer a nivel mundial. En los EE.UU. de los 214 200 casos nuevos de cáncer de pulmón diagnosticados el año 2015 un total de 158 040 (74%) fallecieron, por lo que más personas murieron por cáncer de pulmón que por cáncer de colon, mama y próstata juntos en ese mismo año (2). Del total de cánceres de pulmón el 85% es causado por el cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP), estimándose para estos casos una tasa de sobrevida a 5 años del 1-16% (3). Ahora con referencia al subtipo de CPCNP de interés de este dictamen, sólo el ~2-7% de los CPCNP presentan la mutación del receptor CD246 (cluster of differentiation 246), mejor conocido como la quinasa del linfoma anaplásico (ALK, por sus siglas en inglés), aunque esta proporción varía considerablemente dependiendo de la prueba y criterios utilizados para tamizar qué pacientes son efectivamente ALK positivos (4, 5).

La mutación de los genes que codifican la ALK fue originalmente reportada en 1994 como producto de una translocación cromosómica t (2;5) del linfoma anaplásico de células grandes, un linfoma humano raro (6). Los genes de la ALK, localizados en el cromosoma 2p, codifican un receptor tirosina quinasa de 1620 amino ácidos perteneciente a la superfamilia de receptores de insulina. De ahí que se encuentra estrechamente relacionada con la tirosina quinasa de los leucocitos, el oncogén c-ros 1 (ROS1), el receptor del factor de crecimiento similar a la insulina-1, y el receptor de la insulina. Ahora en la mayoría de los casos, la mutación del gen ALK se produce de

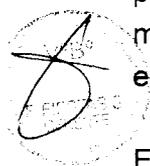
forma aberrante debido a la reorganización cromosómica, ya sea por una inversión intracromosómica o por una translocación intercromosomal. Cuando esta mutación se manifiesta se sucede una incontrollable proliferación y sobrevida de células cancerígenas, lo cual a la fecha ha sido descrita en una variedad de tumores tales como el subconjunto de CPCNP (7, 8), los tumores miofibroblásticos inflamatorias (9), los carcinomas de células renales (10) y tumores sólidos como los cánceres colorectal (11) y de mama (12). Además de reordenamientos, se ha reportado de la activación de mutaciones puntuales en el dominio tirosina quinasa ALK en el caso del neuroblastoma pediátrico (13) y el cáncer de tiroides anaplásico (14). Los tejidos de estos cánceres cuando que presentan reordenamientos del gen que codifica la ALK adquieren las características de un "tumor oncogén adicto", como fue demostrado las respuesta dramática y duradera observada a crizotinib, el primer inhibidor de la tirosina quinasa ALK (15).



Histológicamente, los CPCNP ALK positivo son típicamente adenocarcinomas, que están asociados con rasgos morfológicos característicos, tales como un patrón de células en anillo de sello sólido o patrón cribiforme mucinoso (16, 17), y comúnmente expresan tanto factor de transcripción tiroideo-1 y p63 (17). Clínicamente, los CPCNP ALK-positivo suelen reportarse en adultos relativamente más jóvenes, con una mediana de edad de ~50 años (29-31), en contraste con la edad media de ~70 años en todos los pacientes con CPCNP. Ahora epidemiológicamente los CPCNP ALK positivos han sido asociados al antecedente de consumo de tabaco como un factor de riesgo de severidad toda vez los pacientes fumadores tienen más probabilidades de manifestar la presentación leve de esta enfermedad que aquellos que nunca han fumado (18, 19). Por el contrario el reordenamiento ALK rara vez ha sido detectado en pacientes con carcinoma de células escamosas, siendo además casi siempre mutuamente excluyentes con la positividad al receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) o mutaciones KRAS (20).



El pronóstico y la evolución natural de los CPCNP ALK positivos en estudios retrospectivos da cuenta que en estadios tempranos el efecto pronóstico de la mutación ALK es poco claro. De hecho mientras que algunos estudios dan cuenta de que los pacientes con CPCNP ALK positivo en estadios tempranos tienen una mayor sobrevida que los pacientes con CPCNP ALK-negativo (21), otros estudios dan cuenta de lo contrario (22). Ahora, en el caso de los estadios avanzados del CPCNP la evidencia es un poco más consistente al respecto toda vez que los casos ALK-positivos tienen una sobrevida menor que los pacientes triple negativo (EGFR-, KRAS- y ALK salvaje) ya que tienen una mayor propensión a manifestar enfermedad pericárdica y pleural (23). Dicho esto, cabe precisar que existe evidencia no concluyente de que los CPCNP ALK positivo también podrían tener una mayor propensión a manifestar metástasis cerebrales en comparación con otros genotipos (24).



Desde el punto de vista terapéutico por años la primera línea de tratamiento en el manejo de los pacientes con CPCNP ALK positivo ha sido la quimioterapia citotóxica doble a base de platino, cuyo efecto es significativamente superior al mejor cuidado de soporte sólo (25) y no parecía variar según el genotipo del CPCNP (26). Al respecto, los pacientes que reciben este esquema de tratamiento se estima tienen una sobrevida media de 8-10 meses lo cual representaba cierta mejora con respecto son la sobrevida media de 5 meses ofrecida tratamientos previos a base de ciclofosfamida, doxorubicina y etopósido, pero nada todavía muy prometedor (27). De acuerdo con la Administración de Drogas y Comidas de los EE.UU. (FDA) en los casos de CPCNP en estadios avanzados, las alternativas de segunda línea de tratamiento aprobadas incluyen docetaxel, pemetrexed (sólo para CPCNP no escamosos) y erlotinib. Sin embargo, las tasas de respuesta de los pacientes a estas alternativas de tratamiento también son bajas, con tasas de respuesta de menos de 10%, con efectos muy modestos sobre la sobrevida global de los pacientes (28). Dicho esto cabe precisar que en el caso de los CPCNP ALK positivos las tasas de respuesta con el antifolato pemetrexed sí tiene un efecto clínicamente significativo en la tasa de respuesta objetiva (TRO) contribuyendo a incrementarla hasta un 29% (26). En la misma línea, si bien algunos estudios retrospectivos han sugerido que los pacientes CPCNO ALK-positivo tratados con pemetrexed alcanzan una mejora significativa de la sobrevida libre de progresión (SLP) (29), lo cierto es que los resultados han sido más modestos en otras series (30), incluyendo un recientemente ensayo clínico de fase III (26). Así mismo, si bien los inhibidores de la tirosina quinasa EGFR no tienen mayor eficacia en el caso de los pacientes ALK-positivos (31, 32), la evidencia de tipo ensayos clínicos de fase I/II sí sugiere que los inhibidores de ALK como crizotinib pueden mejorar significativamente tanto la sobrevida global como la tasa de respuesta objetiva de los pacientes CPCNO ALK-positivos (24, 26, 33). Sin embargo, a la fecha hay mucha incertidumbre con respecto a los hallazgos de los ensayos clínicos de fase III que aún se encuentran en desarrollo. De hecho con el objeto de evaluar la eficacia y seguridad de crizotinib en el manejo de los pacientes con CPCNO ALK-positivos avanzado, en base a este tipo de evidencias, es que se ha encargado la presente evaluación.

### C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: CRIZOTINIB

Crizotinib químicamente es una (R)-3-[1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-5-[1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-amina. Farmacológicamente, actúa como un inhibidor del receptor de tirosina quinasa ALK que adicionalmente tiene un efecto inhibidor sobre el receptor de factor de crecimiento de hepatocitos/c-Met (HGFR), el oncogén c-ros 1 (ROS1), y el Recepteur d'Origine Nantais (RON). En el caso de su unión con el receptor de ALK al ser la misma de tipo ATP-competitivo crizotinib es capaz de inhibir tanto la tirosina quinasa ALK como las proteínas de fusión de ALK, inhibir la quinasa c-Met e interrumpir la vía de señalización de la quinasa c-Met. De esta manera puede contribuir a interrumpir el aumento de la proliferación celular y la supervivencia de

células cancerígenas en los tumores que expresan estos receptores, actuando en buena cuenta como un inhibidor del crecimiento de estos tumores.

El producto farmacéutico crizotinib es elaborado, patentado y comercializado por el laboratorio Pfizer Inc. como Xalkori®, estando disponible vía oral en cápsulas de gelatina dura en concentraciones de 200 y 250 mg (frasco con 60 cápsulas), con una dosis recomendada de 2 cápsulas al día. Como tal fue aprobado por la FDA por primera vez, el 26 de Agosto del año 2011 mediante el mecanismo de aprobación acelerado, y dos años más tarde, el 20 de noviembre del año 2013, obtuvo la aprobación por el mecanismo de aprobación regular (34).



### III. METODOLOGÍA

#### A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

El protocolo de esta revisión sistemática fue preparado y revisado con el equipo técnico de IETSI. Las siguientes fuentes han sido revisadas y consultadas con la intención de buscar la mejor evidencia disponible que directamente responda a la pregunta PICO de esta evaluación:

- Medline/Pubmed
- Embase
- Scopus
- Web of Science
- The Cochrane Library
- Health System Evidence
- Translating Research into Practice (TRIP Database)
- The Institute for Health Technology Assessment Ludwig Boltzmann Gesellschaft (LBI-HTA) de Austria
- The American Society of Clinical Oncology (ASCO)
- The National Cancer Institute (NCI) de los Estados Unidos
- The National Guideline Clearinghouse (NCG) de los Estados Unidos
- The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) del Reino Unido
- National Institute for Health Research (NIHR) del Reino Unido
- The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)
- The Scottish Medicines Consortium (SMC)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
- European Society for Medical Oncology (ESMO)

#### B. TERMINOS DE BÚSQUEDA

Para la búsqueda en las bases de datos consultadas se utilizaron los siguientes términos generales con sus distintas variantes o palabras clave:

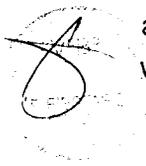
- Carcinoma, Non-Small-Cell Lung
  - Carcinoma, Non Small Cell Lung
  - Non-Small-Cell Lung Carcinomas
  - Nonsmall Cell Lung Cancer
  - Non Small Cell Lung Carcinoma
  - Carcinoma, Non-Small Cell Lung
  - Non-Small Cell Lung Cancer
- Anaplastic lymphoma kinase
  - Anaplastic lymphoma kinase

- Anaplastic lymphoma receptor tyrosine kinase
- ALK tyrosine kinase receptor
- Crizotinib
  - Crizotinib
  - Xalkori
  - PF-02341066
  - PF02341066
  - PF 02341066
- Clinical Trial
  - Clinical Trial, Phase III
  - Clinical Trial, Phase IV
  - Controlled Clinical Trial
  - Randomized Controlled Trial



### C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

La selección estuvo primariamente orientada a identificar ensayos clínicos que incluyeran pacientes con CPCNP ALK positivos, en estadios avanzados de su enfermedad, que hayan sido expuestos al azar a crizotinib o quimioterapia a base de platino sola o combinada. Adicionalmente se buscaron guías de práctica clínica (GPC), revisiones sistemáticas (RS) con o sin meta-análisis (MA) y evaluaciones de tecnología que evaluaran a crizotinib en el marco de nuestra PICO de interés. Y por último se buscaron ensayos clínicos en desarrollo se consideraron elegibles entre aquellos registrados en los Estados Unidos, específicamente en la página web [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov).

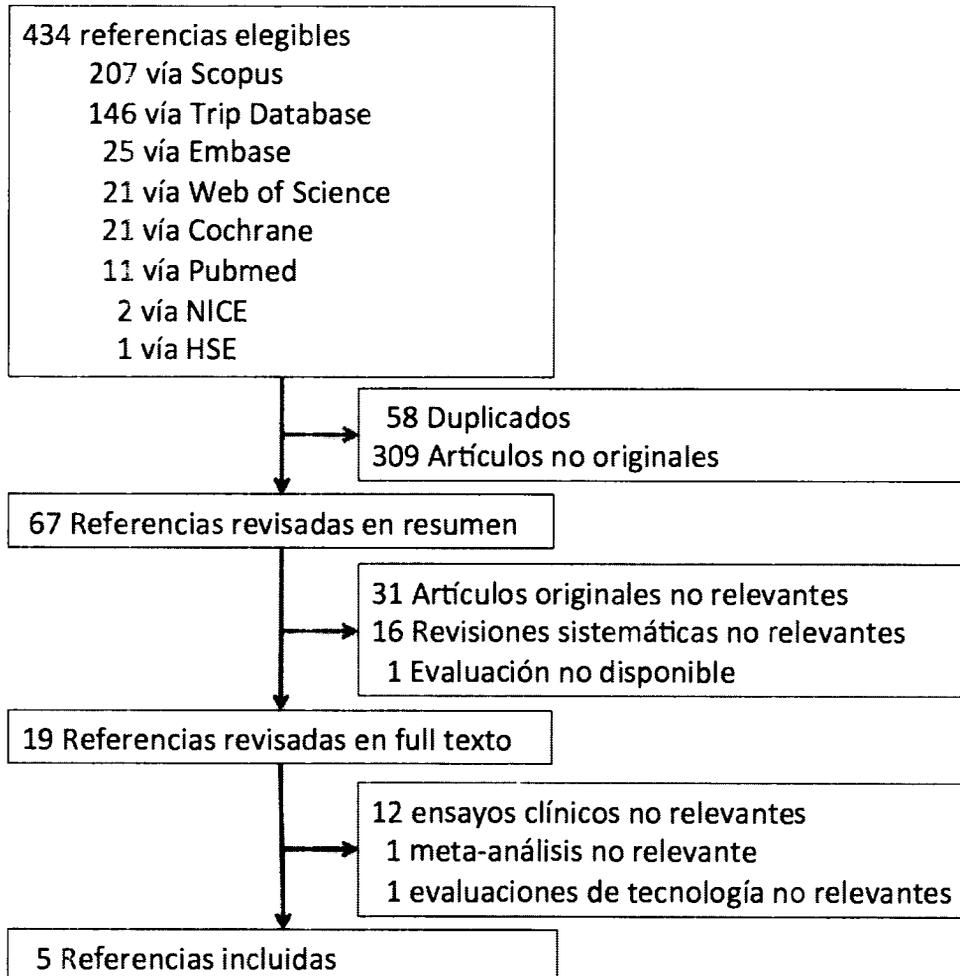


### D. EXTRACCIÓN DE DATOS Y SÍNTESIS DE EVIDENCIA

La literatura fue inicialmente seleccionada según su relevancia de acuerdo al título y resumen (cuando éste estuvo disponible). Posteriormente, si el artículo era relevante, se identificó el texto completo para su posterior evaluación y extracción de datos. La evaluación de cada artículo seleccionado permitió la respectiva extracción de datos según lo mostrado en las matrices correspondientes.

## IV. RESULTADOS

El siguiente flujograma muestra la selección de la literatura:



En resumen luego de revisar un total de 434 referencias resultados de nuestra búsqueda bibliográfica, logramos filtrar 67 estudios relevantes para nuestra pregunta PICO de interés (Tabla 1), de los cuales sólo 5 fueron finalmente seleccionados para nuestro análisis toda vez que constituían referencias que resumían la mejor evidencia disponible (1 ensayo clínico, 2 guías clínicas y 2 evaluaciones de tecnología) (Tabla 2).

**Tabla 1: Resultados de la búsqueda bibliográfica de bases de datos**

Fuente	Tipo de artículo	# de artículos	Artículos tamizados	Artículos seleccionados	Comentarios
Scopus	Ensayo clínicos o revisiones sistemáticas	207	5	0	5 referencias excluidas por tratarse de ensayos clínicos, revisiones sistemáticos duplicados o no relevantes.
Trip Database	Artículos originales o revisiones sistemáticas	146	40	0	40 referencias excluidas por tratarse de ensayos clínicos, revisiones sistemáticos duplicados o no relevantes.
Embase	Artículos originales o revisiones sistemáticas	25	31	0	31 referencias excluidos por tratarse de ensayos clínicos, revisiones sistemáticos duplicados o no relevantes.
Web of Science	Artículos originales o revisiones sistemáticas	21	9	0	9 referencias excluidos por tratarse de ensayos clínicos, revisiones sistemáticos duplicados o no relevantes.
Cochrane Library	Ensayo clínicos, revisiones sistemáticas o evaluaciones de tecnología	21	2	0	2 referencias excluidos por tratarse de ensayos clínicos, revisiones sistemáticos duplicados o no relevantes.
Pubmed	Ensayo clínicos o revisiones sistemáticas	11	2	1 Ensayo clínico Fase 3	1 Ensayo clínico fase III fue excluido por considerar otro control
NICE	Guía de práctica clínica o evaluaciones de tecnología	1	1	1 Guía 1 Evaluación de tecnología	La guía más utilizada a nivel mundial y su evaluación de tecnología
ASCO	Guía de práctica clínica	1	1	1 Guía	Principal guía de referencia en los Estados Unidos
HSE	Evaluación de tecnología	1	1	1 Evaluación de tecnología	La evaluación de tecnología más actualizada

A continuación describimos brevemente cada uno de los documentos encontrados y seleccionados finalmente.

**Tabla 2: Información selecta sobre los documentos finamente seleccionados**

Documento identificado	N	Conflicto de interés*	Seguimiento (Semanas)	Outcome o variable desenlace	Reporta efectos adversos (Intervención vs. Control)
Ref. 35	NA	No	NA	Sobrevida global SLP TRO Eventos adversos	NA
Ref. 36	NA	No	NA	Sobrevida global SLP TRO Eventos adversos	NA
Ref. 39	NA	No	NA	Sobrevida global SLP TRO Calidad de vida Eventos adversos	NA
Ref. 42	NA	No	NA	Sobrevida global SLP TRO Eventos adversos	NA
Ref. 37	343	Sí	~17 meses	Sobrevida global Sobrevida libre de progresión Tasa de respuesta objetiva Eventos adversos	Trastorno de la visión (71% vs. 9%), diarrea (61% vs. 13%), edema (49% vs. 12%) vómitos (46% vs. 36%), estreñimiento (43% vs. 30%), transaminasas elevadas (36% vs. 13%), infección de tracto respiratorio alto (32% vs. 12%), dolor abdominal (26% vs. 12%), disgeusia (26% vs. 5%), cefalea (22% vs. 15%), pirexia (19% vs. 11%), mareas (18% vs. 10%), dolor de extremidades (16% vs. 7%), fatiga (29% vs. 38%), neutropenia (14% vs. 20%), estomatitis (13% vs. 24%), astenia (9% vs. 32%), leucopenia (7% vs. 15%) y trombocitopenia (1% vs. 18%)

\*Es decir, si el estudio fue financiado por Pfizer, el laboratorio que es dueña de la patente de crizotinib.

A continuación presentamos un extracto de los aspectos más importantes y relevantes de cada uno de los documentos seleccionados.

## A. GUÍAS CLÍNICAS

Al realizar la búsqueda amplia de guías de práctica clínica en Google Académico así como en las bases de datos revisadas se encontró que sólo dos guías de práctica clínica en las cuales se analizó la mejor evidencia disponible con respecto a nuestra pregunta PICO de interés por lo que continuación serán resumidas en detalle en esta sección. Por el contrario las guías elaboradas por la CADTH, la SMC, el NCCN y la ESMO no fueron consideradas como evidencia relevante para este dictamen por cuanto en las mismas no se analizó la mejor evidencia disponible o las mismas no respondían directamente a nuestra pregunta PICO de interés..



**Guía NICE para el manejo de adultos con cáncer de pulmón, 2011 (35).** Según esta guía (NICE CG 121) que fue actualizada por última vez en Abril del 2011 (la anterior actualización fue en Febrero 2005), la quimioterapia de elección para el manejo de pacientes con CPCNP es la combinación de un agente quimioterápico (i.e., docetaxel, gemcitabina, paclitaxel o vinorelbina) con un platino (cisplatino o carboplatino). Dado que en ese entonces sólo se disponían de los resultados de los primeros ensayos clínicos de Fase I/II sobre la eficacia de crizotinib y crizotinib aún no se encontraba aprobado por la FDA esta guía no incluyó crizotinib como una alternativa de tratamiento de elección en el caso de los pacientes con CPCNP en general.



**Guía ASCO para el manejo sistémico de cánceres de células no pequeñas en estadio IV, 2015 (36).** Esta guía, cuya revisión de literatura fue actualizada con ensayos clínicos publicados entre Enero 2007 y Febrero 2014, recomienda crizotinib como quimioterapia de primera línea para el manejo tanto de los pacientes con CPCNP ALK positivo (calidad de evidencia, intermedia; fuerza de recomendación, moderada) como de los pacientes con CPCNP ROS1 positivo (calidad de evidencia, baja; fuerza de recomendación, débil). Al respecto cabe precisar que esta guía limitó a priori su búsqueda de evidencias sólo a ensayos clínicos Fase III, los cuales fueron evaluados en términos de calidad de evidencia y fuerza de recomendación según la metodología GLIDES (Guidelines Into Decision Support) haciendo uso del software BRIDGE-Wiz. Probablemente ello explique por qué al momento de establecer la recomendación de crizotinib como tratamiento de primera línea para pacientes con CPCNP ALK positivo esta guía sólo cita dos referencias, siendo ambas correspondientes a resultados interinos del estudio PROFILE 1004. Ahora, es importante precisar que de estas de estas dos referencias sólo una, el análisis interino publicado por Salomon et al en el año 2014 (37), puede ser evaluado en cuanto a su calidad y fuerza de recomendación con rigurosidad ya que la segunda referencia

corresponde al abstract presentado por Mok et al (38) en la Reunión Anual de la ASCO el año 2014, que aún no ha sido publicado en una revista revisada por pares. .

## B. REVISIONES SISTEMÁTICAS Y META-ANÁLISIS

En nuestra revisión de las bases de datos seleccionadas no se encontró ningún meta-análisis o revisión sistemática relevante para nuestra pregunta PICO. Ello quizás es comprensible debido a que son muy pocos los ensayos clínicos fase III disponibles a la fecha que hayan evaluado la tecnología crizotinib.

## C. EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS

Al realizar la búsqueda amplia de evaluaciones de tecnologías se encontraron cuatro, todas indexadas en las bases de datos Cochrane, de las cuales sólo dos respondían directamente a la pregunta PICO de interés de este dictamen, una publicada el año 2013 por LBI-HTA de Austria y otra publicada en el 2015 por la por NICE del Reino Unido. A continuación resumiremos los hallazgos más relevantes para nuestra pregunta PICO de interés de ambas evaluaciones.

### **NICE technology appraisal. Crizotinib for previously treated non-small-cell lung cancer associated with an anaplastic lymphoma kinase fusion gene, 2013 (39).**

Según esta evaluación técnica el comité evaluador de la NICE, luego de analizar los resultados de los primeros ensayos clínicos fase III publicados en la literatura, llegó a la conclusión de que no podía recomendar el uso de crizotinib para el manejo de pacientes con CPCNP ALK positivos previamente tratados por las siguientes razones: 1) la existencia de una gran incertidumbre con respecto a la eficacia atribuible a crizotinib en los estudios analizados, en particular con referencia a su impacto en la sobrevida global de los pacientes con CPCNP ALK positivos tratados; 2) que la gran incertidumbre de las evidencias que comparan crizotinib con el mejor cuidado de soporte no permitía realizar una cuantificación aceptable del costo beneficio de esta tecnología, el cual comparado con docetaxel fue estimado en ~100 000 libras esterlinas<sup>1</sup> por año de vida ajustado a la calidad (AVAC), y comparado con el mejor cuidado de soporte fue estimado en ~50 200 libras esterlinas por AVAC; y, 3) que los métodos de análisis utilizados por los investigadores para ajustar los resultados por el cruce de pacientes entre los grupos de los estudios de fase III producían estimados muy optimistas que no eran necesariamente apoyados por los resultados de estos estudios.

Esta evaluación de tecnología fue solicitada por Pfizer, quien para tal efecto presentó toda la evidencia que tenía disponible sobre esta tecnología hasta ese momento, incluyendo datos confidenciales sobre ensayos clínicos en desarrollo. Dicha evidencia

<sup>1</sup> Tasa de cambio al 01/07/2013: 1.528 dólares por cada libra esterlina.

incluía dos estudios fase I/II (PROFILE 1001 y PROFILE 1005) y dos estudios fase III (PROFILE 1007 y PROFILE 1014), de los cuales tres serán resumidos a continuación en esta sección mientras que el cuarto estudio será resumido en la sección ensayos clínicos por cuando es el único que responde de manera directa a la pregunta PICO de interés de este dictamen.

En el primer ensayo clínico de fase I/II, no controlado, denominado PROFILE 1001 (33), se enrolaron en total 149 pacientes con CPCNP ALK-positivos en estadio III o IV, con sólo un tratamiento de quimioterapia previo a base de platino, los cuales todos fueron tratados con 250 mg de crizotinib, dos veces al día vía oral, en ciclos de 28 días. Al análisis de los datos (realizado en enero del 2012), se encontró que de los 143 pacientes incluido en el análisis, el 60.8% (IC al 95%: 52.3-68.9) lograron una respuesta objetiva (tasa de respuesta objetiva o TRO), incluyendo tres pacientes que alcanzaron una respuesta completa, mientras que los 84 restantes una respuesta parcial. Durante el seguimiento (mediana de 16.6 meses) la mediana de SLP se estimó en 9.7 meses (IC al 95%: 7.7 a 12.8). En este momento la mediana de SG fue de 29.6 meses, aunque los datos de SG fueron reportados como "inmaduros" (aspecto importante que luego sería observado por el comité evaluador quienes consideraron que lejos de ser "inmaduro" también podría significar que el tratamiento no tiene mayor impacto en la supervivencia global de los pacientes tratados). Según este estudio la supervivencia global a los 6 y 12 meses fue del 87.9% (IC al 95%: 81.3% a 92.3%) y 74.8% (IC al 95%: 66.4% a 81.5), respectivamente. En general, el 97% de los pacientes experimentaron eventos adversos relacionados con el tratamiento, incluyendo un 24% de los mismos que manifestaron efectos adversos de grado 3 o 4. Los eventos adversos de grado de severidad más comunes fueron: neutropenia (6%), alanina aminotransferasa elevada (4%), hipofosfatemia (4%), y linfopenia (4%). Debido a estos un 12.8% de los pacientes tratados tuvieron que discontinuar el tratamiento de manera definitiva, lo que en 3 pacientes el evento adverso fue reportado como específicamente asociado al tratamiento. En este estudio se registró una muerte la cual fue reportada como secundaria a la toxicidad del tratamiento con crizotinib. Debido a que fue un estudio de fase I/II, no controlado, la evidencia que proporciona en favor del crizotinib es muy limitada, lo que fue resaltado en su momento por el grupo evaluador del NICE.

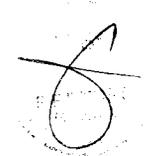
En el segundo ensayo clínico de fase I/II, no controlado, denominado PROFILE 1005 (40), se enrolaron un total de 901 pacientes con CPCNP ALK positivos avanzado, previamente tratados con al menos 1 régimen de quimioterapia, los cuales todos fueron tratados con 250 mg de crizotinib, dos veces al día vía oral, en ciclos continuos de 3 semanas. Según el análisis interino (n =156) de resultados TRO atribuible a crizotinib es del 59.8% (IC al 95%, 53.6% a 65.9%), incluyendo 4 pacientes con respuesta completa. Según un reporte adicional presentado por el fabricante, sobre la base de 167 pacientes, se estimó que la mediana de SLP atribuible a crizotinib es de 8.1 meses (IC al 95%, 6.8 a 9.7). Sobre la base de los 901 pacientes enrolados se reportó luego una incidencia de eventos adversos relacionados con el tratamiento del

91.8%, siendo el 25.6% de los mismos de grado de severidad 3 ó 4. Entre estos los eventos adversos más frecuentes fueron: neutropenia (5.5%), alanina aminotransferasa elevada (4.0%), y la fatiga (2.0%). Durante este estudio se registraron un total de 198 muertes de las cuales 4 fueron reportadas por los investigadores como asociadas al tratamiento. Al igual que con el estudio PROFILE 1001, este estudio PROFILE 1005 no tiene grupo comparador por lo que sólo proporciona evidencia preliminar que luego debe ser corroborada por ensayos clínicos de fase III. Esto es notado por el grupo elaborador de NICE.

En el primer estudio de fase III, denominado PROFILE 1007, tuvo un diseño aleatorizado, a etiqueta abierta, controlado, en paralelo, donde se enrolaron 347 pacientes con CPCNP ALK positivos que ya habían recibido quimioterapia a base de platino, los cuales fueron aleatorizados para recibir crizotinib (n =173) o uno de dos agentes quimioterápicos de segunda línea (n =173), pemetrexed (n =99) o docetaxel (n =72). Si bien este estudio ya culminó la fase de reclutamiento (diciembre 2015) se espera que el seguimiento de los pacientes enrolados recién se complete en julio del 2017, por lo que a la fecha sólo se disponen de los resultados interinos reportados por Shaw et al (26) en el año 2013. Dicho análisis se realizó según lo programado en la fecha en la que se alcanzó el número pre-especificado de eventos de progresión o muerte necesarios para comparar la SLP y la TRO, más no la SG. De acuerdo con este análisis interino la mediana de SLP fue de 7.7 meses en el grupo crizotinib y de 3.0 meses en el grupo quimioterapia (Razón de Hazards [RH] de progresión o muerte por crizotinib, 0.49; IC al 95%, 0.37 a 0.64;  $p < 0.001$ ); mientras que la TRO fue del 65% (IC al 95%, 58% a 72%) en el grupo crizotinib y del 20% (IC al 95%, 14% a 26%) en el grupo quimioterapia ( $p < 0.001$ ). En cuanto a la SG en este análisis interino no se encontraron diferencias en términos de SG entre los grupos crizotinib y quimioterapia (RH de muerte con crizotinib, 1.02; IC al 95%, 0.68 a 1.54;  $p = 0.54$ ). A la fecha en que se realizó este análisis se observaron que cada uno de los siguientes eventos adversos fueron observados con una frecuencia al menos 5% mayor en el grupo crizotinib que en el grupo quimioterapia: trastorno de la visión (60% vs. 9%), diarrea (60% vs. 19%), vómitos (47% vs. 36%), estreñimiento (42% vs. 23%), transaminasas elevadas (38% vs. 15%), edema (31% vs. 16%), infección de tracto respiratorio alto (26% vs. 13%) y disgeusia (26% vs. 9%). Por el contrario, los siguientes eventos adversos fueron reportados como al menos 5% menos frecuentes en el grupo crizotinib que en el grupo quimioterapia: fatiga (29% vs. 38%), dispepsia (13% vs. 19%), rash (9% vs. 17%) y alopecia (8% vs. 20%). A pesar de esta larga lista de efectos adversos los pacientes reportaron una mayor reducción de los síntomas de cáncer de pulmón y una mayor mejora en los puntajes de calidad de vida ( $p < 0.001$ ) con crizotinib que con la quimioterapia (41).

Luego de revisar toda la evidencia presentada por el fabricante (estudios PROFILE 1001, PROFILE 1005, PROFILE 1007 y PROFILE 1014), la NICE decidió no recomendar crizotinib para el manejo de pacientes con CPCNP ALK positivos argumentando las siguientes razones: 1) la falta de datos de sobrevida global en el

análisis de costo efectividad presentado por el fabricante durante la evaluación; 2) que el fabricante no puede considerar la data de ninguno de los estudios evaluados, incluyendo el estudio PROFILE 1007 como “maduros” debido a la baja tasa de sobrevida (28% en el estudio PROFILE 1007); 3) que el tiempo de seguimiento de los estudios revisados fue muy corto (14.2 meses en el estudio 1005 y 12.2 meses en el estudio 1007); 4) la pobre comparabilidad de los estudios revisados, incluido en estudio PROFILE 1007, en el cual se encontraron diferencias en las características basales entre quienes recibieron docetaxel y pemetrexed, lo cual pudo haber derivado en un sesgo de selección importante; 5) discrepancias con el método utilizado para ajustar por el cruce de pacientes de un grupo a otro en el estudio PROFILE 1007, lo cual explicaría por qué se encontraron diferencias en las SLP y no en la SG; 6) discrepancias con el uso de SLP como una medición indirecta de la SG, dado que la SLP en el caso de cánceres, incluido el cáncer de pulmón, difícilmente constituye un buen predictor de la SG de los pacientes; 7) el comité evaluador expresó su preocupación con los supuestos realizados por el fabricante para evaluar la calidad de vida de los pacientes toda vez que estos favorecían injustificadamente a crizotinib; 8) el comité evaluador expresó su preocupación con respecto a los estimados de costos atribuidos al tratamiento con docetaxel toda vez que era muy improbable que un paciente recibiera más de 6 ciclos de este tratamiento; 9) el comité evaluador expresó su preocupación con respecto la estimación de los costos atribuidos al tratamiento con crizotinib el cual fue calculado asumiendo cero desperdicio de este medicamento; 10) aún luego de permitir al fabricante levantar las observaciones planteadas el comité evaluador continuó observando errores de cálculo en el análisis de costo beneficio (según la evaluación del comité con las correcciones solicitadas la tasa de costo beneficio incremental de crizotinib se elevaba de £70 000 a más de £100 000 por AVAC ganado); 11) el comité evaluador luego de revisar los estimados de SG hechos por el fabricante y ensayar diferentes ajustes del mismo concluyó que los estimados del fabricante estaban sobre estimados y no se encontraban respaldados por las evidencias presentadas; y, 12) el comité luego de considerar la posibilidad de recomendar crizotinib como una alternativa de tratamiento para pacientes terminales decidió tampoco incluir tal recomendación por cuanto la incertidumbre sobre el beneficio es muy alta y el costo demasiado alto.



**Crizotinib (Xalkori) for ALK-positive, locally advanced or metastatic, non-small cell lung cancer - first line, 2015 (42).**

Según esta evaluación técnica fue publicada por el NIHR del Reino Unido, en enero del 2015, luego de analizar toda la literatura disponible hasta entonces. En la misma se da cuenta de que aún no se podía realizar mayores recomendaciones con respecto a la utilidad de crizotinib en el manejo de primera línea de pacientes con CPCNP ALK positivos localmente avanzados o metastásicos dado que de los dos ensayos clínicos de fase III que han analizado la eficacia y seguridad de crizotinib en pacientes con CPCNO ALK positivos sólo uno lo ha comparado con la quimioterapia a base de platino, que es la quimioterapia de primera línea de elección para estos casos, estudio que aún se encuentra en desarrollo. En esta evaluación, se resumen los resultados del análisis interino de este

estudio publicado por Salomon et al (2014), los cuales dan cuenta de que crizotinib si bien es más eficaz que quimioterapia a base de platino en términos de tasa de respuesta objetiva y sobrevida libre de progresión, no ofrece mayor beneficio en términos de sobrevida global. El estudio Salomon et al será resumido en detalle en la siguiente sección de ensayos clínicos.

#### D. ENSAYOS CLÍNICOS

Luego de una amplia búsqueda de ensayos clínicos de fase III, se encontraron dos ensayos, de los cuales sólo uno responde de manera directa a la pregunta PICO de interés de este dictamen, el cual resumimos en detalle a continuación:

**Salomon et al, 2014 (37).** Este ensayo clínico fase III (PROFILE 1014), en paralelo, a etiqueta abierta, responde a la pregunta PICO de interés de esta evaluación comparando el efecto terapéutico de crizotinib (250 mg dos veces al día) versus quimioterapia (Pemetrexed a dosis de 500 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal en combinación con cisplatino a dosis de 75 mg/m<sup>2</sup> o un área bajo la curva (AUC) de 5-6 mg/ml/minuto de carboplatino, según criterio del investigador) cada 3 semanas durante un máximo de seis ciclos. Si bien la intervención fue aleatorizada cabe precisar de que en este estudio se permitió que los pacientes del grupo quimioterapia que no respondían al tratamiento cambiaran al grupo crizotinib, aunque no entraron en el análisis primario del estudio, y que la aleatorización se realizó estratificando según su estado de desempeño (PS) ECOG 0 o 1 en comparación a ECOG 2. En este estudio se enrolaron 343 pacientes, de los cuales 172 fueron distribuidos al azar al grupo crizotinib y 171 al grupo quimioterapia, completando el estudio 171 y 169 pacientes, respectivamente (de los cuales 91 recibieron pemetrexed-cisplatino y 78 pemetrexed-carboplatino). Ambos grupos resultaron balanceados según edad, género, raza, estatus de consumos de tabaco, adenocarcinoma, metástasis, y tiempo al diagnóstico. El estudio se espera sea completado en agosto del 2016 así que en esta publicación sólo reportó el análisis interino de los datos cuando la duración mediana del seguimiento utilizada para el cálculo de la sobrevida global fue de 17.4 meses en el grupo crizotinib y de 16.7 meses en el grupo quimioterapia.

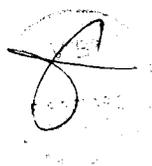
En cuanto a la eficacia en el análisis de intención a tratar se encontraron diferencias tanto en la sobrevida libre de progresión como en la tasa de respuesta objetiva más no en la sobrevida global. La mediana de sobrevida libre de progresión en el grupo de crizotinib fue de 10.9 meses (IC95%: 8.3 a 13.9) meses, mientras que en grupo quimioterapia fue de 7.0 (IC95%: 6.8 a 8.2) meses, siendo la diferencia de riesgo de progresión libre de enfermedad favorable al grupo crizotinib (RH: 0.45; IC95%: 0.35 a 0.60;  $p < 0.001$ ). Al respecto cabe precisar que estas diferencia se mantuvieron independientemente de que si análisis se realizaba estratificando por edad, género, raza, consumo de tabaco, tiempo al diagnóstico, estatus de performance ECOG y metástasis cerebrales. De manera similar, la tasa de respuesta objetiva fue

significativamente mayor en el grupo crizotinib que en el grupo quimioterapia (74% vs. 45%; IC al 95%, 67% a 81% vs. 37% a 53%;  $p < 0.001$ ), siendo la duración media de respuesta de 11.3 meses y 5.3 meses, respectivamente. La mediana de tiempo al inicio de los síntomas fue de 2.1 vs. 0.5 meses. Contrario a lo esperado, no se encontraron diferencias significativas en la sobrevida global entre los grupos crizotinib y quimioterapia. En este estudio se calculó que el RH de muerte por crizotinib fue de 0.82 (IC95%: 0.54 a 1.26;  $p = 0.36$ ), mientras que RH de muerte por crizotinib ajustado por cambio de grupos de tratamiento fue de 0.60 (IC al 95%, 0.27 a 1.42;  $p > 0.05$ ). La probabilidad de sobrevida a los 12 meses fue del 84% (IC al 95%, 77 a 89) en el grupo de crizotinib y de 79% (IC al 95%, 71 a 84) en el grupo de quimioterapia. Según los investigadores ello se explica en parte por que la tasa de muerte de la población de estudio fue relativamente baja (de los 343 pacientes randomizados fallecieron 90, 26%) y por el hecho de que el 70% de los pacientes en el grupo de quimioterapia eventualmente cruzaron al grupo crizotinib mientras que 12% del grupo crizotinib recibieron quimioterapia. De hecho después de ajustar los resultados según el cruce de tratamientos los investigadores estimaron una razón de riesgo de muerte con crizotinib disminuía a 0.60 (IC al 95%, 0.27 a la 1.42) con la prueba de Wilcoxon y a 0.67 (IC al 95%, 0.28 a la 1.48) con la prueba de log-rank, lo que indica que el cruce de tratamientos puede haber confundido los resultados del análisis primario de la supervivencia global.

En cuanto a la seguridad una serie de eventos adversos fueron reportados como al menos 5% más frecuentes en el grupo crizotinib que en el grupo quimioterapia: trastorno de la visión (71% vs. 9%), diarrea (61% vs. 13%), edema (49% vs. 12%) vómitos (46% vs. 36%), estreñimiento (43% vs. 30%), transaminasas elevadas (36% vs. 13%), infección de tracto respiratorio alto (32% vs. 12%), dolor abdominal (26% vs. 12%), disgeusia (26% vs. 5%), cefalea (22% vs. 15%), pirexia (19% vs. 11%), mareas (18% vs. 10%) y dolor de extremidades (16% vs. 7%). Por el contrario, los siguientes eventos adversos fueron reportados como al menos 5% menos frecuentes en el grupo crizotinib que en el grupo quimioterapia: fatiga (29% vs. 38%), neutropenia (14% vs. 20%), estomatitis (13% vs. 24%), astenia (9% vs. 32%), leucopenia (7% vs. 15%) y trombocitopenia (1% vs. 18%). En general, la mayoría de los eventos adversos en los dos grupos de tratamiento fueron de grado 1 o 2 de gravedad, aunque también se reportó una cantidad significativa de eventos adversos de grado 3 ó 4. De estos últimos los más frecuentes fueron las elevaciones de los niveles de transaminasas (14% vs. 2%) y las neutropenias (21% vs. 15%), las cuales fueron manejadas principalmente con interrupciones de dosis o reducciones de la dosis. Los eventos adversos de cualquier causa que derivaron en una interrupción permanente del tratamiento ocurrieron en el 12% de los pacientes del grupo de crizotinib y en el 14% de aquellos en el grupo de quimioterapia (antes del cruce); las tasas correspondientes de eventos adversos considerados por el investigador como relacionadas con el tratamiento que se asocia con la interrupción permanente fueron el 5% y el 8%. Uno de los casos de neumonitis fatal, considera estar relacionado con crizotinib tratamiento, se produjo en un paciente que había pasado de la quimioterapia. En este

estudios no se reportaron muertes que fueron consideradas por los investigadores que están relacionados con el tratamiento.

Ahora, con respecto a la relevancia de esta evidencia para nuestra pregunta PICO es importante resaltar tres cosas: 1) siendo el primer ensayo clínico fase III, de tipo superioridad, disponible en la literatura que compara crizotinib con la terapia estándar a base de platino, el mismo si bien demuestra que crizotinib ofrece una mayor eficacia en términos de SLP y TRO que la quimioterapia a base de platino no tiene mayor efecto en cuanto a la sobrevida global de los pacientes con CPCNP ALK positivos; 2) que este estudio, que ha sido financiado el laboratorio dueño de la patente de crizotinib, utiliza el mismo método estadístico para ajustar por la migración de pacientes de un grupo a otro que ha sido duramente criticado por la NICE dado que al depender del tiempo de tratamiento tiende a sobreestimar la SLP atribuible a crizotinib, lo cual a su vez explica por qué tal beneficio no termina trasladándose ganado a un beneficio en términos de SG y por qué la SLP no es considerado por la NICE como un buen predictor de la SG; y, 3) que al comparar los perfiles de seguridad de ambos tratamientos este estudio describe una gran cantidad de efectos adversos que son más frecuentes en el grupo crizotinib que en el grupo quimioterapia; sin embargo también reporta no se encontraron diferencias en la incidencia de eventos adversos que derivaran en la suspensión de tratamiento entre ambos tratamientos.



## V. DISCUSIÓN

Este informe da cuenta de la evidencia disponible que de manera directa responde a la pregunta cuál es la eficacia y seguridad del uso de crizotinib comparado con quimioterapia a base de platino en el manejo de pacientes con CPCNP ALK positivos en estadio avanzado. Al completar el análisis de evidencias se encontró que a la fecha (18 de Febrero 2016) sólo se dispone de los resultados interinos de un ensayo clínico de fase III que directamente responde a la pregunta PICO de interés de este dictamen, el mismo que se prevé recién termine en Agosto del 2016. Adicionalmente, se encontraron dos evaluaciones de tecnología de especial relevancia para nuestra pregunta PICO de interés, por cuanto ambas incluyeron resultados interinos de este ensayo como la mejor evidencia disponible. Luego de revisar estos tres documentos en detalle podemos dar cuenta de que la evidencia revisada aún es insuficiente para recomendar el uso de crizotinib como una tratamiento de primera línea para el manejo de pacientes con CPCNP ALK positivos en estadios avanzados. Adicionalmente se incluyeron dos guías de práctica clínica las cuáles también evaluaron la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de crizotinib en su momento.

De acuerdo con las bases de datos revisadas a la fecha se encuentran disponibles resultados de 6 ensayos clínicos que directamente han evaluado la eficacia y seguridad de crizotinib en pacientes con CPCNP ALK positivos, además del estudio de Salomon et al. Entre estos se incluye un segundo ensayo de fase III pero que utilizó como control la quimioterapia a base de pemetrexed o docetaxel y no el control de interés de este dictamen, la quimioterapia estándar a base de platino. Según el meta-análisis de los resultados de estos 6 ensayos clínicos los pacientes que fueron tratados con crizotinib (250 mg, vía oral, dos veces al día) presentaron una sobrevida al año del 66.8% (IC al 95%, 52.2 a 78.8%), una sobrevida libre de progresión de 8.6 meses (IC al 95%, 7.3 a 9.9 meses) y una tasa de respuesta objetiva agregada, completa y parcial del 61.2% (IC al 95%, 57.4 a 64.8%), 59.8% (IC al 95%, 56.0 a 63.5%) y 1.5% (IC al 95%, 0.8 a 2.8%), respectivamente. La proporción de pacientes que alcanzan una estabilización de su enfermedad con crizotinib fue de 42.6% (IC al 95%, 17.3 a 72.5%). En cuando a su seguridad los efectos adversos más frecuentes asociados a crizotinib fueron: alteraciones visuales leves, náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento, edema, reducción de la tasa de filtración glomerular, y elevaciones generalmente reversibles, pero a veces graves, de los niveles séricos de la aspartato aminotransferasa y alanina aminotransferasa. Debido a la presencia de estos efectos adversos la proporción de pacientes que requirieron reducción de la dosis o interrupción del tratamiento con crizotinib por toxicidad fue del 6.5% (IC al 95%, 4.1 a 10.1%) (43). Estos resultados si bien no son contriborios para nuestra pregunta PICO de interés sí fueron utilizados por el fabricante para estimar el costo beneficio de crizotinib que luego fue muy criticado por la NICE cuando evaluó esta tecnología.

Si bien crizotinib se encuentra aprobado por la FDA es importante precisar que esta aprobación se obtuvo sin tener en cuenta los resultados del estudio PROFILE 1014. Originalmente crizotinib fue aprobado por la FDA el 26 de Agosto del año 2011 mediante el mecanismo de aprobación acelerado, en base a los hallazgos de los ensayos clínicos de Fase I/II PROFILE 1001 y 1005, los cuales estimaron que en pacientes con CPCNP ALK-positivo crizotinib tenía una tasa de respuesta objetiva del 50% y 60%, con una mediana de duración de respuesta de 42 y 48 semanas, respectivamente. Dos años más tarde, el 20 de noviembre del año 2013 y en base a los resultados del ensayo clínico de fase III PROFILE 1007 obtuvo la aprobación por el mecanismo de aprobación regular. En este estudio reportó una sobrevida libre de progresión significativamente ( $p < 0.001$ ) mayor en el grupo crizotinib que en el grupo de quimioterapia (docetaxel o pemetrexed), con una mediana de 7.7 y 3.0 meses en crizotinib y en quimioterapia, respectivamente. Un aumento absoluto del 46% en la tasa de respuesta objetiva y ninguna diferencia en la sobrevida global según el análisis interino del estudio. Así mismo, reportó que las reacciones adversas más comunes (>25%) en los pacientes tratados con crizotinib fueron trastornos de la visión, náuseas, diarrea, vómitos, estreñimiento, edema, elevación de transaminasas y fatiga. Es entonces que con toda esta evidencia disponible Pfizer decide solicitar una evaluación de tecnología por parte de NICE del Reino Unido.

Según la evaluación técnica publicada por NICE en el año 2013, luego de revisar toda la evidencia presentada por Pfizer (incluyendo los resultados interinos entonces confidenciales del estudio PROFILE 1014), estos no encontraron evidencia suficiente para recomendar el uso de crizotinib en pacientes adultos con CPCNP ALK positivo en estadio avanzado, recomendación que aún se mantiene vigente a la fecha. Aquí es importante destacar que NICE niega su recomendación por tres razones básicamente: 1) que Pfizer no presentó ninguna evidencia de que crizotinib mejoraba la sobrevida global de los pacientes con CPCNP ALK positivos en estadio avanzado, comparado con quimioterapia a base de docetaxel/pemetrexed o platino; 2) que Pfizer no presentó ninguna evidencia que crizotinib ofrecía mayor beneficio que el mejor cuidado de soporte, lo cual era muy importante para cuantificar el costo beneficio de esta tecnología, la cual luego de ser reestimada por la NICE se elevó de ~50 000 a ~100 000 libras esterlinas por AVAC ganado; y, 3) que la eficacia de crizotinib reportada por Pfizer en los ensayos clínicos Fase III en términos de SLP fueron sobre estimados y no necesariamente respaldados por los resultados de estos estudios.

Meses después de publicada la evaluación técnica de NICE, se publicaron los resultados interinos del estudio PROFILE 1014, que es el único estudio disponible que compara crizotinib con la actual terapia de elección de primera línea para los pacientes con CPCNP ALK positivos en estadio avanzado, la quimioterapia combinada a base de platino. En esta publicación se reportaron los resultados interinos del estudio los cuales daban cuenta que crizotinib en comparación con la quimioterapia a base de platino ofrece un beneficio moderado en términos de sobrevida libre de progresión (mediana, 10.9% vs. 7.0%, IC al 95%, 8.3 a 13.9 meses vs. 6.8 a 8.2 meses; RH, 0.45;

IC al 95%, 0.35 a 0.60;  $p < 0.001$ ) y tasa de respuesta objetiva (74% vs. 45%; IC al 95%, 67% a 81% vs. 37% a 53%;  $p < 0.001$ ), pero ningún beneficio en términos de sobrevida global (RH de muerte por crizotinib, 0.82; IC al 95%, 0.54 a 1.26;  $p = 0.36$ ) o probabilidad de sobrevida a los 12 meses (84% vs. 79%; IC al 95%, 77% a 89% vs. 71% a 84%,  $p > 0.05$ ). Aquí es importante destacar que estos resultados son interinos por lo que su interpretación debe hacerse con cautela ya que estos pueden cambiar tanto en dirección como en magnitud al momento de realizar los resultados finales del estudio.

Luego de publicados estos resultados la NIHR publicó una evaluación de tecnología respondiendo directamente a nuestra pregunta PICO de interés, pero al evaluar la mejor evidencia disponible, la cual hasta el momento es el estudio PROFILE 1014 reportado por Salomon et al., no llegaron a recomendar crizotinib por cuanto dicho estudio aún se encontraba en desarrollo y las evidencias aún eran insuficientes. De hecho, contribuyendo en la misma línea Montero y Lopes (44), los evaluadores re-estimaron el costo beneficio de crizotinib ya con los resultados de los dos ensayos clínicos Fase III, calculando que en los Estados Unidos comparado sólo con docetaxel, crizotinib ofrece un beneficio incremental de 0.14 AVAC libre de progresión, a un costo total de \$102 420.04 y un costo incremental de \$77 138.81, lo que se traduce en una razón de costo efectividad incremental de \$535 956.19/AVAC libre de progresión. Con ello se demuestra una vez más que el tratamiento con crizotinib no es una alternativa costo efectiva, en este caso en otro país con alto poder adquisitivo como los Estados Unidos. Ahora cuando se realizan estos mismos cálculos con las tasas de sobrevida global estimadas por Shaw et al (26), la razón de costo efectividad incremental ascendía a \$1 197 005/AVAC libre de progresión. Según estos investigadores esto se explica por la ausencia de diferencias significativas en las tasas de sobrevida global estimadas para ambos tratamientos.

Ahora, contrario a la recomendación planteada por la NICE la ASCO sí recomienda el uso de crizotinib como la alternativa de tratamiento de elección para los pacientes con CPCNP ALK positivos. Al respecto nos llama mucho la atención que al momento de sustentar esta recomendación la ASCO sólo haya utilizado los resultados interinos de los estudios PROFILE 1007 y 1014, y que a pesar de ello llegue a calificar la calidad de la evidencia producida por estos estudios como alta y su fuerza de recomendación como fuerte. De manera similar, tanto la ESMO y la NCCN también han emitido opiniones favorables con respecto al uso de crizotinib como primera línea de tratamiento para pacientes con CPCNP ALK positivos, lamentablemente en ambos casos no se dispone de una evaluación de tecnología que nos permite evaluar cómo así estas dos instituciones decidieron realizar tal recomendación.

De la misma manera, es importante mencionar que estudios recientes vienen dando cuenta que la eficacia de crizotinib en los casos de CPCNP ALK positivos se ve significativamente afectada por el desarrollo de resistencia a crizotinib, la cual aparece generalmente al primer o segundo año de iniciado el tratamiento. Esta resistencia

parece estar mediada por una variedad de diferentes mecanismos, incluyendo mutaciones secundarias dentro del dominio la tirosina quinasa ALK y la activación de vías de señalización alternativas (45). Sin embargo, hay evidencia que sugiere que a pesar de ello la mayoría de los tumores crizotinib resistentes permanecen ALK-dependientes y podrían ser sensibles a los nuevos y más potentes inhibidores de segunda generación (46).

Finalmente, es importante destacar que crizotinib en los estudios PROFILE (26, 33, 37, 40) fue reportado como un tratamiento tolerable, lo cierto es que se asocia con una cantidad nada despreciable de efectos adversos moderados o severos. Si bien los eventos adversos de grado 3 ó 4 más frecuentemente asociados a crizotinib fueron neutropenia y alanina aminotransferasa elevadas (37), otro evento adverso, la enfermedad pulmonar intersticial (EPI) grave, ha sido motivo de gran preocupación recientemente. Según lo reportado por análisis posteriores, de los 1 397 pacientes enrolados en los estudios PROFILE, 34 pacientes (2.4%) presentaron algún grado de EPI por lo general a los 2 meses después de haber iniciado el tratamiento, incluyendo 13 pacientes (0.9%) con EPI de grado 3 ó 4 y 7 casos fatales (0.5%) (47). Debido a ello la FDA lanzó una advertencia recomendado que todo paciente tratado con crizotinib que presente síntomas respiratorios sugerentes de EPI/neumonitis sea tamizado a fin de descartar otras causas potenciales de EPI/neumonitis, pero que de confirmarse el diagnóstico de EPI/neumonitis relacionada al tratamiento éste debe ser suspendido indefinidamente. Posteriormente, Montero et al. reportaron una serie de casos en las que de 29 pacientes con CPCNP ALK positivos tratados con crizotinib se confirmó que el 20.7% (6/29) efectivamente desarrollaron EPI asociada al tratamiento. En este mismo estudio, luego de una revisión sistemática de todos los casos reportados de EPI asociados a crizotinib se calculó que este ascendía a un total de 49 casos, incluyendo los 34 reportados por los estudios PROFILE (47).

En resumen, a la fecha no se dispone de evidencia suficiente para recomendar el uso de crizotinib como una alternativa más eficaz y segura que la quimioterapia combinada a base de platino como terapia de primera línea para pacientes con CPCNP ALK positivos en estadio avanzado. De hecho, a la fecha sólo se dispone de un ensayo clínico de fase III y dado que el mismo aún se encuentra en desarrollo sólo se dispone de resultados interinos los cuales no son concluyentes y han sido fuertemente criticados por sobreestimar el beneficio atribuible a crizotinib. Según los resultados interinos de este estudio crizotinib ofrecería como beneficio una mayor sobrevida libre de progresión y una mayor tasa de respuesta objetiva que la quimioterapia combinada a base de platino, sin embargo, este beneficio no se traduce en un mayor beneficio en términos de sobrevida global. Esta falta de correlación entre sobrevida libre de progresión y tasa de respuesta objetiva con la sobrevida global, puede deberse tanto a que crizotinib no ofrece un efecto favorable en la sobrevida global de los pacientes como a que estos indicadores intermedios son efectivamente altamente susceptibles de sesgos de medición. En el caso específico de reporte de Salomon et al este ha sido duramente criticado por la NICE por haber sobreestimado la sobrevida libre de

progresión producto de una selección convenientemente del método utilizado para ajustar este estimado por la migración de pacientes, de un grupo al otro. De hecho cuando se recalcularon los estimados del costo beneficio originalmente estimados a partir de estos, la NICE se dio cuenta de que el beneficio era largamente superado por el costo de crizotinib hasta el punto de concluir que esta tecnología no podía ser recomendada aún dentro del marco de tratamiento para pacientes terminales, un marco de decisión mucho menos conservador que el caso de los pacientes en general. Y un detalle que también hemos tomado en consideración es que crizotinib, a pesar de haber sido reportado como un tratamiento tolerable, sí se asocia con una serie de eventos adversos severos que cuando suceden pueden obligar a detener el tratamiento de manera definitiva o, en el peor de los casos, causar la muerte del paciente. Finalmente, tomando en consideración todo lo anterior, sería altamente recomendable actualizar la presente evaluación ni bien se dispongan de mayor y mejor evidencia, y en particular de los resultados finales de los estudios de fase III aún en desarrollo.



## VI. CONCLUSIONES

- A la fecha no se dispone de evidencia suficiente para recomendar crizotinib como un tratamiento de primera línea en el manejo de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzados positivos al gen de fusión ALK.
- La evidencia disponible que sugiere que, comparado con la quimioterapia combinada a base de platino, el uso de crizotinib puede tener una eficacia superior en términos de sobrevida libre de enfermedad y tasa de respuesta objetiva es preliminar y no es concluyente.
- A la fecha no se dispone de evidencia que sugiera que crizotinib representa un tratamiento más eficaz la quimioterapia combinada a base de platino en términos de sobrevida global.
- Con respecto a la seguridad de crizotinib la evidencia sugiere que se asocia con un mayor número de eventos adversos que los reportados con la quimioterapia combinada a base de platino, siendo la mayoría de estos leves o moderados estos, aunque sí se han reportados eventos adversos ser severos que en algunos casos han llegado incluso a causar la muerte del paciente.
- Por lo expuesto el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación no aprueba el crizotinib como tratamiento de primera línea para pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzados positivos al gen de fusión ALK.



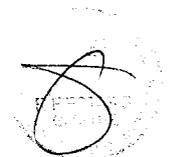
## VII. RECOMENDACIÓN

- Otras alternativas de tratamiento de primera línea pueden ser de beneficio para pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásicos positivos al gen de fusión ALK. Entre estas tenemos a las mencionadas en la guía NICE 2011, que aún se encuentra vigente a la fecha, donde se incluye como tratamiento de elección de primera para pacientes con CPCNO, la combinación de un agente quimioterápico de tercera generación (docetaxel, gemcitabina, paclitaxel o vinorelbina) con un platino (cisplatino o carboplatino), combinaciones que se encuentran disponibles en el petitorio farmacológico de EsSalud y han sido estudiados ampliamente ofreciendo un costo beneficio aceptable.
- Adicionalmente considerando que existen ensayos clínicos en desarrollo y una creciente oferta de inhibidores de ALK de segunda generación se recomienda actualizar la presente evaluación cuando nueva evidencia de buena calidad se encuentre disponible para su evaluación.

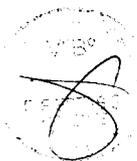


## VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. IETSI. Normativa para el uso de productos farmacéuticos no incluidos en el petitorio farmacológico de EsSalud. In: Investigación IdEdTeSe, editor. Lima, Perú2015.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin.* 2015;65(1):5-29.
3. American Cancer Society. What are the key statistics about lung cancer?2016 Febrero 12, 2016. Available from: [http:// www.cancer.org/cancer/lungcancer-non-smallcell/detailedguide/non-small-cell-lung-cancer-key-statistics](http://www.cancer.org/cancer/lungcancer-non-smallcell/detailedguide/non-small-cell-lung-cancer-key-statistics).
4. Solomon B, Varella-Garcia M, Camidge DR. ALK gene rearrangements: a new therapeutic target in a molecularly defined subset of non-small cell lung cancer. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer.* 2009;4(12):1450-4.
5. Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, Shaw AT, Solomon B, Maki RG, et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *The New England journal of medicine.* 2010;363(18):1693-703.
6. Morris SW, Kirstein MN, Valentine MB, Dittmer KG, Shapiro DN, Saltman DL, et al. Fusion of a kinase gene, ALK, to a nucleolar protein gene, NPM, in non-Hodgkin's lymphoma. *Science.* 1994;263(5151):1281-4.
7. Soda M, Choi YL, Enomoto M, Takada S, Yamashita Y, Ishikawa S, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature.* 2007;448(7153):561-6.
8. Rikova K, Guo A, Zeng Q, Possemato A, Yu J, Haack H, et al. Global survey of phosphotyrosine signaling identifies oncogenic kinases in lung cancer. *Cell.* 2007;131(6):1190-203.
9. Lawrence B, Perez-Atayde A, Hibbard MK, Rubin BP, Dal Cin P, Pinkus JL, et al. TPM3-ALK and TPM4-ALK oncogenes in inflammatory myofibroblastic tumors. *Am J Pathol.* 2000;157(2):377-84.
10. Debelenko LV, Raimondi SC, Daw N, Shivakumar BR, Huang D, Nelson M, et al. Renal cell carcinoma with novel VCL-ALK fusion: new representative of ALK-associated tumor spectrum. *Mod Pathol.* 2011;24(3):430-42.
11. Lipson D, Capelletti M, Yelensky R, Otto G, Parker A, Jarosz M, et al. Identification of new ALK and RET gene fusions from colorectal and lung cancer biopsies. *Nat Med.* 2012;18(3):382-4.
12. Lin E, Li L, Guan Y, Soriano R, Rivers CS, Mohan S, et al. Exon array profiling detects EML4-ALK fusion in breast, colorectal, and non-small cell lung cancers. *Mol Cancer Res.* 2009;7(9):1466-76.
13. Chen Y, Takita J, Choi YL, Kato M, Ohira M, Sanada M, et al. Oncogenic mutations of ALK kinase in neuroblastoma. *Nature.* 2008;455(7215):971-4.
14. Murugan AK, Xing M. Anaplastic thyroid cancers harbor novel oncogenic mutations of the ALK gene. *Cancer Res.* 2011;71(13):4403-11.



15. Solomon B, Wilner KD, Shaw AT. Current status of targeted therapy for anaplastic lymphoma kinase-rearranged non-small cell lung cancer. *Clin Pharmacol Ther.* 2014;95(1):15-23.
16. Rodig SJ, Mino-Kenudson M, Dacic S, Yeap BY, Shaw A, Barletta JA, et al. Unique clinicopathologic features characterize ALK-rearranged lung adenocarcinoma in the western population. *Clin Cancer Res.* 2009;15(16):5216-23.
17. Yoshida A, Tsuta K, Nakamura H, Kohno T, Takahashi F, Asamura H, et al. Comprehensive histologic analysis of ALK-rearranged lung carcinomas. *Am J Surg Pathol.* 2011;35(8):1226-34.
18. Shaw AT, Yeap BY, Mino-Kenudson M, Digumarthy SR, Costa DB, Heist RS, et al. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK. *J Clin Oncol.* 2009;27(26):4247-53.
19. Wong DW, Leung EL, So KK, Tam IY, Sihoe AD, Cheng LC, et al. The EML4-ALK fusion gene is involved in various histologic types of lung cancers from nonsmokers with wild-type EGFR and KRAS. *Cancer.* 2009;115(8):1723-33.
20. Gainor JF, Varghese AM, Ou SH, Kabraji S, Awad MM, Katayama R, et al. ALK rearrangements are mutually exclusive with mutations in EGFR or KRAS: an analysis of 1,683 patients with non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res.* 2013;19(15):4273-81.
21. Wu SG, Kuo YW, Chang YL, Shih JY, Chen YH, Tsai MF, et al. EML4-ALK translocation predicts better outcome in lung adenocarcinoma patients with wild-type EGFR. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer.* 2012;7(1):98-104.
22. Yang P, Kulig K, Boland JM, Erickson-Johnson MR, Oliveira AM, Wampfler J, et al. Worse disease-free survival in never-smokers with ALK+ lung adenocarcinoma. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer.* 2012;7(1):90-7.
23. Doebele RC, Lu X, Sumey C, Maxson DA, Weickhardt AJ, Oton AB, et al. Oncogene status predicts patterns of metastatic spread in treatment-naive nonsmall cell lung cancer. *Cancer.* 2012;118(18):4502-11.
24. Shaw AT, Yeap BY, Solomon BJ, Riely GJ, Gainor J, Engelman JA, et al. Effect of crizotinib on overall survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring ALK gene rearrangement: a retrospective analysis. *The Lancet Oncology.* 2011;12(11):1004-12.
25. Zhong C, Liu H, Jiang L, Zhang W, Yao F. Chemotherapy plus best supportive care versus best supportive care in patients with non-small cell lung cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One.* 2013;8(3):e58466.
26. Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, Seto T, Crino L, Ahn MJ, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *The New England journal of medicine.* 2013;368(25):2385-94.
27. Schiller JH, Gandara DR, Goss GD, Vokes EE. Non-small-cell lung cancer: then and now. *J Clin Oncol.* 2013;31(8):981-3.



28. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, Pereira JR, De Marinis F, von Pawel J, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2004;22(9):1589-97.
29. Camidge DR, Kono SA, Lu X, Okuyama S, Baron AE, Oton AB, et al. Anaplastic lymphoma kinase gene rearrangements in non-small cell lung cancer are associated with prolonged progression-free survival on pemetrexed. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer.* 2011;6(4):774-80.
30. Shaw AT, Varghese AM, Solomon BJ, Costa DB, Novello S, Mino-Kenudson M, et al. Pemetrexed-based chemotherapy in patients with advanced, ALK-positive non-small cell lung cancer. *Ann Oncol.* 2013;24(1):59-66.
31. Lee JK, Park HS, Kim DW, Kulig K, Kim TM, Lee SH, et al. Comparative analyses of overall survival in patients with anaplastic lymphoma kinase-positive and matched wild-type advanced nonsmall cell lung cancer. *Cancer.* 2012;118(14):3579-86.
32. Kim HR, Shim HS, Chung JH, Lee YJ, Hong YK, Rha SY, et al. Distinct clinical features and outcomes in never-smokers with nonsmall cell lung cancer who harbor EGFR or KRAS mutations or ALK rearrangement. *Cancer.* 2012;118(3):729-39.
33. Camidge DR, Bang YJ, Kwak EL, Iafrate AJ, Varella-Garcia M, Fox SB, et al. Activity and safety of crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: updated results from a phase 1 study. *The Lancet Oncology.* 2012;13(10):1011-9.
34. Kazandjian D, Blumenthal GM, Chen HY, He K, Patel M, Justice R, et al. FDA approval summary: crizotinib for the treatment of metastatic non-small cell lung cancer with anaplastic lymphoma kinase rearrangements. *The oncologist.* 2014;19(10):e5-11.
35. Lung cancer: diagnosis and management. Londres, Reinio Unido National Institute for Health and Care Excellence; 2011.
36. Masters GA, Temin S, Azzoli CG, Giaccone G, Baker S, Jr., Brahmer JR, et al. Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2015;33(30):3488-515.
37. Solomon BJ, Mok T, Kim DW, Wu YL, Nakagawa K, Mekhail T, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *The New England journal of medicine.* 2014;371(23):2167-77.
38. Mok T, Kim DW, Wu YL, Solomon BJ, Nakagawa K, Mekhail T, et al. First-line crizotinib versus pemetrexed–cisplatin or pemetrexed–carboplatin in patients (pts) with advanced ALK-positive non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC): results of a phase III study (PROFILE 1014). Abstract presented at the 2014 ASCO Annual Meeting. *J Clin Oncol.* 2014;32(5s (suppl; abstr 8002)).

39. NICE technology appraisal. Crizotinib for previously treated non-small-cell lung cancer associated with an anaplastic lymphoma kinase fusion gene. Londres, Reino Unido National Institute for Health and Care Excellence; 2013.
40. Crinò L, Kim D, Riely GJ, Janne PA, Blackhall FH, Camidge DR, et al. Initial phase II results with crizotinib in advanced ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC): Profile 1005. ASCO Annual Meeting; J Clin Oncol; 2011. p. Abstr 7514.
41. Blackhall F, Kim DW, Besse B, Nokihara H, Han JY, Wilner KD, et al. Patient-reported outcomes and quality of life in PROFILE 1007: a randomized trial of crizotinib compared with chemotherapy in previously treated patients with ALK-positive advanced non-small-cell lung cancer. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* [Internet]. 2014; 9(11):[1625-33 pp.]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1016/j.jto.2014.09.001>  
[http://www.jtoelsevier.com/article/S1556-0864\(15\)30729-2/pdf](http://www.jtoelsevier.com/article/S1556-0864(15)30729-2/pdf).
42. Crizotinib (Xalkori) for ALK-positive, locally advanced or metastatic, non-small cell lung cancer - first line (Structured abstract). *Health Technology Assessment Database* [Internet]. 2015; (1). Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1016/j.jto.2015.01.001>
43. Qian H, Gao F, Wang H, Ma F. The efficacy and safety of crizotinib in the treatment of anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung cancer: A meta-analysis of clinical trials. *BMC Cancer*. 2014;14(1).
44. Montero AJ, Lopes G. Cost-effectiveness analysis of crizotinib in metastatic ALK+ non-small cell lung cancer (NSCLC). *Journal of thoracic oncology* [Internet]. 2013; 8:[S1211-s2 pp.]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1016/j.jto.2013.11.001>  
[http://www.jtoelsevier.com/article/S1556-0864\(15\)33626-1/pdf](http://www.jtoelsevier.com/article/S1556-0864(15)33626-1/pdf).
45. Katayama R, Lovly CM, Shaw AT. Therapeutic targeting of anaplastic lymphoma kinase in lung cancer: a paradigm for precision cancer medicine. *Clin Cancer Res*. 2015;21(10):2227-35.
46. Muller IB, De Langen AJ, Honeywell RJ, Giovannetti E, Peters GJ. Overcoming crizotinib resistance in ALK-rearranged NSCLC with the second-generation ALK-inhibitor ceritinib. *Expert Review of Anticancer Therapy*. 2016:1-11.
47. Créquit P, Wislez M, Feith JF, Rozensztajn N, Jabot L, Friard S, et al. Crizotinib associated with ground-glass opacity predominant pattern interstitial lung disease a retrospective observational cohort study with a systematic literature review. *Journal of Thoracic Oncology*. 2015;10(8):1148-55.

