



PERÚ

Sector  
Salud

Instituto Nacional de  
Enfermedades Neoplásicas



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

# INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

## EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

REVISIÓN RÁPIDA N° 016-2022

### **Crizotinib como tratamiento de primera línea para cáncer de pulmón de células no pequeñas con mutación ROS1**

JEFATURA INSTITUCIONAL

UNIDAD FUNCIONAL DE EVALUACIÓN DE  
TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Lima, 22 de Julio del 2022



<b>Revisión Rápida N° 016-2022.</b> Crizotinib como tratamiento de primera línea para cáncer de pulmón de células no pequeñas con mutación ROS1	Código: <b>UFETS-INEN.RR N° 016-2022</b>	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: <b>2022</b>	Versión: <b>V.01</b>

**MC. Mg. Eduardo Payet Meza**

Jefe Institucional

Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

**MC. Jorge Dunstan Yataco**

Director General de la Dirección de Control de Cáncer

**MC. Karina Aliaga**

Responsable de la Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

**Elaborado por:**

Rodrigo Motta Guerrero

**Fuente de financiación:**

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

**Conflicto de intereses:**

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

**Citación:**

Este documento deberá citarse de la siguiente manera:

UFETS-INEN. Evaluación de tecnología sanitaria revisión rápida N° 016-2022. "Crizotinib como tratamiento de primera línea para cáncer de pulmón de células no pequeñas con mutación ROS1". Lima, julio del 2022.

**Correspondencia:**

Esta versión estará disponible por un periodo de 2 meses en una versión abierta a comentarios y sugerencias. Para enviar sus comentarios sobre esta evaluación, escriba a:

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

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

<http://www.inen.sld.pe>  
[mesadepartsvirtualufets@inen.sld.pe](mailto:mesadepartsvirtualufets@inen.sld.pe)



<b>Revisión Rápida N° 016-2022.</b> Crizotinib como tratamiento de primera línea para cáncer de pulmón de células no pequeñas con mutación ROS1	Código: <b>UFETS-INEN.RR N° 016-2022</b>	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: <b>2022</b>	Versión: <b>V.01</b>

## INDICE

I.	RESUMEN EJECUTIVO	4
II.	ANTECEDENTES	5
III.	DATOS DE LA SOLICITUD	5
IV.	ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN	5
V.	INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA	7
VI.	RESUMEN DE LA EVIDENCIA	8
VII.	RESUMEN DE DISPONIBILIDAD	15
VIII.	RESUMEN DE LA EVALUACIÓN DE COSTOS	16
IX.	RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO	16
X.	DISCUSIÓN	16
XI.	CONCLUSIONES	17



<b>Revisión Rápida N° 016-2022.</b> Crizotinib como tratamiento de primera línea para cáncer de pulmón de células no pequeñas con mutación ROS1	Código: <b>UFETS-INEN.RR N° 016-2022</b>	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: <b>2022</b>	Versión: <b>V.01</b>

## I. RESUMEN EJECUTIVO

- El cáncer de pulmón es una de las neoplasias con mayor incidencia y mortalidad a nivel mundial. En nuestro país, el cáncer de pulmón es el causante de aproximadamente 2,595 defunciones durante el año 2020, siendo la segunda neoplasia con mayor mortalidad en ambos sexos. Por general, el cáncer de pulmón es diagnosticado en etapas avanzadas de la enfermedad y la supervivencia a los 5 años es menor al 10%.
- Los pacientes con CPCNP avanzado con rearrreglo del ROS-1 representan el 0.9-2.6% del total de casos. La mutación del ROS-1 es más frecuente en pacientes jóvenes, de sexo femenino y sin antecedente de tabaquismo. Además, se asocia con una mayor frecuencia de metástasis al SNC durante el diagnóstico y evolución del cáncer. Crizotinib es un inhibidor tirosina quinasa que inhibe la activación de las vías de señalización que permiten el desarrollo del cáncer, obteniendo potencial beneficio en supervivencia en esta subpoblación.
- Se realizó búsqueda sistemática en MEDLINE, COCHRANE, BRISA, TRIPDATABASE y INAHTA.
- Las guías de práctica clínica internacionales (NCCN, ASCO, NICE y ESMO) recomiendan el empleo de Crizotinib en pacientes con CPCNP EC IV con mutación del ROS1.
- Una revisión sistemática publicada recientemente, reportó que Crizotinib fue seguro y eficaz en pacientes con ROS1 mutado. Con una TRO de 77.4% (IC 95%, 72.8-82.1%), una mSLP de 14.5 meses (5.5-22.8 meses) y una mSG de 32.6 meses (17.2-51.4 meses) obtenidas, apunta a que Crizotinib es un agente con eficacia importante en esta población de pobre pronóstico. Además, la toxicidad severa fue infrecuente y manejable. Los EA  $\geq 3$  registrados con mayor frecuencia fueron: neutropenia (5.7%), elevación de transaminasas (4.2%), anemia (2.4%), náuseas (1.8%) y vómitos (1.6%).
- Los ensayos clínicos prospectivos encontrados, reportan beneficio en TRO, SLP y SG; y frecuencia baja de EA grado 3-4 con Crizotinib en las poblaciones de estudio con mutación del ROS1. De forma similar, los estudios retrospectivos encontrados, reportan beneficio en supervivencia con el uso de Crizotinib en la población ROS1 mutado procedente de Asia.
- Con respecto al costo de la aplicación de Crizotinib, el costo de tratamiento de un paciente durante un año es de aproximadamente S/. 111,930.9. Se estima que aproximadamente 02 pacientes recibirían Crizotinib anualmente, por lo cual el costo estimado sería aproximadamente S/. 223,861.80.
- Se presentó la evidencia encontrada en la reunión de la Unidad Funcional de Tecnología Sanitaria (UFETS). Luego de discusión y analizar la evidencia, el panel concluye que Crizotinib debe adoptarse como opción de tratamiento como primera línea en CPCNP EC IV con mutación del ROS1.



<b>Revisión Rápida N° 016-2022.</b> Crizotinib como tratamiento de primera línea para cáncer de pulmón de células no pequeñas con mutación ROS1		Código: <b>UFETS-INEN.RR N° 016-2022</b>	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)		Elaboración: <b>2022</b>	Versión: <b>V.01</b>

## II. ANTECEDENTES

En cumplimiento del inciso d, sobre nuestras funciones como UFETS, que dice: “Evaluar aquellas tecnologías sanitarias requeridas por órganos usuarios, que sean nuevas para la entidad y/o no cuenten con cobertura financiera de la/las IAFAS”, realizamos esta revisión rápida.

## III. DATOS DE LA SOLICITUD

<b>Intervención solicitada:</b>	Crizotinib
<b>Indicación específica:</b>	Tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) metastásico ROS1 positivo
<b>Población</b>	02 casos al año*

\*Proyectado por el área de Medicina oncológica.

## IV. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

### a. PREGUNTA CLÍNICA

¿En los pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma de pulmón EC IV, con mutación ROS1, sin tratamiento sistémico previo, ¿Cuál es la eficacia y seguridad de Crizotinib en comparación con quimioterapia?

<b>P</b>	Pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma de pulmón EC IV, con mutación ROS1, sin tratamiento sistémico previo
<b>I</b>	Crizotinib
<b>C</b>	Quimioterapia
<b>O</b>	Sobrevida Global (SG) Sobrevida Libre de Progresión (SLP) Tasa de respuesta objetiva (TRO) Seguridad

### b. RECOLECCIÓN DE LOS MANUSCRITOS A REVISAR

#### Tipos de estudios:

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

- Sumarios y guías de práctica clínica.
- Revisiones sistemáticas y/o meta-análisis.
- Ensayos Controlados Aleatorizados (ECA)



<b>Revisión Rápida N° 016-2022.</b> Crizotinib como tratamiento de primera línea para cáncer de pulmón de células no pequeñas con mutación ROS1		Código: <b>UFETS-INEN.RR N° 016-2022</b>	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)		Elaboración: <b>2022</b>	Versión: <b>V.01</b>

- Estudios Observacionales (cohortes, caso y control, descriptivos)

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

#### Fuentes de información:

- De acceso libre
- Bases de datos: Pubmed, Cochrane.

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

#### Términos de Búsqueda

Considerando la pregunta PICO se construyó dos estrategias de búsqueda en COCHRANE y PUBMED, sin restricciones en el idioma ni en periodo de publicación. A continuación, se detallan las estrategias de búsqueda realizadas hasta julio del 2022.

Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado respuesta pregunta clínica
<b>COCHRANE</b>	Search: ((([mh "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"] OR "Non-Small Cell":ti,ab OR Non-Small-Cell:ti,ab OR "Non Small Cell":ti,ab) AND (Neoplas*:ti,ab OR Carcinoma:ti,ab OR Cancer*:ti,ab OR Malignan*:ti,ab)) AND ("ROS1 protein, human":kw OR ROS1:ti,ab)) AND (53AH36668S OR [mh Crizotinib] OR Crizotinib:ti,ab OR Xalkori:ti,ab)	<b>19 estudios</b> <b>Seleccionados: 05</b>
<b>PUBMED</b>	Search: (((("Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[Mesh] OR "Non-Small Cell"[Tiab] OR "Non-Small-Cell"[Tiab] OR "Non Small Cell"[Tiab]) AND (Neoplas*[Tiab] OR Carcinoma[TIAB] OR Cancer*[TIAB] OR Malignan*[Tiab])) AND ("ROS1 protein, human" [Supplementary Concept] OR "ROS1"[TiAB])) AND (53AH36668S OR "Crizotinib"[Mesh] OR "Crizotinib"[Tiab] OR Xalkori[Tiab])	<b>339 estudios</b> <b>Seleccionados: 01</b>

Paralelamente, se buscó publicaciones sobre evaluaciones de tecnología sanitarias en las bases de datos de TRIP DATABASE, BRISA e INAHTA, utilizando términos básicos y búsquedas simples para abarcar la mayor cantidad de publicaciones.

Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado respuesta pregunta clínica
<b>TRIP</b>	Search: "crizotinib", "ros1" "ros-1"	<b>11 estudios</b>



<b>Revisión Rápida N° 016-2022.</b> Crizotinib como tratamiento de primera línea para cáncer de pulmón de células no pequeñas con mutación ROS1		Código: <b>UFETS-INEN.RR N° 016-2022</b>	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)		Elaboración: <b>2022</b>	Versión: <b>V.01</b>

<b>DATABASE</b>		<b>Seleccionados: 5</b>
<b>BRISA</b>	Search: "crizotinib", "ros1" "ros-1"	<b>19 estudios</b> <b>Seleccionados: 0</b>
<b>INAHTA</b>	Search: "crizotinib", "ros1"	<b>339 estudios</b> <b>Seleccionados: 01</b>

## V. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA

El cáncer de pulmón es una de las principales neoplasias a nivel mundial y causante de una alta mortalidad con 1.8 millones de defunciones.<sup>1</sup> Según GLOBOCAN, durante el año 2020, aproximadamente 2,888 casos nuevos de cáncer de pulmón fueron diagnosticados y un total de 2,595 defunciones fueron reportadas en el Perú. Con estas cifras el cáncer de pulmón alcanzó la séptima incidencia más frecuente y la segunda mortalidad más alta en ambos sexos, en nuestro país.<sup>2</sup> Por general, el cáncer de pulmón es diagnosticado en etapas avanzadas de la enfermedad y la sobrevivida a los 5 años sigue siendo menor al 10%.<sup>3</sup> Por este motivo, el estudio de alteraciones moleculares que comandan la carcinogénesis en cáncer de pulmón ha sido de especial interés en la última década. De esta forma, el descubrimiento de mutaciones como del gen del Factor de Crecimiento Epidermoide (EGFR) y el rearreglo del gen de la cinasa de Linfoma Anaplásico (ALK), han permitido un tratamiento específico y han sentado la base del tratamiento personalizado del cáncer de pulmón.<sup>4</sup>

Otra de las mutaciones estudiadas ha sido el ROS-1. El rearreglo del ROS-1 se presenta en el 0.9-2.6% de los casos de cáncer de pulmón. La mutación del ROS-1 es más frecuente en pacientes jóvenes, de sexo femenino y sin antecedente de tabaquismo. Los pacientes ROS-1 positivo suelen asociarse con una histología de tipo lepidica, acinar o sólida; y la mayoría (> 90%) con expresión del TTF1. La pequeña cantidad de pacientes que presenta esta mutación limita estudios de grandes muestras poblacionales. Sin embargo, pequeños reportes sugieren que los pacientes con mutación ROS-1 se asocian a una mayor frecuencia de metástasis del SNC (36%). Además, el lugar más frecuente de progresión es en el SNC (47%). Todas estas

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

<sup>2</sup> Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021 May;71(3):209-249.

<sup>3</sup> Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol.* 2007;2:706-14.

<sup>4</sup> Cheng L, Alexander RE, MacLennan GT, et al.. Molecular pathology of lung cancer: key to personalized medicine.. *Mod Pathol.* 2012;25:347-69.



<b>Revisión Rápida N° 016-2022.</b> Crizotinib como tratamiento de primera línea para cáncer de pulmón de células no pequeñas con mutación ROS1		Código: <b>UFETS-INEN.RR N° 016-2022</b>	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)		Elaboración: <b>2022</b>	Versión: <b>V.01</b>

características le confieren un mal pronóstico a una población de pacientes económicamente activa.<sup>5,6,7</sup>

Crizotinib es un inhibidor tirosina quinasa que bloquea la proteína transmembrana, inhibiendo de esta forma la activación de las cascadas moleculares y la vía de señalización del PI3K-AKT-mTOR, la vía RAS-RAF-MEK-ERK y la vía JAK-STAT; con la subsecuente inhibición del crecimiento de células tumorales, bloqueo de la apoptosis y metástasis a distancia. El motivo de este documento es la evaluación de la eficacia y seguridad del Crizotinib en pacientes con CPCNP EC IV con mutación del ROS-1.<sup>8</sup>

## VI. RESUMEN DE LA EVIDENCIA

### 6.1.- EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA.

RECOMENDACIONES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA			
INSTITUCIÓN	TECNOLOGÍA	INDICACIÓN	DECISION
<b>Pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR) Canadá (2019)<sup>9</sup></b>	<b>Crizotinib</b>	Crizotinib como agente de primera línea de terapia en pacientes con CPCNP Avanzado ROS1-positivo.	Si

<sup>5</sup> Korpanty GJ et al. Biomarkers That Currently Affect Clinical Practice in Lung Cancer: EGFR, ALK, MET, ROS-1, and KRAS. *Front Oncol.* **2014** Aug 11;4:204. doi: 10.3389/fonc.2014.00204. PMID: 25157335; PMCID: PMC4127527.

<sup>6</sup> Sung H et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* **2021** May;71(3):209-249.

<sup>7</sup> Patil T et al. (2018). The Incidence of Brain Metastases in Stage IV ROS1-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer and Rate of Central Nervous System Progression on Crizotinib. *Journal of thoracic oncology: official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*, 13(11), 1717–1726. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2018.07.001>

<sup>8</sup> D'Angelo et al. Focus on ROS1-Positive Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): Crizotinib, Resistance Mechanisms and the Newer Generation of Targeted Therapies. *Cancers (Basel).* **2020** Nov 6;12(11):3293. doi: 10.3390/cancers12113293. PMID: 33172113; PMCID: PMC7694780.

<sup>9</sup> pCODR EXPERT REVIEW COMMITTEE (pERC) FINAL RECOMMENDATION. As a single agent as first-line treatment for patients with ROS1-positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). Submitted Reimbursement Request: As a single agent as first-line treatment for patients with ROS1-positive advanced non-small cell lung





<b>Revisión Rápida N° 016-2022.</b> Crizotinib como tratamiento de primera línea para cáncer de pulmón de células no pequeñas con mutación ROS1	Código: <b>UFETS-INEN.RR N° 016-2022</b>	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: <b>2022</b>	Versión: <b>V.01</b>

El Pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR) publicó en el año 2019 una evaluación correspondiente al empleo de Crizotinib en pacientes con CPCNP avanzado con mutación del ROS-1. Los evaluadores determinan que los pacientes con rearrreglo del ROS-1 presentan beneficio clínico cuando son tratados con Crizotinib.

## 6.2.- RECOMENDACIONES DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA.

- **Guías de prácticas clínicas en oncología de la Red Nacional Integral de Cáncer (NCCN por sus siglas en inglés)<sup>10</sup>:**  
Las guías NCCN en su última versión (Versión 1, 2022); recomienda como primera línea de tratamiento de pacientes con CPCNP EC IV con rearrreglo del ROS-1 a tres agentes con el mismo nivel de evidencia: Crizotinib (IIA), Entrectinib (IIA), Ceritinib (IIA).
- **Guías de la Asociación Americana de Oncología “Therapy for Stage IV Non–Small-Cell Lung Cancer with Driver Alterations: ASCO Living Guideline” (ASCO por sus siglas en inglés)<sup>11</sup>:**  
Las guías ASCO, publicadas en el 2022, recomienda como primera línea de tratamiento de pacientes con CPCNP EC IV con rearrreglo del ROS-1, ECOG 0-2, previamente no tratados al uso de los siguientes agentes: Crizotinib, Entrectinib (Calidad de Evidencia: Baja, Fuerza de Recomendación; Moderada), tratamiento estándar dado en pacientes sin Mutación driver (Calidad de Evidencia: Baja, Fuerza de Recomendación; Moderada) y Ceritinib, Lorlatinib (Calidad de Evidencia: Baja, Fuerza de Recomendación; Débil).
- **Guía Canadiense “Therapy for Stage IV Non–Small-Cell Lung Cancer With Driver Alterations<sup>12</sup>”**  
La guía canadiense, publicada en el año 2020, recomienda como primera línea de tratamiento de pacientes con CPCNP EC IV con rearrreglo del ROS-1 a los siguientes agentes: Crizotinib, Entrectinib, Ceritinib, Lorlatinib o algún agente de tratamiento estándar dado en pacientes sin Mutación driver.
- **Guías de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO por sus siglas en inglés)<sup>13</sup>:**

---

cancer (NSCLC).

<sup>10</sup> NCCN Guidelines. Version 1 2022

<sup>11</sup> Therapy for Stage IV Non–Small-Cell Lung Cancer With Driver Alterations: ASCO Living Guideline ASCO Guidelines. 2022

<sup>12</sup> Therapy for Stage IV Non–Small-Cell Lung Cancer With Driver Alterations Canada Guidelines. 2020.

<sup>13</sup> Metastatic NSCLC: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and



<b>Revisión Rápida N° 016-2022.</b> Crizotinib como tratamiento de primera línea para cáncer de pulmón de células no pequeñas con mutación ROS1		Código: <b>UFETS-INEN.RR N° 016-2022</b>	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)		Elaboración: <b>2022</b>	Versión: <b>V.01</b>

La guía ESMO (2019) recomienda como primera línea de tratamiento de pacientes con CPCNP EC IV con rearrreglo del ROS-1 a los siguientes agentes: Crizotinib (IIIA; MCBS 3) y quimioterapia 2basada en Platino (IVA).

- **Guías National Institute for Health and Care Excellence (NICE por sus siglas en inglés)<sup>14</sup>.**

La guía NICE (2018) recomienda el empleo de Crizotinib en los pacientes con CPCNP EC IV con rearrreglo del ROS-1.

### 6.3.- REVISIONES SISTEMÁTICAS/META-ANÁLISIS:

Se encontraron referencias en Medline/PubMed y Cochrane, de las cuales al filtrar por revisiones sistemáticas/meta análisis se obtuvo 1 referencia que tras la lectura se detallan a continuación.

NOMBRE DEL ESTUDIO	RESUMEN DE LA RS/MA
Efficacy and Safety of Crizotinib in the Treatment of Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer with ROS1 Rearrangement or MET Alteration: A Systematic Review and Meta-Analysis (2020) <sup>15</sup>	<p>Objetivos: Evaluar la eficacia (TRO y TCE) y seguridad (EA) de inhibidores de ALK en CPCNP EC IV ROS 1 mutado.</p> <p>Metodología: Búsqueda sistemática y metaanálisis.</p> <p>Resultados: 16 ensayos clínicos incluidos. TCE = 93.2% (IC 95%, 90.8-95.5%), TRO = 77.4% (IC 95%, 72.8-82.1%), mSLP = 14.5 meses (5.5-22.8 meses) y mSG = 32.6 meses (17.2-51.4 meses). Los EA ≥ 3 más comunes registrados fueron: neutropenia (5.7%), elevación de transaminasas (4.2%), anemia (2.4%), náuseas (1.8%) y vómitos (1.6%).</p> <p>Conclusiones: El uso de Crizotinib en paciente con CPCNP ECIV ROS-1 mutado es seguro y eficaz. Tratamiento con inhibidores de ALK mejora la SLP.</p>

#### Análisis de la evidencia

Elliott publicó una revisión sistemática/metaanálisis con el objetivo de evaluar la seguridad y eficacia del tratamiento de inhibidores del ALK en pacientes con CPCNP. Realizaron una búsqueda sistemática de ensayos clínicos aleatorizados en Pubmed y Web of Science. Posteriormente, se realizó un metaanálisis analizando como objetivos

follow-up. 2019.

<sup>14</sup> Crizotinib for treating ROS1-positive advanced NSCLC. NICE. July, 2018.

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



<b>Revisión Rápida N° 016-2022.</b> Crizotinib como tratamiento de primera línea para cáncer de pulmón de células no pequeñas con mutación ROS1	Código: <b>UFETS-INEN.RR N° 016-2022</b>	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: <b>2022</b>	Versión: <b>V.01</b>

principales la tasa de respuesta objetivo (TRO), tasa de control de enfermedad (TCE) y eventos adversos (EA). Dieciséis ensayos clínicos aleatorizados de brazo único que enrolaron pacientes con CPCNP EC IV con rearreglo ROS1 fueron finalmente incluidos. El grupo de pacientes que recibió Crizotinib alcanzó una tasa de control de enfermedad (TCE) del 93.2% (IC 95%, 90.8-95.5%) y una TRO del 77.4% (IC 95%, 72.8-82.1%). Las poblaciones evaluadas tenían características similares y se determina que la heterogeneidad no afectó la validez de los resultados obtenidos ( $I^2 > 25\%$ ). Con respecto a la supervivencia, 13 ensayos registraron la mediana de SLP (mSLP) y sólo 06 ensayos registraron la mediana de SG (mSG). La mSLP y mSG alcanzadas fueron de 14.5 meses (5.5-22.8 meses) y 32.6 meses (17.2-51.4 meses), respectivamente. No hubo diferencia en eficacia entre los pacientes expresores y no-expresores de CD74. Con respecto a la toxicidad, los EA más frecuentes fueron: alteraciones visuales (43.7%), edema (42.9%), fatiga (40.1%), náuseas (39.7%), diarrea (36.9%), vómitos (36.2%) y elevación de transaminasas (35%). Los EA  $\geq 3$  fueron muy infrecuentes, los más comunes registrados fueron: neutropenia (5.7%), elevación de transaminasas (4.2%), anemia (2.4%), náuseas (1.8%) y vómitos (1.6%).

Se aplicó la herramienta AMSTAM II, con la cual se evaluó el nivel de calidad de la revisión sistemática (Gráfico N°1). La revisión sistemática no cuenta con justificación a alguna desviación presentada en el protocolo, tiene un empleo parcial de una estrategia de búsqueda bibliográfica comprensiva, no cuenta con una lista de estudios excluidos ni la justificación de su exclusión, cuenta con evaluación parcial del potencial impacto del riesgo de los sesgos de estudios individuales en los resultados del metaanálisis y se tomó en cuenta sólo parcialmente el riesgo de sesgo de los estudios individuales cuando se interpretó o discutió los resultados y no contó con una evaluación adecuada de sesgos de publicación y discusión del probable impacto en los resultados. Debido a estos resultados, se concluye que la revisión sistemática cuenta con un puntaje de 08; por ende, un nivel de confianza general críticamente bajo.



<b>Revisión Rápida N° 016-2022.</b> Crizotinib como tratamiento de primera línea para cáncer de pulmón de células no pequeñas con mutación ROS1	Código: <b>UFETS-INEN.RR N° 016-2022</b>	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: <b>2022</b>	Versión: <b>V.01</b>

Gráfico N°1: Aplicación de AMSTAR II

AMSTAR II				
Efficacy and Safety of Crizotinib in the Treatment of Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer with ROS1 Rearrangement or MET Alteration: A Systematic Review and Meta-Analysis				
Preguntas	Respuestas (marcar una)			
	Sí	No	Si Parcial	Otro
1. Si la pregunta de investigación y los criterios de inclusión incluyen los componentes PICO	X			
2. Diseño a priori y justificación a alguna desviación del protocolo		X		
3. Explicación de la selección de los diseños para la inclusión en la revisión	X			
4. Utilización de una estrategia de búsqueda bibliográfica comprensiva			X	
5. Se realizó una selección de estudios duplicados	X			
6. Se realizó una extracción de data duplicada	X			
7. Se proporcionó una lista de estudios excluidos y la justificación		X		
8. Descripción de estudios incluidos en detalle	X			
9. Uso de técnica satisfactoria para evaluación de sesgos de los estudios individuales seleccionados	X			
10. Reporte del origen de los financiamientos de los estudios incluidos		X		
11. Uso de métodos estadísticos apropiados para la combinación de resultados	X			
12. Evaluación del potencial impacto del riesgo de los sesgos de estudios individuales en los resultados del metaanálisis			X	
13. Se tomó en cuenta el riesgo de sesgo de los estudios individuales cuando se interpretó o discutió los resultados;			X	
14. Explicación satisfactoria y discusión de alguna heterogeneidad observada en los resultados	X			
15. Evaluación adecuada de los sesgos de publicación y discusión del probable impacto en los resultados		X		
16. Declaración de conflicto de intereses				
<b>Puntaje</b>	<b>8</b>			
<b>Confianza General</b>	<b>Criticamente bajo</b>			

**6.4.- ESTUDIOS CLÍNICOS RELEVANTES:**

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

NOMBRE DEL ESTUDIO	RESUMEN DEL ESTUDIO
Crizotinib in ROS1-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): updated results, including overall survival, from	<p>Objetivo principal: TRO y seguridad. Objetivos secundarios: SLP y SG.</p> <p>Metodología: Fase 1, brazo único.</p> <p>Resultados: TRO 72% (IC 95%, 58%-83%), incluyendo 06 RC y 32 RP. La mSLP fue 19.3 meses (IC 95%, 15.2-45-2) y la mSG fue 51.4 meses (IC 95%, 29.3-No alcanzado).</p>



<b>Revisión Rápida N° 016-2022.</b> Crizotinib como tratamiento de primera línea para cáncer de pulmón de células no pequeñas con mutación ROS1		Código: <b>UFETS-INEN.RR N° 016-2022</b>	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)		Elaboración: <b>2022</b>	Versión: <b>V.01</b>

PROFILE 1001 <sup>16</sup> (Shaw et al, 2019)	El 36% de pacientes presentó EAs grado 3-4.
Safety and Efficacy of Crizotinib in Patients With Advanced or Metastatic ROS1-Rearranged Lung Cancer (EUCROSS): A European Phase II Clinical Trial <sup>17</sup> (Michels et al, 2019)	Objetivo principal: TRO. Objetivos secundarios: SLP, SG, seguridad, calidad de vida.  Metodología: Fase 2, brazo único.  Resultados: TRO 70% (IC 95%, 51-85%), mSLP 20 meses (IC 95%, 10.1-No alcanzado), mSG no fue alcanzada. La SG al año fue 83%.  El 24% de pacientes presentó EA grado 3-4.
Phase II Study of Crizotinib in East Asian Patients With ROS1-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer <sup>18</sup> (Wu et al, 2018)	Objetivo: Objetivo principal.  Metodología: Fase 2, brazo único.  Resultados: TRO 71.7% (IC 95%, 63%-79.3%), incluyendo 17 RC y 74 RP, mSLP 15.9 meses (IC 95%, 12.9-24 meses), mSG 32.5 meses (IC 95%, 32.5-No alcanzado).  El 25.2% de pacientes presentó EA grado 3-4. Sólo 01 paciente discontinuó Crizotinib por toxicidad.

<sup>16</sup> Shaw AT et al. Crizotinib in ROS1-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): updated results, including overall survival, from PROFILE 1001. *Ann Oncol.* 2019 Jul 1;30(7):1121-1126. doi: 10.1093/annonc/mdz131. PMID: 30980071; PMCID: PMC6637370.

<sup>17</sup> Michels S et al. Safety and Efficacy of Crizotinib in Patients With Advanced or Metastatic ROS1-Rearranged Lung Cancer (EUCROSS): A European Phase II Clinical Trial. *J Thorac Oncol.* 2019 Jul;14(7):1266-1276. doi: 10.1016/j.jtho.2019.03.020. Epub 2019 Apr 9. PMID: 30978502.

<sup>18</sup> Wu YL, Yang JC, Kim DW, Lu S, Zhou J, Seto T, Yang JJ, Yamamoto N, Ahn MJ, Takahashi T, Yamanaka T, Kemner A, Roychowdhury D, Paolini J, Usari T, Wilner KD, Goto K. Phase II Study of Crizotinib in East Asian Patients With ROS1-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2018 May 10;36(14):1405-1411. doi: 10.1200/JCO.2017.75.5587. Epub 2018 Mar 29. PMID: 29596029.



<b>Revisión Rápida N° 016-2022.</b> Crizotinib como tratamiento de primera línea para cáncer de pulmón de células no pequeñas con mutación ROS1	Código: <b>UFETS-INEN.RR N° 016-2022</b>	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: <b>2022</b>	Versión: <b>V.01</b>

### a. Análisis de la evidencia

Shaw<sup>16</sup> evalúa la eficacia y seguridad de Crizotinib (250 mg, VO BID) en un ensayo fase 1 de brazo único. Pacientes con diagnóstico de CPCNP EC IV con rearreglo ROS1, detectado con PCR o FISH, fueron enrolados. El objetivo principal del estudio fue la determinación de TRO y seguridad; SLP y SG fueron objetivos secundarios. Cincuenta y tres pacientes fueron incluidos finalmente. La duración mediana de tratamiento fue de 22.4 meses. La TRO alcanzada fue 72% (IC 95%, 58%-83%), incluyendo 06 pacientes que alcanzaron respuesta completa y 32 pacientes respuesta parcial. La mSLP y la mSG fueron 19.3 meses (IC 95%, 15.2-45.2) y 51.4 meses (IC 95%, 29.3-No alcanzado), respectivamente. Hasta el momento de estudio de la cohorte, 26 pacientes (49%) fallecieron y 27 pacientes (51%) siguen vivos. La tasa de SG al año, 2 años, 3 años y 4 años de seguimiento fue 79%, 67%, 53% y 51%; respectivamente. No hubo correlación entre SG y el patrón de fusión ROS1.

Michels<sup>17</sup> publicó un ensayo fase 2, de brazo único, donde evaluó la seguridad y eficacia de Crizotinib (250 mg BID). Pacientes con CPCNP EC IV con rearreglo del ROS1 (FISH), de 20 centros de Europa (Alemania, España y Suiza). EL objetivo principal fue evaluar la TRO; mientras que los objetivos secundarios fueron la determinación de la SLP, SG, seguridad y calidad de vida. Treinta y cuatro pacientes con rearreglo del ROS1 fueron incluidos. La TRO obtenida fue del 70% (IC 95%, 51-85%), la mSLP fue 20 meses (IC 95%, 10.1-No alcanzado) y la mSG no fue alcanzada. La tasa de SG al año fue de 83%. Estos resultados fueron similares a los obtenidos del ensayo PROFILE 1001. Entre otros hallazgos interesantes, se reportó que los portadores de CD74+ tienen tendencia a presentar mayor TRO y SLP más prolongada. Los pacientes portadores de la co-mutación TP53 se asoció con una mSLP significativamente más corta que aquellos sin mutación TP53 (7 meses vs 24.1 meses; p=0.022). La toxicidad del tratamiento fue leve; si bien el 97% de pacientes presentaron eventos adversos, sólo el 24% presentaron EA grado 3-4.

Wu<sup>18</sup> publicó un ensayo clínico fase 2, también de brazo único, donde se evaluó el uso de Crizotinib (250 mg BID) en una población de pacientes con diagnóstico de CPCNP EC IV con rearreglo ROS1 (PCR), procedente de 37 centros del Este de Asia (China, Japón, Corea del Sur y Taiwán). Ciento veintisiete pacientes con rearreglo del ROS1 fueron incluidos. Los resultados obtenidos fueron muy similares a los reportados en los 02 ensayos clínicos previos. La TRO 71.7% (IC 95%, 63%-79.3%), incluyendo 17 con respuesta completa y 74 con respuesta parcial. La mSLP fue de 15.9 meses (IC 95%, 12.9-24 meses), la mSG fue de 32.5 meses (IC 95%, 32.5-No alcanzado) y la tasa de SG al 1 año fue del 51%. La tasa de SG al 1 año, 2 años, 3 años y 4 años fue 79%, 67%, 53% y 51%; respectivamente. La toxicidad reportada fue leve, sólo el 25.2% de pacientes presentaron EA grado 3-4. Sólo 01 paciente discontinuó Crizotinib por toxicidad.



<b>Revisión Rápida N° 016-2022.</b> Crizotinib como tratamiento de primera línea para cáncer de pulmón de células no pequeñas con mutación ROS1	Código: <b>UFETS-INEN.RR N° 016-2022</b>	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: <b>2022</b>	Versión: <b>V.01</b>

Los ensayos clínicos evaluados tienen un diseño de brazo único, por lo cual no fue posible aplicar la herramienta GRADE y evaluar la calidad de resultados de cada estudio.

### 6.5.- ESTUDIOS RETROSPECTIVOS RELEVANTES:

Shen<sup>19</sup> publicó un estudio retrospectivo incluyendo pacientes con CPCNP EC IV procedentes de Shangay, quienes presentaban rearrreglo ROS1 detectado mediante PCR, y fusión del ROS1 detectada a través de NGS, durante el periodo 2010-2017. Un grupo de pacientes recibió Crizotinib (61%), mientras que un segundo grupo recibió la combinación Carboplatino-Pemetrexed (39%). Setenta y siete pacientes con rearrreglo ROS1 fueron finalmente incluidos. Crizotinib mejoró de forma estadísticamente significativa la TRO (86.7% vs 44.7%;  $p < 0.001$ ) y la mSLP (18.4 meses vs 8.6 meses;  $p < 0.001$ ) en comparación con el grupo que recibió quimioterapia. Crizotinib no mejoró estadísticamente SG entre ambos grupos (No alcanzado vs 28.4 meses; IC 95% 20.7-36;  $p = 0.176$ ) ni la tasa de control de enfermedad (96.7% vs 85.1%;  $p = 0.14$ ). Treinta y siete pacientes tuvieron crossover luego de progresión de enfermedad, lo cual pudo impactar en los resultados finales de supervivencia. No hubo diferencia en SG entre ambos grupos (38.6 meses vs 32.8 meses;  $p = 0.805$ ).

Zhang<sup>20</sup> publicó un estudio retrospectivo incluyendo pacientes con CPCNP EC IV con rearrreglo ROS1, detectado a través de FISH y NGS. La población de pacientes incluida fue procedente de China, durante el periodo 2018-2020. Doscientos treinta y cinco pacientes fueron incluidos, de los cuales 168 recibieron Crizotinib y 67 recibieron Quimioterapia. El grupo de pacientes que recibió Crizotinib alcanzó una TRO (85.7% vs 44.7%;  $p = 0.003$ ) y mSLP (18 meses vs 7 meses;  $p < 0.001$ ) significativamente más prolongada en comparación con el grupo Quimioterapia. Los pacientes con expresión CD74-ROS1 alcanzaron una mSLP más corta con Crizotinib que los pacientes sin esta expresión (17.0 meses vs. 21.0 meses;  $p = 0.008$ ). Pacientes con metástasis en SNC alcanzaron mSLP más corta con Crizotinib que aquellos sin metástasis del SNC (16.0 m vs. 22.0 meses;  $p = 0.03$ ). La co-mutación del TP53 fue la más frecuentemente detectada en este estudio.

## VII. RESUMEN DE DISPONIBILIDAD

Crizotinib (Xalkori) está disponible como cápsula de 200 mg y 250 mg, para vía oral, en el Perú y es distribuido por PFIZER S.A. Crizotinib tiene aprobación de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú (DIGEMID) y cuenta con

<sup>19</sup> Shen L et al. First-line crizotinib versus platinum-pemetrexed chemotherapy in patients with advanced ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. *Cancer Med.* **2020** May;9(10):3310-3318. doi: 10.1002/cam4.2972. Epub 2020 Mar 13. PMID: 32167664; PMCID: PMC7221427.

<sup>20</sup> Zhang Y et al. Clinical and molecular factors that impact the efficacy of first-line crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer: a large multicenter retrospective study. *BMC Med.* **2021** Sep 13;19(1):206. doi: 10.1186/s12916-021-02082-6. PMID: 34511132; PMCID: PMC8436549.



<b>Revisión Rápida N° 016-2022.</b> Crizotinib como tratamiento de primera línea para cáncer de pulmón de células no pequeñas con mutación ROS1		Código: <b>UFETS-INEN.RR N° 016-2022</b>	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)		Elaboración: <b>2022</b>	Versión: <b>V.01</b>

Registro Sanitario vigente (EE03676)<sup>21</sup>.

### VIII. RESUMEN DE LA EVALUACIÓN DE COSTOS

Denominación Común Internacional (DCI)	Forma Farmacéutica	Concentración	Vía de Administración	Dosis Diaria	Costo Diario	Duración de Tratamiento	Costo mensual del Tratamiento
<b>Crizotinib</b>	Capsula dura	250 mg	VO	500 mg	S/. 306.66*	12 meses	S/. 111,930.9

Número de pacientes Estimados al Año: 2 pacientes\*

Costo Total estimado: S/. 223,861.80

\* Costo proporcionado por el Área usuaria

### IX. RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO

#### A. AGENCIAS REGULADORAS

TECNOLOGÍA	INDICACIONES APROBADAS	
	FDA <sup>22</sup>	EMA <sup>23</sup>
<b>Crizotinib</b>	FDA aprueba Crizotinib en CPCNP EC IV con ROS-1 mutado (Marzo, 2016).	EMA aprueba Crizotinib como terapia de primera línea en CPCNP con ROS-1 mutado (Julio, 2016).

### X. DISCUSIÓN

El cáncer de pulmón es una de las principales neoplasias a nivel mundial y causante de una alta mortalidad. Aproximadamente 2,595 defunciones fueron reportadas en el Perú durante el año 2020, lo que lo vuelve la segunda neoplasia con la mortalidad más alta en ambos sexos en Perú. Por general, el cáncer de pulmón es diagnosticado en etapas avanzadas de la enfermedad y la sobrevivida a los 5 años es menor al 10%. Los pacientes con CPCNP avanzado con rearreglo del ROS-1 representan el 0.9-2.6% del total de casos. La mutación del ROS-1 es más frecuente

<sup>21</sup> OPM | Bienvenido (minsa.gob.pe)

<sup>22</sup> Xalkori (crizotinib) FDA Approval History - Drugs.com

<sup>23</sup> EMA Recommends Extension of Therapeutic Indications for Crizotinib | ESMO





<b>Revisión Rápida N° 016-2022.</b> Crizotinib como tratamiento de primera línea para cáncer de pulmón de células no pequeñas con mutación ROS1	Código: <b>UFETS-INEN.RR N° 016-2022</b>	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: <b>2022</b>	Versión: <b>V.01</b>

en pacientes jóvenes, de sexo femenino y sin antecedente de tabaquismo. Además, se asocia con una mayor frecuencia de metástasis al SNC durante el diagnóstico y evolución del cáncer. Crizotinib es un inhibidor tirosina quinasa que bloquea la proteína transmembrana, inhibiendo la activación de las vías de señalización que permiten el desarrollo del cáncer<sup>1-8</sup>.

Se realizó búsqueda sistemática en MEDLINE, COCHRANE, BRISA, TRIPDATABASE e INAHTA. Sin embargo, la evidencia encontrada es limitada, debido principalmente a la infrecuencia de esta población de pacientes. A pesar de esto, las guías de práctica clínica internacionales (NCCN, ASCO, NICE y ESMO) recomiendan el empleo de Crizotinib en pacientes con CPCNP EC IV con mutación del ROS1. Una revisión sistemática publicada recientemente, reportó que Crizotinib fue seguro y eficaz en pacientes con ROS1 mutado. Con una TRO de 77.4% (IC 95%, 72.8-82.1%), una mSLP de 14.5 meses (5.5-22.8 meses) y una mSG de 32.6 meses (17.2-51.4 meses) obtenidas, apunta a que Crizotinib es un agente con eficacia importante en esta población de pobre pronóstico. Además, la toxicidad severa fue infrecuente y manejable. Los EA  $\geq 3$  registrados con mayor frecuencia fueron: neutropenia (5.7%), elevación de transaminasas (4.2%), anemia (2.4%), náuseas (1.8%) y vómitos (1.6%). Los ensayos clínicos prospectivos encontrados, reportan beneficio en TRO, SLP y SG; y frecuencia baja de EA grado 3-4 con Crizotinib en las poblaciones de estudio con mutación del ROS1. De forma similar, los estudios retrospectivos encontrados, reportan beneficio en supervivencia con el uso de Crizotinib en la población ROS1 mutado procedente de Asia.

Con respecto al costo de la aplicación de Crizotinib, el costo de tratamiento de un paciente durante un año es de aproximadamente S/. 111,930.9. Se estima que aproximadamente 02 pacientes recibirían Crizotinib anualmente, por lo cual el costo estimado sería aproximadamente S/. 223,861.80.

Se presentó la evidencia encontrada en la reunión de la Unidad Funcional de Tecnología Sanitaria (UFETS). Luego de discusión y analizar la evidencia, el panel concluye que Crizotinib debe adoptarse como opción de tratamiento como primera línea en CPCNP EC IV con mutación del ROS1.

## XI. CONCLUSIONES

1. Los pacientes con CPCNP EC IV ROS-1 mutado son una población muy infrecuente, caracterizada por una edad menos longeva, con mayor frecuencia de metástasis cerebral.
2. Se realizó búsqueda sistemática en MEDLINE, COCHRANE, BRISA, TRIPDATABASE y INAHTA.
3. Las Guías de Práctica Clínica internacionales recomiendan el uso de Crizotinib en CPCNP EC IV ROS-1 mutado.
4. Una RS/MA concluye que el tratamiento con Crizotinib es eficaz y seguro en CPCNP EC IV ROS-1 mutado.
5. Si bien la evidencia es limitada, estudios prospectivos fase I, II y estudios retrospectivos reportan que el uso de Crizotinib en CPCNP EC IV ROS-1 mutado



<b>Revisión Rápida N° 016-2022.</b> Crizotinib como tratamiento de primera línea para cáncer de pulmón de células no pequeñas con mutación ROS1	Código: <b>UFETS-INEN.RR N° 016-2022</b>	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: <b>2022</b>	Versión: <b>V.01</b>

es eficaz y segura.

6. FDA y EMA validan el uso de Crizotinib en CPCNP EC IV ROS-1 mutado.
7. Aproximadamente 02 pacientes recibirían terapia con crizotinib anualmente en el INEN.
8. El costo de tratamiento con Crizotinib en cada paciente es de aproximadamente S/. 111,930.9.
9. Se discutió la evidencia de seguridad y eficacia de Crizotinib, concluyéndose que Crizotinib debe adoptarse como opción de tratamiento como primera línea en CPCNP EC IV con mutación del ROS1.