

# ALECTINIB VS. CRIZOTINIB: ANÁLISIS DE COSTES DEL MANEJO DE METÁSTASIS EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (SNC) EN PACIENTES CON CÁNCER DE PULMÓN NO MICROCÍTICO (CPNM) AVANZADO ALK+

Ortega-Joaquín N<sup>1</sup>, Isla D<sup>2</sup>, Lázaro M<sup>3</sup>, B Massuti<sup>4</sup>, Ruiz de Alda L<sup>5</sup>, Gordo R<sup>6</sup>, Oyagüez I<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Pharmacoeconomics & Outcomes Research Iberia (PORIB), Madrid, España; <sup>2</sup>Departamento Oncología médica, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España; <sup>3</sup>Departamento Oncología médica, Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, Vigo, España; <sup>4</sup>Departamento Oncología médica, Hospital General Universitario de Alicante, Alicante, España; <sup>5</sup>Departamento de Corporate Affairs, Roche Farma, Madrid, España; <sup>6</sup>Departamento Médico, Roche Farma, Madrid, España.

## Introducción y objetivos

- El cáncer de pulmón es el cáncer más comúnmente diagnosticado (11,6% del total de casos) además de la principal causa de muerte por cáncer (18,4% del total de muertes por cáncer) a nivel mundial<sup>1</sup> en España, contabilizando hasta 22.121 muertes en el año 2016<sup>2</sup>.
- Dentro del cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado cerca del 5% de pacientes presentan reordenamientos en el gen de la quinasa de linfoma anaplásico (ALK)<sup>3</sup>. Las metástasis en el Sistema Nervioso Central (SNC) representan una complicación frecuente del CPNM ALK+ avanzado, desarrollándose hasta en un 60% de los pacientes en el transcurso de su enfermedad<sup>4</sup>.
- La alta prevalencia de metástasis en SNC, implica tanto una carga clínica como económica elevada para los pacientes y sistema sanitario nacional<sup>5</sup>.
- Alectinib, inhibidor de proteína quinasa y bloqueante de ALK ha demostrado producir un retraso en la progresión de la enfermedad en el SNC así como superior eficacia en su tratamiento en comparación con crizotinib, antiguo estándar de tratamiento<sup>6,7</sup>. Gracias a este efecto preventivo, alectinib podría reducir el consumo de recursos y por lo tanto los costes asociados al manejo de las metástasis cerebrales en esta patología.
- El principal objetivo de este estudio fue, en una primera fase, estimar el coste asociado al manejo de pacientes con CPNM avanzado ALK+ con y sin metástasis en el SNC para poder, en una segunda fase, realizar un análisis del coste anual de manejo del CPNM avanzado ALK+ comparando pacientes tratados con alectinib vs aquellos tratados con crizotinib.

## Métodos

- Se realizó un análisis de costes centrado en la comparación del coste anual de manejo de pacientes con CPNM ALK+ avanzado tratados con alectinib o crizotinib. Para el análisis se consideró como base principal las diferencias en el consumo de recursos de pacientes con y sin metástasis SNC y, la incidencia de metástasis cerebrales asociada a cada uno de los tratamientos.
- La realización del análisis fue llevada a cabo en dos fases principales:
  - Fase I. Recogida de información desagregada sobre el consumo de recursos sanitarios en pacientes CPNM avanzado ALK+ con y sin metástasis en el SNC, teniendo en consideración un período anual.**
    - La recogida del consumo de recursos se realizó gracias a un panel de expertos oncólogos, especialistas en cáncer de pulmón, que proporcionaron el consumo desagregado de recursos en ambos perfiles de pacientes (CPNM avanzado ALK+ con y sin metástasis SNC).
    - La estimación del coste anual del manejo por paciente se realizó multiplicando el consumo de recursos asociado a cada coste unitario.
    - Los costes unitarios (€, 2018) se obtuvieron de una base de costes nacional<sup>8</sup>.
  - Fase II. Estimación del coste anual de manejo de pacientes con CPNM avanzado ALK+ tratados con alectinib o con crizotinib.**
    - El coste total anual estimado para cada una de las alternativas se calculó ponderando el coste anual de manejo de pacientes con CPNM avanzado ALK+ (con/sin desarrollo de metástasis), previamente estimado, por la incidencia de desarrollo o no desarrollo de metástasis consecutivamente.
    - El ensayo clínico ALEX (Fase III, alectinib vs crizotinib) permitió estimar el número de pacientes que desarrollarían metástasis en SNC tras haber recibido uno de los tratamientos farmacológicos (incidencia acumulada).
    - Del total de pacientes en tratamiento con alectinib, a los 12 meses, un 9,4% tenían metástasis en el SNC, frente al 41,4% de los pacientes en tratamiento con crizotinib<sup>7</sup> (Figura 3).
    - Como complemento al análisis principal, se realizó un análisis alternativo, considerando el coste asociado al manejo de acontecimientos adversos (AA) grados 3-5 relacionados con los tratamientos. La frecuencia de AA para cada alternativa de tratamiento fue extraída del ensayo clínico ALEX<sup>7</sup>.

Figura 1. Consumo de recursos estimado por el panel de expertos.



## Resultados

- En base al consumo de recursos estimado por el panel de expertos oncólogos y los correspondientes costes unitarios, se estimó un coste anual de manejo de 6.173,42€ por paciente con CPNM ALK+ sin metástasis en el SNC y, de 21.637,50€ por paciente con CPNM ALK+ con metástasis en el SNC.
- La presencia de metástasis cerebrales se asoció con un incremento del coste anual de 15.464,08€ por paciente con CPNM ALK+ (1.288,67€ mensual) (Figura 2).
- La principal diferencia de costes entre ambos subgrupos de pacientes fue consecuencia en su mayoría de los procedimientos quirúrgicos como son, la resección quirúrgica, la radioterapia cerebral holocraneal, y la radioterapia o radiocirugía estereotáctica.
- Estos procedimientos quirúrgicos no son necesarios en pacientes que no desarrollan metástasis cerebrales, dando lugar así a la diferencia de costes en el manejo de la enfermedad en ambos subgrupos. Adicionalmente, habría de considerarse el impacto negativo de estos procedimientos en el paciente al tratarse de medidas altamente invasivas.

Figura 2. Coste anual asociado al manejo de pacientes con CPNM ALK+ sin metástasis frente a pacientes con metástasis en el SNC.

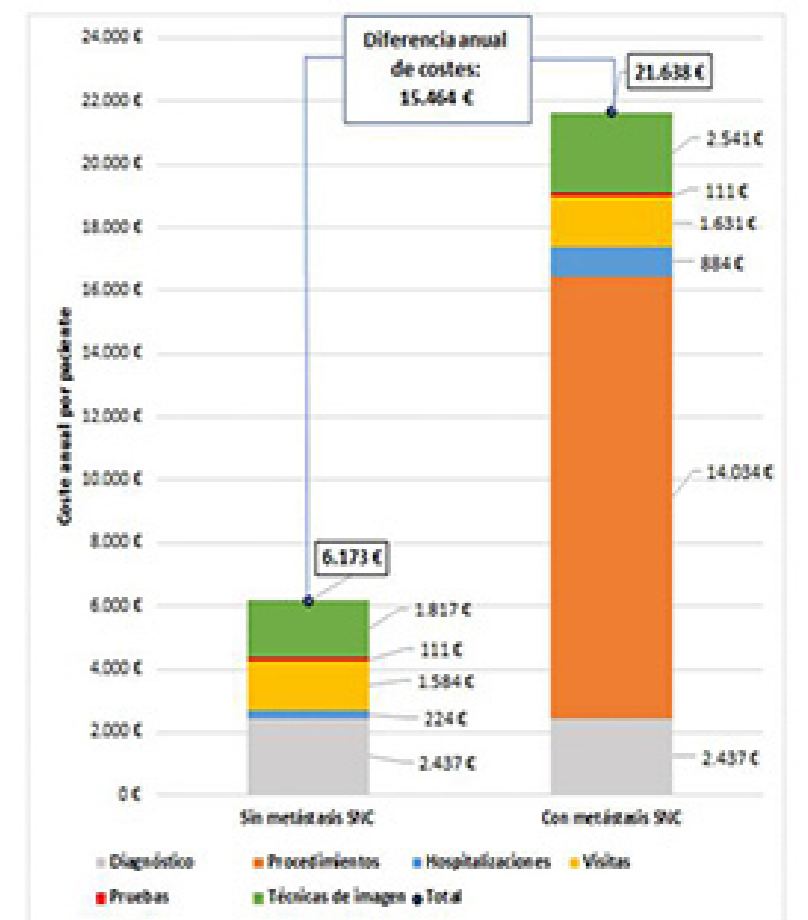
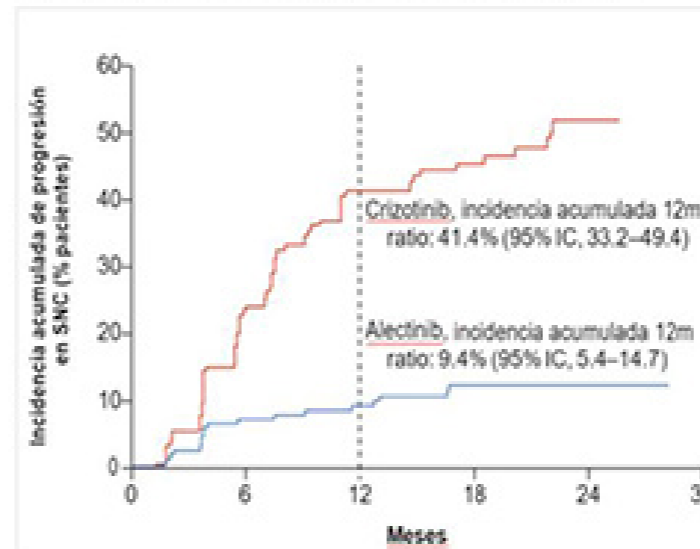


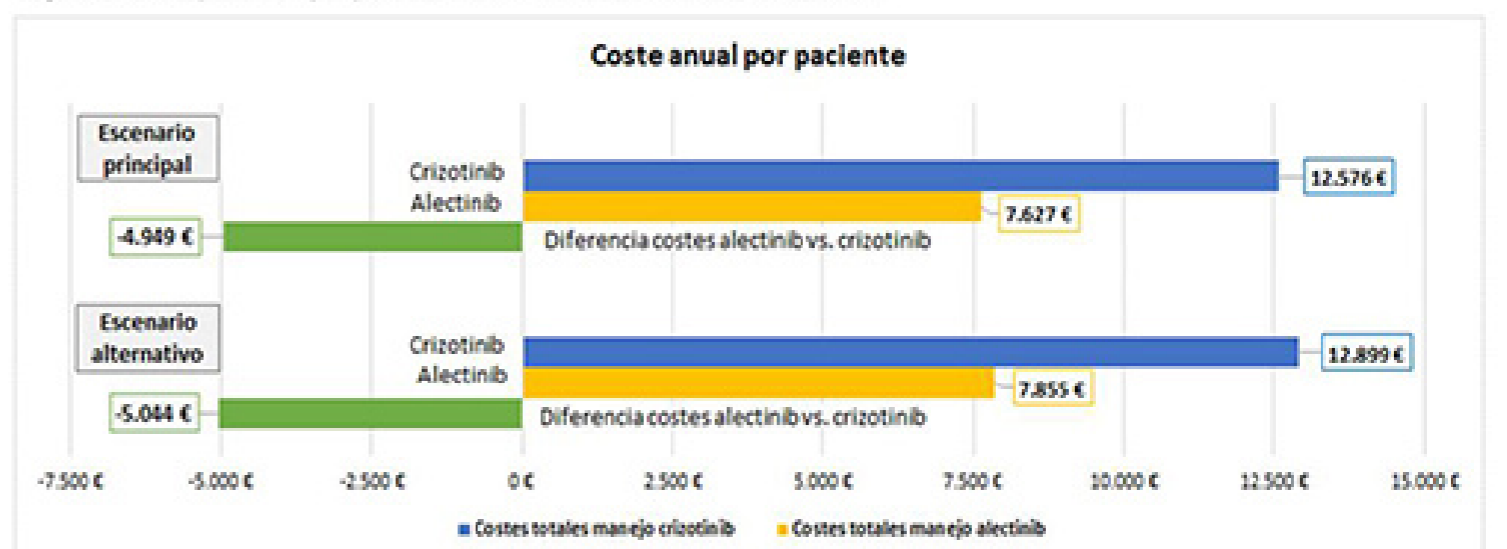
Figura 3. Incidencia acumulada de progresión en SNC.



Gráfica obtenida del estudio ALEX<sup>7</sup> y traducida al Español.

- Una vez estimado el consumo de recursos en ambos subgrupos de pacientes y, considerando las incidencias acumuladas recogidas en el estudio ALEX (Figura 3), se estimó el coste anual promedio del manejo en base al desarrollo o no de metástasis en SNC.
- El coste anual promedio de manejo sería de 7.627,04€ por paciente con CPNM avanzado ALK+ tratado con alectinib y de 12.575,55€ por paciente tratado con crizotinib.
- La terapia con alectinib se asoció con una disminución del coste de manejo de pacientes con CPNM avanzado ALK+, que produciría ahorros de 4.948,51€ por paciente (Figura 4).

Figura 4. Coste promedio por paciente tratado con alectinib frente a crizotinib.



- Los resultados obtenidos en el presente análisis, teniendo en cuenta sus fortalezas y limitaciones, ponen fundamentalmente en valor dos aspectos:
  - El desarrollo de metástasis cerebrales en SNC implica un elevado consumo de recursos en comparación con aquellos pacientes que no llegan a desarrollarlas teniendo en cuenta el entorno sanitario Español.
  - El tratamiento en primera línea de pacientes CPNM avanzado ALK+ con alectinib, podría suponer un ahorro en el coste anual del manejo de los pacientes, gracias a su efecto protector.

## Conclusiones del análisis

- Es indudable la necesidad de adoptar estrategias efectivas que prevengan la aparición de metástasis cerebrales teniendo en cuenta el perjuicio clínico (para los pacientes), y económico (para los sistemas sanitarios) que se deriva de su aparición.
- Comenzar el tratamiento de pacientes con CPNM avanzado ALK+ con un tratamiento como alectinib, que posee un efecto protector frente a la aparición de metástasis en SNC, podría reducir el coste anual del manejo de estos pacientes al disminuir el consumo de recursos asociado a las metástasis en el SNC.

## Referencias

- Bray F. Cancer J Clin. 2018 ;68(6):394-424. (Globocan 2018).
- Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer. Disponible en: <https://seom.org/dmcaner/las-cifras-del-cancer-en-espana-2019/>. Último acceso: 09/05/2019.
- ESMO v. 2016.1. Disponible en: <https://www.esmo.org/content/download/7253/143223/file/ES-Cancer-de-Pulmon-de-Celulas-no-Pequeñas-Guia-para-Pacientes.pdf>. Último acceso: 21/05/2019
- Burudpakdee C et al. Lung Cancer.2018;119:103-11.
- Guerin A. J Med Econ 2015;18(4):312-22.
- Gadgeel S. Annals of Oncology 2018; Volume 29, Issue 11:2214-2222.
- Peters S. N Engl J Med. 2017;377(9):829-838.
- eSalud. Oblikue Consulting. Base de Datos de Costes Sanitarios e-Salud. Disponible en: <http://www.oblikue.com/bddcostes/>.