



Análisis de Costo-utilidad de Alectinib comparado con Crizotinib como tratamiento de primera línea para pacientes con CPCNC metastásico con mutación en el gen ALK, desde la perspectiva del sistema de salud colombiano

Angela Maritza Cardoso Sandoval

Monografía presentada para optar al título de Especialista en Evaluación Económica en Salud

Asesor

Paula Andrea Castro-García, Magíster (MSc) en economía de la salud

Universidad de Antioquia
Facultad de Ciencias Económicas
Especialización en Evaluación Económica en Salud
Medellín, Antioquia, Colombia

2024

Cita	(Cardoso Sandoval,2024)
Referencia	Cardoso Sandoval, A. M. (2024) <i>Análisis de costo-utilidad de Alectinib comparado con Crizotinib como tratamiento de primera línea para pacientes con CPCNC metastásico con mutación en el gen ALK, desde la perspectiva del sistema de salud colombiano</i> [Trabajo de grado especialización]. Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.
Estilo APA 7 (2020)	



Especialización en Evaluación Económica en Salud, Cohorte II.



Centro de Documentación Economía

Repositorio Institucional: <http://bibliotecadigital.udea.edu.co>

Universidad de Antioquia - www.udea.edu.co

Rector: John Jairo Arboleda Céspedes.

Decano/Director: Jair Albeiro Osorio Agudelo.

Jefe departamento: Claudia Cristina Medina.

El contenido de esta obra corresponde al derecho de expresión de los autores y no compromete el pensamiento institucional de la Universidad de Antioquia ni desata su responsabilidad frente a terceros. Los autores asumen la responsabilidad por los derechos de autor y conexos.

Resumen

En Colombia, la prevalencia del cáncer de pulmón es de 8,69 casos por cada 100.000 habitantes, con aproximadamente 8.690 nuevos casos diagnosticados anualmente, representando el 20% de todas las muertes por cáncer. El cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) constituye el 80% de los casos, y cerca del 5% de estos pacientes presentan una mutación en el gen ALK. Esto equivale a unos 2.000 pacientes que requieren tratamiento con inhibidores de ALK, como Crizotinib, aprobado en 2015, y Alectinib, aprobado en 2020. Ambos tratamientos han demostrado mejorar la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global.

El objetivo del estudio es evaluar la relación costo-utilidad de Alectinib en comparación con Crizotinib como tratamiento de primera línea para pacientes con CPCNP metastásico con mutación en el gen ALK.

Se realizó un análisis de costo-utilidad desde la perspectiva del sistema de salud colombiano, en un horizonte temporal de 5 años. Se construyó un modelo de Markov que evaluó tres estados: supervivencia libre de progresión (SLP), supervivencia tras la progresión (STP) y muerte. Los datos del modelo se obtuvieron de estudios clínicos y registros de precios de medicamentos y procedimientos, como SISMED y datos de suficiencia. Se realizaron análisis de sensibilidad determinístico y probabilístico para abordar la incertidumbre en las variables clave.

Los resultados muestran que Alectinib es una alternativa dominante sobre Crizotinib, proporcionando 0,09 AVAC adicionales y siendo más económico, con un costo de \$12.699.693 frente a \$15.271.718 para Crizotinib por ciclo. El análisis de sensibilidad probabilístico confirma

que Alectinib es la opción más efectiva y económica. Sin embargo, la curva de aceptabilidad y en consonancia con el umbral establecido (\$23.880.000), Alectinib muestra una probabilidad del 92% de ser costo-efectivo, mientras que para Crizotinib es del 9%.

En conclusión, el tratamiento con Alectinib, considerando un umbral de \$23,880,000, presenta una probabilidad del 92% de ser costo-efectivo, lo que lo posiciona como la opción más eficaz y económica en comparación con Crizotinib. Sin embargo, es importante tener en cuenta que, para el sistema de salud colombiano, aún no alcanza el criterio del 100% de costo-efectividad.

Palabras clave: Cáncer de pulmón de células no pequeñas, ALK, costo utilidad, costo efectividad, Alectinib, Crizotinib

Abstract

In Colombia, the prevalence of lung cancer is 8.69 cases per 100,000 inhabitants, with approximately 8,690 new cases diagnosed annually, being 20% of all cancer deaths. Non-small cell lung cancer (NSCLC) accounts for 80% of cases, and about 5% of these patients have a mutation in the ALK gene. This translates to around 2,000 patients requiring treatment with ALK inhibitors, such as Crizotinib, approved in 2015, and Alectinib, approved in 2020. Both treatments have shown to improve progression-free survival and overall survival.

The aim of the study is to evaluate the cost-effectiveness relationship of Alectinib compared to Crizotinib as first-line treatment for metastatic NSCLC patients with ALK gene mutation.

A cost-effectiveness analysis was conducted from the perspective of the Colombian healthcare system over a 5-year time horizon. A Markov model was constructed evaluating three states: progression-free survival (PFS), post-progression survival (PPS), and death. Model data were obtained from clinical studies and records of drug and procedure prices, such as SISMED and sufficiency data. Deterministic and probabilistic sensitivity analyses were performed to address uncertainty in key variables.

Results show that Alectinib dominates Crizotinib, providing an added 0.09 quality-adjusted life years (QALYs) and being more cost-effective, with a cost of \$12.699.693 versus \$15.271.718 for Crizotinib per cycle. Probabilistic sensitivity analysis confirms Alectinib as the most effective and economical option. However, according to the acceptability curve and in line with the established threshold (\$23.880.000), Alectinib shows an 92% probability of being cost-effective, while for Crizotinib, it's 9%.

In conclusion, treatment with Alectinib, considering a threshold of \$23.880.000, has an 92% probability of being cost-effective, positioning it as the most effective and economical option compared to Crizotinib. However, it's important to note that, for the Colombian healthcare system, it doesn't yet reach the 100% cost-effectiveness.

Keywords: Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC), ALK, cost-utility, cost-effectiveness, Alectinib, Crizotinib.

Introducción

La prevalencia del cáncer de pulmón en Colombia es de 8,69 casos por cada 100.000 habitantes según datos del Observatorio de Cáncer de la Organización Mundial de la Salud (OMS)¹, se diagnostican aproximadamente 8.690 nuevos casos de cáncer de pulmón cada año. El cáncer de pulmón es el cáncer más mortal en Colombia, responsable de aproximadamente el 11,1% de todas las muertes por cáncer.² Esto representa un desafío para el sistema de salud, dada su elevada incidencia y la tasa de mortalidad asociada.

El cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) es el más común de cáncer de pulmón, representando aproximadamente el 80% de todos los casos³. Aproximadamente el 5% de los pacientes con CPCNP presentan reordenamiento genético del gen ALK (Linfoma anaplásico quinasa-positiva). En otras palabras, de cada 100 pacientes con CPCNP, aproximadamente 5 de ellos presentan esta mutación.⁴

El tratamiento de primera línea para el CPCNP con mutación ALK es un inhibidor de la ALK.⁵ En Colombia, Crizotinib fue el primer inhibidor de ALK aprobado por INVIMA en el año 2015, es una molécula que inhibe de forma selectiva la ALK, c-MET y ROS1. En el estudio Fase III PROFILE (347 pacientes), Crizotinib mostró una tasa de respuesta objetiva de 65% en comparación con quimioterapia de segunda línea con docetaxel o pemetrexed de 19,5% y una supervivencia libre de progresión de 7.7 meses vs. 3.3 meses, respectivamente. En el estudio PROFILE 1014 Fase III, se comparó Crizotinib con quimioterapia palatino/pemetrexed en primera línea. Crizotinib mostró una supervivencia libre de progresión de 10.9 meses frente a 7.0 meses

con quimioterapia.⁶ Es importante destacar que aproximadamente en el 20-36% de todos los pacientes tras la progresión son resistentes a Crizotinib.⁷

En el año 2020 fue aprobado por INVIMA Alectinib, inhibidor de segunda generación muy selectivo y potente de la tirosina quinasa ALK y RET.⁸ Los recientes ensayos pivotaes ensayos pivotaes de fase III (J-ALEX, ALEX y ALESIA) confirmaron la eficacia y seguridad de Alectinib en el CPNM ALK-positivo no tratados.⁹⁻¹⁰, El estudio ALEX de fase III ¹¹, que incluyó a 303 pacientes, demostró un beneficio clínicamente significativo en la supervivencia global a cinco años, con una tasa del 62.5% para Alectinib frente al 45.5% para Crizotinib. Además, la supervivencia libre de progresión con Alectinib fue de 25.7 meses, comparada con 10.4 meses con Crizotinib.¹²

Colombia enfrenta desafíos presupuestarios en el sistema de salud por lo cual es importante realizar una asignación de recursos de manera eficiente. Los tratamientos para el CPCNP ALK-positivo conllevan costos significativos. Por lo tanto, resulta fundamental realizar evaluaciones económicas para determinar la alternativa más costo-efectiva, especialmente en un momento de cambios decisivos en la estructura del sistema de salud.

Objetivos

Objetivo General

Evaluar la relación costo-utilidad de Alectinib en comparación con Crizotinib como tratamiento de primera línea para pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) metastásico con mutación en el gen ALK, desde la perspectiva del sistema de salud colombiano, en un horizonte temporal de 5 años.

Objetivos Específicos

- Realizar una búsqueda de literatura científica para recopilar los datos relevantes sobre la efectividad de Alectinib y Crizotinib en el tratamiento de pacientes con CPCNP metastásico con mutación en el gen ALK.
- Estimar los costos médicos directos de los medicamentos, laboratorios clínicos e interconsultas asociadas durante el tratamiento con Alectinib y Crizotinib en pacientes con CPCNP metastásico con mutación en el gen ALK.
- Evaluar la relación de costo-efectividad incremental (RICE) entre las alternativas a comparar.

Metodología

Se realizó una evaluación económica de tipo costo-utilidad que compara Alectinib y Crizotinib en pacientes adultos con CPCNP metastásico con mutación en el gen ALK. Se propuso un horizonte temporal de 5 años, basado en la supervivencia demostrada en estudios clínicos de los diferentes tratamientos. La perspectiva utilizada fue la del sistema de salud colombiano, y acorde a los lineamientos del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud de Colombia¹³, se aplicó una tasa de descuento del 5% para los costos y desenlaces en salud.

Para respaldar esta evaluación económica, se llevó a cabo una búsqueda sistemática de literatura en las bases de datos PubMed y EMBASE, utilizando términos libres y MeSH según la estructura PICO. Los protocolos de búsqueda específicos y un flujograma PRISMA se detallan en el Anexo 1. Inicialmente, se identificaron 215 publicaciones. Tras eliminar duplicados y revisar títulos y

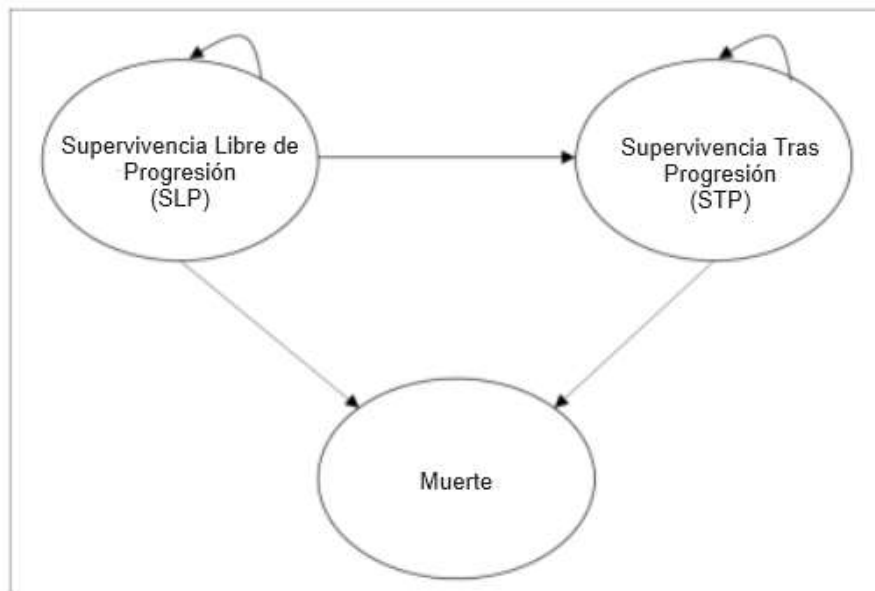
resúmenes, se seleccionaron 28 publicaciones para un análisis detallado. Este análisis permitió obtener información valiosa sobre la efectividad y los costos asociados con cada tratamiento, así como la calidad de evidencia disponible sobre esta patología y evaluaciones económicas realizadas descritas en la literatura.

- **Modelo de decisión**

En la construcción de este modelo de Markov, se han evaluado tres estados: supervivencia libre de progresión (SLP), supervivencia tras la progresión (STP) y muerte. El tiempo de permanencia en cada estado de salud se estimó utilizando datos de supervivencia global y muerte obtenidos de una evaluación económica realizada en los Estados Unidos¹⁴ Esta fuente se utilizó como base para el modelo desarrollado en la presente evaluación. La duración del ciclo se determinó considerando el intervalo de tiempo correspondiente a un ciclo de tratamiento, el cual se estableció en 28 días. Las transiciones entre estos estados son unidireccionales e irreversibles, ya que se busca reflejar la progresión natural de la enfermedad¹⁵ (Figura 1).

Al iniciar la simulación, se partió del supuesto de que todos los pacientes se encontraban en el estado de supervivencia libre de progresión (SLP) del sistema nervioso central (SNC). En el ciclo siguiente, se consideró que estos pacientes podían permanecer en dicho estado, avanzar a un estado de progresión de la enfermedad o transitar al estado de muerte.

Figura 1. Modelo de Markov



Insumos del modelo

- **Probabilidades**

Se utilizaron los parámetros de distribución publicados de los estudios de los artículos de T. Mok.¹² J.J. Carlson¹⁴ y Y Guan H.¹⁶, para la estimación de las probabilidades de la mediana de supervivencia global y muerte de las dos alternativas, se utilizó la distribución exponencial siendo la más adecuada para ajustarlas. Se obtuvo la mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) utilizando la estimación de SLP en la misma métrica en la que se quería calcular la probabilidad de transición. En este caso, se tomó la base en años y se convirtió a semanas. Posteriormente, se calculó el parámetro de la distribución exponencial (lambda) mediante la fórmula: $-\ln(0,5)/t$. Luego, se utilizó la fórmula $1-\exp(-\lambda*s)$ para obtener la probabilidad en el tiempo deseado (semanas).

Para calcular la probabilidad de supervivencia después de progresión (STP) al sistema nervioso central (SNC), se utilizaron los datos base del estudio de Guan H.¹⁶ para cada alternativa. Estos datos se ajustaron utilizando la estimación de supervivencia con una distribución exponencial y la función de supervivencia log-normal, empleando la fórmula =DISTR.LOGNORM(), con el tiempo ajustado al ciclo.

- **Ponderaciones de utilidad**

Se llevó a cabo una búsqueda de estudios sobre calidad de vida, priorizando aquellos que utilizaban el instrumento EQ-5D. En un estudio realizado en el Hospital Shanghai Chest de China, se diseñó una encuesta transversal en pacientes con CPCNP. Se reclutaron 235 pacientes, de los cuales 232 (98.7%) completaron el cuestionario EQ-5D y participaron en el análisis. Los datos utilizados para el análisis se obtuvieron a partir de entrevistas personales con los pacientes y de sus historias clínicas redactadas por los médicos. El cuestionario EQ-5D mide el estado de salud basándose en cinco dimensiones: movilidad, autocuidado, actividad habitual, dolor/malestar y ansiedad/depresión. Se pidió a los pacientes que calificaran su nivel de gravedad en cada dimensión como uno (ningún problema de salud), dos (algunos problemas de salud) o tres (problemas de salud extremos). Como resultado, los estados de salud de los pacientes se describieron combinando los distintos niveles de cada dimensión. La puntuación de utilidad EQ-5D se generó al convertir los estados de salud en valores de utilidad basados en preferencias sociales.¹⁷ (Se muestra en la tabla 1).

- **Costos**

Según las directrices del Manual de Evaluación Económica de la Institución de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) para el contexto colombiano, la perspectiva recomendada del sistema de salud colombiano implica la inclusión del valor de todos los recursos directos asociados con el uso de la tecnología en evaluación y los beneficios en salud percibidos directamente por los pacientes. No se consideraron cambios en la productividad ni costos o beneficios en otros sectores de la sociedad. Además, no se incluyeron los gastos de bolsillo, como los costos de transporte del paciente o los cuidadores, cuotas moderadoras o copagos.¹³ La estrategia metodológica seleccionada para identificar y cuantificar los costos fue el microcosteo, un enfoque detallado que permitió desglosar los costos asociados con cada actividad o proceso específico. La estimación de los costos de los medicamentos en los diferentes estados en los que puede transitar el paciente con CPCNP ALK+, se obtuvieron de los registros de precios del Sistema de Información de Precios de Medicamentos (SISMED) para el período de octubre de 2022 a septiembre de 2023, aplicando filtros como transacción primaria institucional que corresponde a la venta del medicamento objeto de reporte, por parte del actor que elabora o importa el medicamento, a otro actor, y que será dispensado con cargo a recursos públicos y así como el Rol del actor,¹⁰ calculando el precio por mg, ciclo (semanas) y anual. Para actualizar estos precios al año 2023, se aplicó un incremento del 9,5% correspondiente al IPC Salud¹⁸. La dosis de los tratamientos se definió a partir de estudios clínicos, información para prescribir de los medicamentos y confirmación con un médico especialista, así como los medicamentos que se utilizan en cuidado paliativo. La tasa de eventos adversos grado 3-5 fueron muy bajos en los estudios, menos del 5.0% de los pacientes en tratamiento experimentó eventos adversos

con las dos alternativas.¹⁹ Además, según la opinión del experto, los eventos adversos más comunes son la elevación de transaminasas y CPK en sangre, los cuales requieren seguimiento y, en muy pocos casos, ajuste de dosis. Sin embargo, debido a la brevedad de este ajuste, no se justifica tenerlo en cuenta. Por lo tanto, no se incluyeron en el modelo. Los precios de los procedimientos o intervenciones se obtuvieron de los datos de suficiencia del año 2021 y se actualizaron al año actual aplicando el IPC Salud correspondiente a cada año (Tabla. 1).

Tabla 1. Insumos del modelo

Variable	Caso base	Mínimo	Máximo	Distribución	Fuente
Utilidad					
SLP	0,86	0,72	0,99	Beta	Guan H.
STP SNC	0,4	0,32	0,48	Beta	Guan H.
Probabilidad					
SLP Alectinib	0,982	0,786	1,00		J.J.Carlson Guan H.
SLP a STP Alectinib	0,004	0,003	0,00		J.J.Carlson Guan H.
STP a Muerte	0,014	0,011	0,02		J.J.Carlson Guan H.
STP Alectinib	0,965	0,772	1,00		J.J.Carlson Guan H.
STP a Muerte Alectinib	0,035	0,028	0,04		J.J.Carlson Guan H.
SLP Crizotinib	0,954	0,763	1,00		J.J.Carlson Guan H.
SLP a STP Crizotinib	0,03	0,024	0,04		J.J.Carlson Guan H.
STP a Muerte	0,016	0,013	0,02		J.J.Carlson Guan H.
STP Crizotinib	0,997	0,797	1,00		J.J.Carlson Guan H.
STP a Muerte Crizotinib	0,003	0,003	0,00		J.J.Carlson Guan H.
Costo medicamentos					

Alectinib (día)	\$ 663.013	\$ 644.815	\$ 683.499	Uniforme	Sismed
Alectinib (ciclo)	\$ 19.890.397	\$ 19.344.445	\$ 20.504.970	Uniforme	Sismed
Crizotinib (día)	\$ 511.859,06	\$ 507.615,40	\$ 524.714,30	Uniforme	Sismed
Crizotinib (ciclo)	\$ 15.355.772	\$ 15.228.462	\$ 15.741.429	Uniforme	Sismed
Costos de estados de salud (ciclo)					
SLP Alectinib	\$ 20.329.589	\$ 20.885.110	\$ 21.508.219	Uniforme	Datos suficiencia
SLP Crizotinib	\$ 15.680.744	\$ 16.297.393	\$ 16.688.406	Uniforme	Datos suficiencia
STP SNC SR Alectinib	\$ 19.903.603	\$ 23.289.112	\$ 29.215.242	Uniforme	Datos suficiencia
STP SNC CR Alectinib	\$ 21.763.786	\$ 25.149.295	\$ 31.075.424	Uniforme	Datos suficiencia
STP SNC SR Crizotinib	\$ 21.900.622	\$ 22.530.292	\$ 23.217.347	Uniforme	Datos suficiencia
STP SNC CR Crizotinib	\$ 23.760.804	\$ 24.390.475	\$ 25.077.530	Uniforme	Datos suficiencia

- **Análisis de sensibilidad y regla de decisión**

Siguiendo las indicaciones del Manual Metodológico de Evaluación Económica del IETS, el umbral se definió como 86% PIB per cápita proyectado para Colombia en el año 2023,¹¹ que corresponde a \$23.880.000, esto debido a la falta de una estimación más precisa del umbral en el país.

Se realizó un análisis de sensibilidad determinístico y probabilístico sobre las variables que comúnmente presentan incertidumbre, en este estudio las variables de mayor incertidumbre fueron SLP a Muerte y la STP con Alectinib, la STP y la transición de SLP a STP en Crizotinib.

Resultados

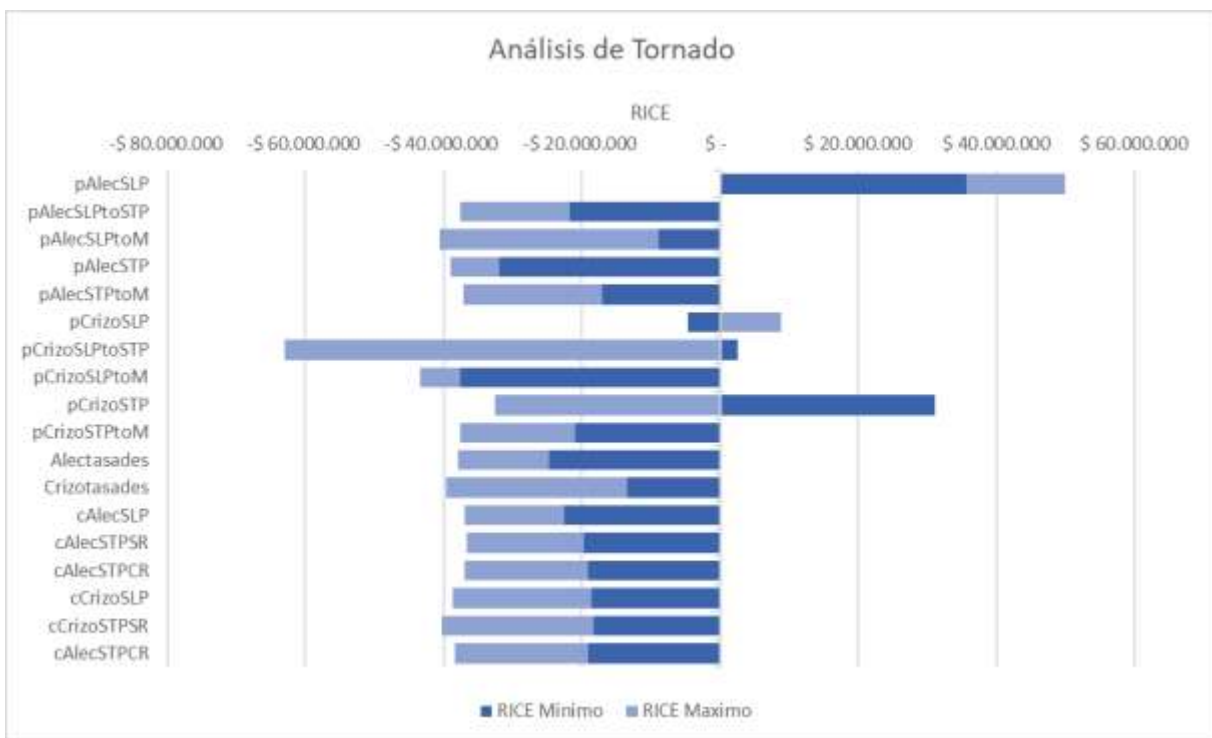
Los resultados muestran que Alectinib es una alternativa dominante sobre Crizotinib, proporcionando 0.09 AVAC adicionales y siendo más económico, con un costo de \$12.699.693 frente a \$15.271.718 para Crizotinib por ciclo. Los resultados del caso base se presentan en la Tabla 2.

Tabla 2. Resultados de caso base

Alternativas	Efectividad (AVAC)	Efectividad Incremental	Costo	Costo Incremental	RICE	BMN
Alectinib	0,50		\$ 12.699.693			\$ 101.333.706
Crizotinib	0,41	-0,09	\$ 15.271.718	\$ 2.572.025	-\$ 29.655.449	\$ 78.182.207

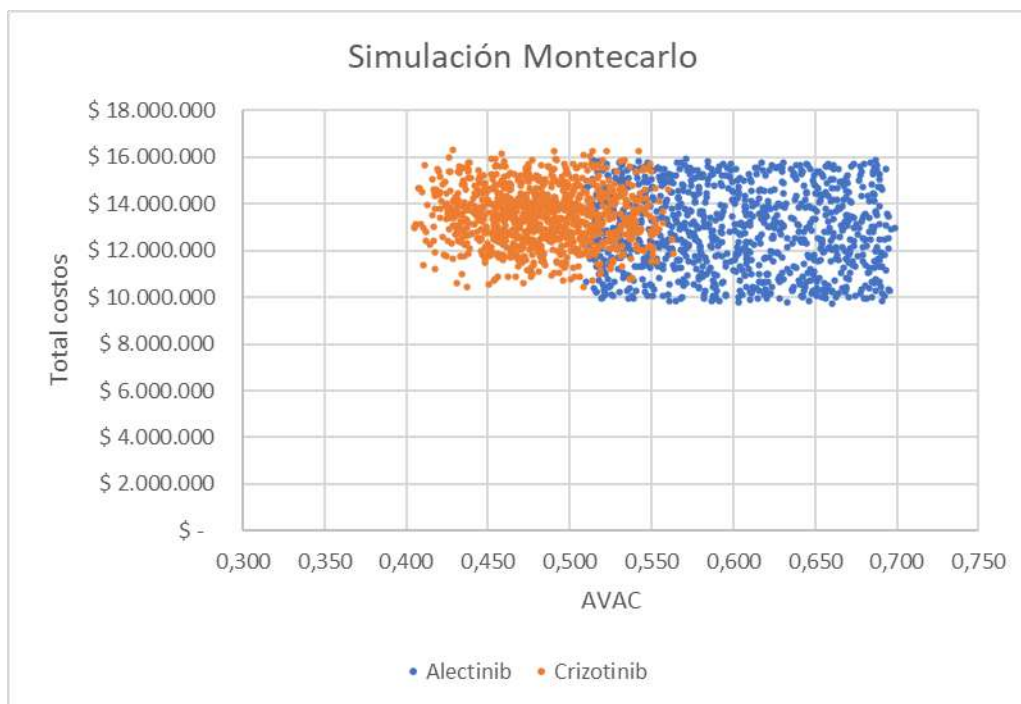
En el análisis de tornado realizado, las variables con mayor impacto en la RICE son la transición de SLP a Muerte y la STP con Alectinib. Para Crizotinib, las variables más impactantes son la STP y la transición de SLP a STP como se muestra en la figura 2. Cuando la probabilidad de mortalidad con Alectinib alcanza su valor máximo, se observa un AVAC incremental de -0,41, un costo incremental de -\$ 2.572.025, y una RICE de \$ 6.232.699. A pesar de Alectinib ser menos costoso que Crizotinib, en el análisis indica que este último podría ofrecer una mejor calidad de vida ajustada.

Figura 2. Análisis de Tornado



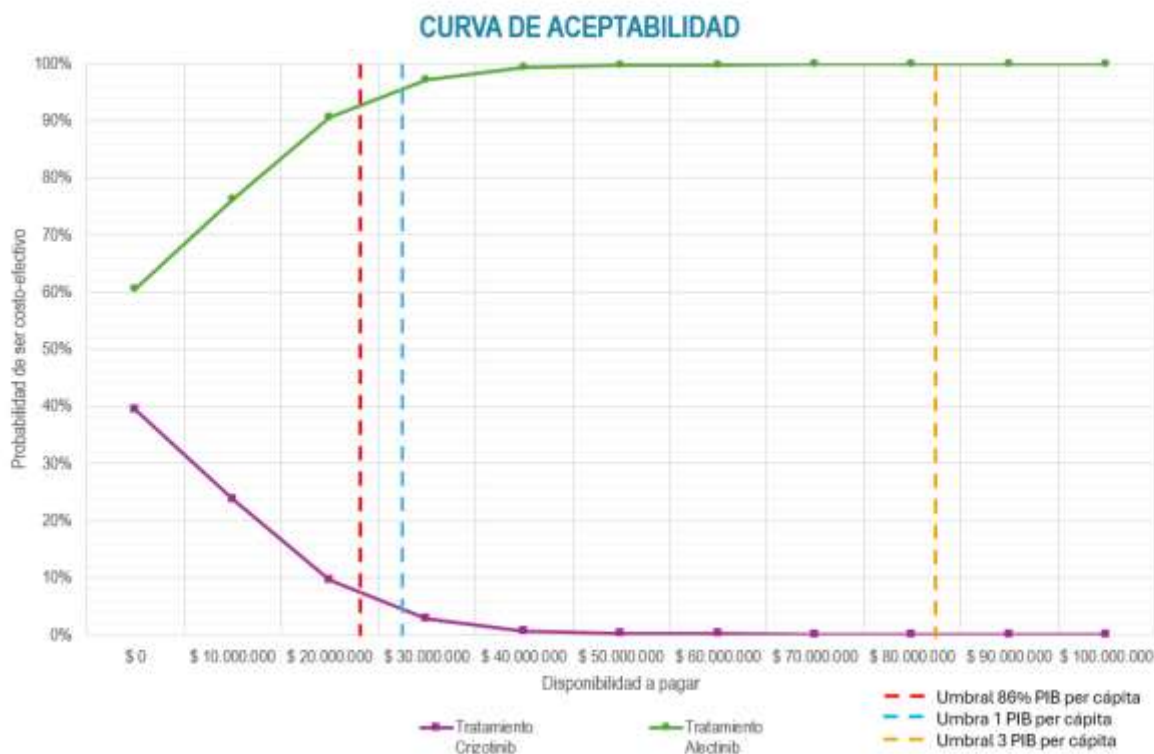
El análisis de sensibilidad probabilístico empleó las distribuciones de probabilidad de diversas variables de entrada, utilizando sus distribuciones respectivas. Este análisis se llevó a cabo mediante una cohorte de 1.000 simulaciones de Monte Carlo. Este análisis confirmó que Alectinib es la opción dominante en términos de mayor efectividad y menor costo en comparación con Crizotinib. El análisis de sensibilidad probabilístico confirma que Alectinib es la opción más efectiva y económica. (Figura 3 y 4).

Figura 3. Diagrama de dispersión análisis de sensibilidad probabilístico



Sin embargo, en la curva de aceptabilidad y en consonancia con el umbral establecido (\$23.880.000), Alectinib muestra una probabilidad del 92% de ser costo-efectivo, mientras que para Crizotinib es del 9%. Sin embargo, es importante tener en cuenta que, para el sistema de salud colombiano, aún no alcanza el criterio del 100% de costo-efectividad. Si consideramos umbrales entre 1 o 3 veces el PIB per cápita (\$27,767,448 o \$83,302,344), la probabilidad de disposición de pagar por Alectinib aumenta al 95% y al 100%, respectivamente. Por lo tanto, con un umbral de 3 veces el PIB per cápita, Alectinib se posiciona como una alternativa costo-efectiva para el sistema de salud colombiano.

Figura 4. Curva de aceptabilidad



Discusión

Los resultados del análisis de costo-efectividad en el caso base mostraron que Alectinib, en comparación con Crizotinib, ofrece mayor eficacia y menor costo para el tratamiento de pacientes con CPCNP con mutación ALK positiva, posicionándose como la opción dominante. Sin embargo, con un umbral de \$23.880.000, la probabilidad de ser costo-efectivo es del 93%, por lo que aún no se alcanza el 100% de costo-efectividad.

En las evaluaciones económicas identificadas, como el estudio realizado por J.J. Carlson¹⁴ en Estados Unidos, el principal resultado fue que Alectinib produjo 0,87 AVAC adicionales con un costo adicional de 34.151 USD, resultando en una RICE de 39.312 USD/AVAC, siendo costo-efectiva de acuerdo con los resultados de esta evaluación económica. En el estudio de Guan H.¹⁶ en China, Alectinib generó un incremento de 1,04 AVAC y un costo incremental de 54.827 USD,

lo que dio lugar a una RICE de 52.869 USD/AVAC. En el estudio de Sivignon M. en Francia la RICE con respecto a Crizotinib fue de 90.232 euros/AVAC los tres estudios desde la perspectiva del sistema de salud.¹⁵

La diferencia en los resultados puede deberse a varios factores, incluyendo diferencias en los costos de los tratamientos y servicios de salud, variaciones en los sistemas de salud y las prácticas clínicas entre países, así como diferentes metodologías utilizadas en los estudios como análisis de supervivencia particionado, horizontes temporales de 10 años, tasas de descuento del 3% o 4%.^{14,16}

Dentro de las limitaciones de este estudio, se encontró una falta de información específica sobre el uso de Alectinib y Crizotinib en pacientes colombianos, lo que podría limitar la aplicabilidad de los resultados localmente. Además, la carencia de guías claras para el seguimiento de pacientes con CPCNP ALK positivo en Colombia dificulta la estandarización y comparación de los resultados del tratamiento. Se dependió en gran medida de opiniones de expertos clínicos para los procedimientos e intervenciones, y no se contaba con ponderaciones de utilidad específicas para Colombia ni con información del cuestionario EQ-5D validada en este contexto.

Para abordar estas limitaciones, se llevaron a cabo varias estrategias. Se realizó una revisión exhaustiva de la literatura y se consultó a expertos locales para obtener una mejor comprensión de la práctica clínica en Colombia. Además, se buscó activamente estudios sobre calidad de vida, priorizando aquellos que utilizaran el instrumento EQ-5D para obtener datos relevantes. Asimismo, se realizó un análisis de escenarios que consideró diferentes tasas de efectividad y variables para abordar la incertidumbre. Estas estrategias ayudaron a mitigar las limitaciones y proporcionaron una evaluación más sólida de la relación costo-efectividad de Alectinib y Crizotinib en el sistema de salud colombiano.

Para avanzar en este campo, se debe llevar a cabo investigaciones adicionales que aborden diversos modelos, tengan en cuenta el historial médico de los pacientes y examinen las variaciones basadas en sus características individuales. Además, sería importante contemplar variables clínicas adicionales para mejorar la precisión de las estimaciones y data local.

Conclusión

Los resultados de este estudio muestran que el tratamiento con Alectinib presenta una alta probabilidad de ser costo-efectivo en comparación con Crizotinib en pacientes con CPCNP ALK positivo en Colombia. Aunque aún no alcanza el umbral de costo-efectividad del 100% para el sistema de salud colombiano, al considerar umbrales entre 1 o 3 veces el PIB per cápita, la disposición de pagar por Alectinib aumenta considerablemente. Actualmente, la evidencia científica respalda el uso de inhibidores de ALK positivo en lugar de la quimioterapia estándar, que incluye agentes como platino y pemetrexed, entre otros, en pacientes con CPCNP ALK positivo. Los resultados de los ensayos clínicos han demostrado una mayor eficacia y una mejor tolerabilidad de los inhibidores de ALK en comparación con la quimioterapia tradicional en este subgrupo específico de pacientes.^{22,23} Estos resultados revelan que Alectinib es una alternativa atractiva y costo-efectiva para el tratamiento de esta enfermedad en el contexto colombiano.

Declaración de originalidad, conflictos de interés y financiación.

La autora del presente manuscrito declaró que este es un trabajo original, que se ha desarrollado como parte de la especialización en Evaluación Económica de la Salud de la Universidad de Antioquia.

Referencias

1. CAC: Cuenta de Alto Costo. Día Mundial del cáncer de pulmón. [Internet]. 17 de noviembre de 2021. Disponible en: <https://cuentadealtocosto.org/cancer/dia-mundial-del-cancer-de-pulmon-2021/>
2. Giraldo-Osorio, A., Ruano-Ravina, A., Rey-Brandariz, J., Arias-Ortiz, N., Candal-Pedreira, C., & Pérez-Rios, M. (2020). Tendencias en la mortalidad por cáncer de pulmón en Colombia, 1985-2018. *Revista Colombiana de Oncología*, 35(2), 123-135. DOI: <https://doi.org/10.1234/rco.v35i2.5678>
3. Maione P, Rossi A, Sacco PC, Bareschino MA, Schettino C, Ferrara ML, Falanga M, Ambrosio R, Gridelli C. Treating advanced non-small cell lung cancer in the elderly. *Ther Adv Med Oncol*. 2010 Jul;2(4):251-60. doi: 10.1177/1758834010366707. PMID: 21789138; PMCID: PMC3126022. DOI: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3126022/>
4. Arbour KC, Riely GJ. Diagnosis and Treatment of Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small Cell Lung Cancer. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2017 Feb;31(1):101-111. doi: 10.1016/j.hoc.2016.08.012. PMID: 27912826; PMCID: PMC5154547. DOI: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5154547/>

5. Aylen Vanessa Ospina, Ricardo Brugés, Mauricio Lema, Gilberto de Lima Lopes Jr., Mariano Provencio, Rodolfo Gómez, et al. TRATAMIENTO DE CÁNCER DE PULMÓN METASTÁSICO (ESTADIO IV). SEGUNDO CONSENSO DE EXPERTOS. ASOCIACIÓN COLOMBIANA DE HEMATOLOGÍA Y ONCOLOGÍA (ACHO). Rev. Colombiana Oncología y Hematología. Oct. 2019; Vol. 6(2):15.
6. Solomon, B. J., Mok, T., Kim, D. W., Wu, Y. L., Nakagawa, K., Mekhail, T., Felip, E., y los Investigadores del Perfil 1014. (2014, 4 de diciembre). First-Line Crizotinib versus Chemotherapy in ALK-Positive Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*, 371(23), 2167-2177. DOI: 10.1056/NEJMoa1408440
7. Russo, A., Cardona, A. F., Caglevic, C., Manca, P., Ruiz-Patiño, A., Arrieta, O., & Rolfo, C. (2020). Overcoming TKI resistance in fusion-driven NSCLC: new generation inhibitors and rationale for combination strategies. *Transl Lung Cancer Res*, 9(6), 2581–2598. DOI: 10.21037/tlcr-2019-cnsclc-06
8. Registros Sanitarios. Disponible en: <https://www.invima.gov.co/atencion-al-ciudadano/consulta-avanzada-registros-sanitarios>
9. Hida T, Nokihara H, Kondo M, et al. Alectinib versus crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer (J-ALEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2017;390:29–39

10. Camidge DR, Peters S, Mok T, et al. Updated efficacy and safety data from the global phase III ALEX study of alectinib (ALC) vs crizotinib (CZ) in untreated advanced ALK NSCLC. *J Clin Oncol.* 2018;36(15_suppl):9043.
11. Zhou C, Lu Y, Kim S-W, et al. Primary results of ALESIA: a randomised, phase III, open-label study of alectinib vs crizotinib in Asian patients with treatment-naive ALK Advanced NSCLC. *Ann Oncol.* 2018; 29(suppl_8): mdy424.062.
12. Mok T, Camidge DR, Gadgeel SM, Rosell R, Dziadziuszko R, Kim DW, Pérol M, Ou SHI, Ahn JS, Shaw AT, Bordogna W, Smoljanović V, Hilton M, Ruf T, Noé J, Peters S. *Annals of Oncology* (2020), DOI: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.04.478>
13. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. Manual para la elaboración de evaluaciones económicas en salud. Bogotá D.C.: IETS; 2014.
14. Carlson, J. J., Suh, K., Orfanos, P., & Wong, W. Cost Effectiveness of Alectinib vs. Crizotinib in First-Line Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *PharmacoEconomics* (2018) 36:495–504 DOI: <https://doi.org/10.1007/s40273-018-0625-6>
15. Sivignon M, Monnier R, Tehard B, Roze S (2020) Cost-effectiveness of alectinib compared to crizotinib for the treatment of first-line ALK+ advanced non-small-cell lung cancer in France. *PLoS ONE* 15(1): e0226196. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0226196>

16. Guan, H., Sheng, Y., Guo, W., Han, S., & Shi, L. Cost-Effectiveness of Alectinib for Patients with Untreated ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer in China. *Adv Ther* (2019) 36:1114–1125 DOI: <https://doi.org/10.1007/s12325-019-00908-7>
17. Shen Y, Wu B, Wang X, Zhu J. Health state utilities in patients with advanced non-small-cell lung cancer in China. *J Comp Eff Res*. 2018 May;7(5):443-452. doi: 10.2217/ce-2017-0069. Epub 2018 May 18. PMID: 29775084.
18. Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE). (2024). <https://www.dane.gov.co/index.php/estadisticas-por-tema/precios-y-costos/indice-de-precios-al-consumidor-ipc>
19. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, Gadgeel S, Ahn JS, Kim D-W, et al. Alectinib versus crizotinib in untreated ALK-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2017;377(9):829–38.
20. Ministerio de Salud y Protección Social. (2022). Base de datos de precios de medicamentos. SISMED. Disponible en: <https://www.sispro.gov.co/central-prestadores-de-servicios/Pages/SISMED-Sistema-de-Informacion-de-Precios-de-Medicamentos.aspx>

21. Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE). (2024). PIB: Información técnica. Disponible en: <https://www.dane.gov.co/index.php/estadisticas-por-tema/cuentas-nacionales/cuentas-nacionales-trimestrales/pib-informacion-tecnica>

22. Paik J, Dhillon S. Alectinib: A Review in Advanced, ALK-Positive NSCLC. *Drugs*. 2018 Aug;78(12):1247-1257. doi: 10.1007/s40265-018-0952-0. PMID: 30030733

23. Shaw, A. T., Kim, D.-W., Nakagawa, K., Seto, T., Crinó, L., Ahn, M.-J., ... Jänne, P. A. (2013). Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *New England Journal of Medicine*, 368(25), 2385-2394. DOI: 10.1056/NEJMoa1214886

Anexos

Anexo 1. Protocolos de búsqueda para cada base de datos y el flujograma PRISMA

Pregunta PICO

Población	Intervención	Comparador	Outcome
Pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPNPC) metastásico con mutación en el gen ALK	Alectinib	Crizotinib	AVG, AVAC

Palabras clave

Población	Intervención	Comparador	Tipo de estudio
Carcinoma, Non-Small-Cell Lung (MeSH) Non-Small Cell Lung Cancer (Libre) Non-Small Cell Lung Carcinoma (Libre) Metastatic Small-Cell lung cancer (Libre) Anaplastic Lymphoma Kinase (MeSH) ALK Kinase (Libre)	Alectinib (Libre)	Crizotinib (MeSH)	Cost-Benefit Analysis (MeSH) Cost-Effectiveness Analysis (MeSH) Economics (MeSH) Economics, Pharmaceutical (MeSH) Economy Evaluation (Libre) Cost-Utility Analysis (Libre)

ALK Tyrosine Kinase Receptor (Libre) Anaplastic Lymphoma Receptor Tyrosine Kinase (Libre)			
---	--	--	--

Protocolos de búsqueda

Característica	Reporte		
Tipo de búsqueda	Nueva		
Bases de datos	MEDLINE		
Plataforma	PubMed		
Fecha de búsqueda	29/09/2023		
Rango de fecha de búsqueda	Sin límites		
Restricciones de lenguaje	Ninguna		
Otros límites	Ninguna		
Estrategia de búsqueda	Nº	Búsquedas	Resultados
	1	(((((Carcinoma, Non-Small-Cell Lung[MeSH Terms]) OR (Anaplastic Lymphoma Kinase[MeSH Terms])) OR (Non-Small Cell Lung Cancer[Title/Abstract])) OR (Non-Small Cell Lung Carcinoma[Title/Abstract])) OR (Metastatic Small-Cell lung cancer[Title/Abstract])) OR (ALK Kinase[Title/Abstract])) OR (ALK Tyrosine Kinase Receptor[Title/Abstract])) OR (Anaplastic Lymphoma Receptor Tyrosine Kinase[Title/Abstract])	102.218
	2	Alectinib[Title/Abstract]	1.030
	3	Crizotinib[MeSH Terms]	1.749
	4	(((((Cost-Benefit Analysis[MeSH Terms])) OR (Cost-Effectiveness Analysis[MeSH Terms])) OR (Economics[MeSH Terms])) OR (Economics, Pharmaceutical[MeSH Terms])) OR (Economy Evaluation[Title/Abstract])) OR (Cost-Utility Analysis[Title/Abstract])	668.295
5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	12	
Referencias identificadas	12		

Característica	Reporte									
Tipo de búsqueda	Nueva									
Bases de datos	Embase									
Plataforma	Embase									
Fecha de búsqueda	29/09/2023									
Rango de fecha de búsqueda	Ninguno									
Restricciones de lenguaje	Ninguna									
Otros límites	Ninguno									
Estrategia de búsqueda	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Nº</th> <th>Búsquedas</th> <th>Resultados</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>'non small cell lung cancer'/exp OR 'bronchial non small cell cancer':ti,ab OR 'bronchial non small cell carcinoma':ti,ab OR 'carcinoma, non-small-cell lung':ti,ab OR 'lung cancer, non small cell':ti,ab OR 'lung non small cell cancer':ti,ab OR 'lung non small cell carcinoma':ti,ab OR 'non oat cell lung cancer':ti,ab OR 'non small cell bronchial cancer':ti,ab OR 'non small cell cancer, lung':ti,ab OR 'non small cell lung cancer':ti,ab OR 'non small cell lung carcinoma':ti,ab OR 'non small cell pulmonary cancer':ti,ab OR 'non small cell pulmonary carcinoma':ti,ab OR 'non squamous nsccl':ti,ab OR 'non-oat cell lung cancer':ti,ab OR 'non-small-cell lung carcinoma':ti,ab OR 'nonsmall cell carcinoma of the lung':ti,ab OR 'nonsmall cell lung cancer':ti,ab OR 'nonsmall cell lung carcinoma':ti,ab OR 'pulmonary non small cell cancer':ti,ab OR 'pulmonary non small cell carcinoma':ti,ab OR 'anaplastic lymphoma kinase'/exp OR 'anaplastic lymphoma kinase':ti,ab OR 'metastatic small-cell lung cancer':ti,ab</td> <td>235.636</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>('alectinib'/exp OR '9 ethyl 6, 11 dihydro 6, 6 dimethyl 8 (4 morpholino 1 piperidiny) 11 oxo 5h benzo [b] carbazole 3 carbonitrile' OR '9 ethyl 6, 11 dihydro 6, 6 dimethyl 8 [4 (4 morpholinyl) 1 piperidiny] 11 oxo 5h benzo [b] carbazole 3 carbonitrile' OR '9 ethyl 6, 6 dimethyl 8 (4 morpholin 4 ylpiperidin 1 yl) 11 oxo 5h benzo [b] carbazole 3 carbonitrile' OR '9 ethyl 6, 6 dimethyl 8 [4 (morpholin 4 yl) piperidin 1 yl] 11 oxo 6, 11 dihydro 5h benzo [b] carbazole 3 carbonitrile' OR 'af 802' OR 'af802' OR 'alecensa' OR 'alecensaro' OR 'alectinib' OR 'alectinib hydrochloride' OR 'ch 5424802' OR</td> <td>3.616</td> </tr> </tbody> </table>	Nº	Búsquedas	Resultados	1	'non small cell lung cancer'/exp OR 'bronchial non small cell cancer':ti,ab OR 'bronchial non small cell carcinoma':ti,ab OR 'carcinoma, non-small-cell lung':ti,ab OR 'lung cancer, non small cell':ti,ab OR 'lung non small cell cancer':ti,ab OR 'lung non small cell carcinoma':ti,ab OR 'non oat cell lung cancer':ti,ab OR 'non small cell bronchial cancer':ti,ab OR 'non small cell cancer, lung':ti,ab OR 'non small cell lung cancer':ti,ab OR 'non small cell lung carcinoma':ti,ab OR 'non small cell pulmonary cancer':ti,ab OR 'non small cell pulmonary carcinoma':ti,ab OR 'non squamous nsccl':ti,ab OR 'non-oat cell lung cancer':ti,ab OR 'non-small-cell lung carcinoma':ti,ab OR 'nonsmall cell carcinoma of the lung':ti,ab OR 'nonsmall cell lung cancer':ti,ab OR 'nonsmall cell lung carcinoma':ti,ab OR 'pulmonary non small cell cancer':ti,ab OR 'pulmonary non small cell carcinoma':ti,ab OR 'anaplastic lymphoma kinase'/exp OR 'anaplastic lymphoma kinase':ti,ab OR 'metastatic small-cell lung cancer':ti,ab	235.636	2	('alectinib'/exp OR '9 ethyl 6, 11 dihydro 6, 6 dimethyl 8 (4 morpholino 1 piperidiny) 11 oxo 5h benzo [b] carbazole 3 carbonitrile' OR '9 ethyl 6, 11 dihydro 6, 6 dimethyl 8 [4 (4 morpholinyl) 1 piperidiny] 11 oxo 5h benzo [b] carbazole 3 carbonitrile' OR '9 ethyl 6, 6 dimethyl 8 (4 morpholin 4 ylpiperidin 1 yl) 11 oxo 5h benzo [b] carbazole 3 carbonitrile' OR '9 ethyl 6, 6 dimethyl 8 [4 (morpholin 4 yl) piperidin 1 yl] 11 oxo 6, 11 dihydro 5h benzo [b] carbazole 3 carbonitrile' OR 'af 802' OR 'af802' OR 'alecensa' OR 'alecensaro' OR 'alectinib' OR 'alectinib hydrochloride' OR 'ch 5424802' OR	3.616
	Nº	Búsquedas	Resultados							
	1	'non small cell lung cancer'/exp OR 'bronchial non small cell cancer':ti,ab OR 'bronchial non small cell carcinoma':ti,ab OR 'carcinoma, non-small-cell lung':ti,ab OR 'lung cancer, non small cell':ti,ab OR 'lung non small cell cancer':ti,ab OR 'lung non small cell carcinoma':ti,ab OR 'non oat cell lung cancer':ti,ab OR 'non small cell bronchial cancer':ti,ab OR 'non small cell cancer, lung':ti,ab OR 'non small cell lung cancer':ti,ab OR 'non small cell lung carcinoma':ti,ab OR 'non small cell pulmonary cancer':ti,ab OR 'non small cell pulmonary carcinoma':ti,ab OR 'non squamous nsccl':ti,ab OR 'non-oat cell lung cancer':ti,ab OR 'non-small-cell lung carcinoma':ti,ab OR 'nonsmall cell carcinoma of the lung':ti,ab OR 'nonsmall cell lung cancer':ti,ab OR 'nonsmall cell lung carcinoma':ti,ab OR 'pulmonary non small cell cancer':ti,ab OR 'pulmonary non small cell carcinoma':ti,ab OR 'anaplastic lymphoma kinase'/exp OR 'anaplastic lymphoma kinase':ti,ab OR 'metastatic small-cell lung cancer':ti,ab	235.636							
2	('alectinib'/exp OR '9 ethyl 6, 11 dihydro 6, 6 dimethyl 8 (4 morpholino 1 piperidiny) 11 oxo 5h benzo [b] carbazole 3 carbonitrile' OR '9 ethyl 6, 11 dihydro 6, 6 dimethyl 8 [4 (4 morpholinyl) 1 piperidiny] 11 oxo 5h benzo [b] carbazole 3 carbonitrile' OR '9 ethyl 6, 6 dimethyl 8 (4 morpholin 4 ylpiperidin 1 yl) 11 oxo 5h benzo [b] carbazole 3 carbonitrile' OR '9 ethyl 6, 6 dimethyl 8 [4 (morpholin 4 yl) piperidin 1 yl] 11 oxo 6, 11 dihydro 5h benzo [b] carbazole 3 carbonitrile' OR 'af 802' OR 'af802' OR 'alecensa' OR 'alecensaro' OR 'alectinib' OR 'alectinib hydrochloride' OR 'ch 5424802' OR	3.616								

	'ch5424802' OR 'rg 7853' OR 'rg7853' OR 'ro 5424802' OR 'ro5424802')	
3	'crizotinib'/exp OR '3 [1 (2, 6 dichloro 3 fluorophenyl) ethoxy] 5 [1 (4 piperidinyl) 1h pyrazol 4 yl] 2 pyridinamine':ti,ab OR '3 [1 (2, 6 dichloro 3 fluorophenyl) ethoxy] 5 [1 (4 piperidinyl) 1h pyrazol 4 yl] 2 pyridinylamine':ti,ab OR '3 [1 (2, 6 dichloro 3 fluorophenyl) ethoxy] 5 [1 (piperidin 4 yl) 1h pyrazol 4 yl] pyridin 2 amine':ti,ab OR '3 [1 (2, 6 dichloro 3 fluorophenyl) ethoxy] 5 [1 (piperidin 4 yl) 1h pyrazol 4 yl] pyridin 2 ylamine':ti,ab OR 'crizotinib':ti,ab OR 'pf 02341066':ti,ab OR 'pf 1066':ti,ab OR 'pf 2341066':ti,ab OR 'pf02341066':ti,ab OR 'pf1066':ti,ab OR 'pf2341066':ti,ab OR 'xalkori':ti,ab	11.996
4	'cost effectiveness analysis'/exp OR 'cost effectiveness':ti,ab OR 'cost effectiveness analysis':ti,ab OR 'cost effectiveness ratio':ti,ab OR 'cost efficiency analysis':ti,ab OR 'cost-effectiveness analysis':ti,ab OR 'cost benefit analysis'/exp OR 'cost analysis':ti,ab OR 'cost benefit':ti,ab OR 'cost benefit analysis':ti,ab OR 'cost benefit assessment':ti,ab OR 'cost benefit evaluation':ti,ab OR 'cost benefit ratio':ti,ab OR 'cost-benefit analysis':ti,ab OR 'pharmacoeconomics'/exp OR 'economics, pharmaceutical':ti,ab OR 'pharmaceutical economics':ti,ab OR 'pharmaco-economic analysis':ti,ab OR 'pharmaco-economic evaluation':ti,ab OR 'pharmaco-economics':ti,ab OR 'pharmacoeconomic analysis':ti,ab OR 'pharmacoeconomic evaluation':ti,ab OR 'pharmacoeconomics':ti,ab OR 'economy evaluation':ti,ab	503.968
4	#1 AND #2 AND #3 AND #4	203
Referencias identificadas		203

Flujograma PRISMA

