



INFORME DE EVALUACIÓN CIENTÍFICA BASADA EN LA EVIDENCIA DISPONIBLE

Condición de Salud: Tumor de Estroma Gastrointestinal

Tecnología Sanitaria Evaluada: Imatinib, Sunitinib, Regorafenib

Subsecretaría de Salud Pública
División de Planificación Sanitaria
Departamento Evaluación de Tecnologías
Sanitarias y Salud Basada en Evidencia

Sistema de Protección Financiera para Diagnósticos y Tratamientos de Alto Costo.
Ley N° 20.850. “Ley Ricarte Soto”.



Ministerio de Salud. Informe de Evaluación Científica Basada en la Evidencia Disponible. Tumor de Estroma Gastrointestinal. Santiago, MINSAL 2017.

Todos los derechos reservados. Este material puede ser reproducido total o parcialmente para fines de disseminación y capacitación. Prohibida su venta.

Fecha 1ª Edición: 2017

Fecha 2ª Edición: 2018



ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	5
2. SOLICITUD	6
3. CONDICIÓN DE SALUD ANALIZADA	6
4. TECNOLOGÍAS SANITARIAS ANALIZADAS	6
5. RESUMEN EJECUTIVO	7
Eficacia de los tratamientos	7
Evaluación Económica	7
Impacto presupuestario estimado	7
Implementación y efectos en las redes asistenciales	8
6. DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD	9
Diagnóstico e identificación de subgrupos	10
7. ALTERNATIVAS DISPONIBLES	12
8. DESCRIPCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS	13
9. ANALISIS CRITERIOS DE INGRESO	16
10. EFICACIA DE LOS TRATAMIENTOS	17
10.A. EFECTIVIDAD DE LOS TRATAMIENTOS	17
Resultados de la búsqueda de evidencia	17
Resumen de resultados	21
10.B. SEGURIDAD DE LOS TRATAMIENTOS	30
Imatinib	30
Regorafenib	34
Sunitinib	36
11. EVALUACIÓN ECONÓMICA	41
Resultados y descripción de la evidencia encontrada	41
Recomendaciones de agencias de evaluación de tecnología sanitaria	47
Acuerdos de riesgo compartido	47
Precio Máximo Industrial	47
Costo por paciente	48
Impacto Presupuestario	48
12. IMPLEMENTACIÓN Y EFECTOS EN LAS REDES ASISTENCIALES	50



13.	REPERCUSIONES ÉTICAS, JURÍDICAS Y SOCIALES	53
	Repercusiones Sociales	53
14.	ALCANCE Y PLAZO DE LA EVALUACIÓN	57
15.	CONCLUSIÓN	58
16.	REFERENCIAS.....	59
17.	AGRADECIMIENTOS.....	62



TUMORES DEL ESTROMA GASTROINTESTINAL

1. INTRODUCCIÓN

Se considerarán para su evaluación aquellas solicitudes realizadas conforme al Reglamento que establece el proceso destinado a determinar los diagnósticos y tratamientos de alto costo con sistema de protección financiera, según lo establecido en los artículos 7° y 8° de la Ley N° 20.850. Estas solicitudes no son vinculantes para el Ministerio de Salud, debiendo, sin embargo, tomar especialmente en cuenta aquellas solicitudes y opiniones que hayan sido realizadas por sus comisiones técnicas asesoras y por las asociaciones de pacientes incluidas en el Registro de Asociaciones de Pacientes que crea la Ley 20.850.

De igual forma, para ser incorporadas en el proceso de evaluación científica de la evidencia, cada intervención debe cumplir con los criterios establecidos en el Artículo 6º del Reglamento mencionado, según lo indicado en el Numeral 9 del presente informe.



2. SOLICITUD

Imatinib

Sunitinib

Regorafenib

3. CONDICIÓN DE SALUD ANALIZADA

Tumores del estroma gastrointestinal (GIST) de carácter irreseccable o metastásico asociados a Kit (CD117) o después del fracaso del tratamiento con imatinib o sunitinib.

4. TECNOLOGÍAS SANITARIAS ANALIZADAS

Tratamiento de los tumores del estroma gastrointestinal (GIST), en adultos después del fracaso del tratamiento con imatinib o sunitinib.

Tratamiento de los pacientes adultos con tumores malignos del estroma gastrointestinal (TEGI) de carácter irreseccable o metastásico asociados a Kit (CD117)



5. RESUMEN EJECUTIVO

Los tumores mesenquimatosos del tracto gastrointestinal más frecuentes son los del estroma gastrointestinal (GIST). Se localizan preferentemente en el estómago y el intestino delgado, aunque pueden desarrollarse en cualquier lugar del aparato digestivo e incluso fuera de él. Son originarios de células mesenquimales del tracto gastrointestinal que actúan como marcapasos del tubo digestivo, o de un precursor común de células a lo largo del intestino; desde el punto de vista molecular presentan mutaciones características y recurrentes en los genes KIT (75-80%), PDGFRA (5-8%). Son tumores raros, con una incidencia estimada de 1,5/100.000 habitantes /año. Existe mayor incidencia en hombres con localizaciones de estómago e intestino delgado, estimándose que la incidencia puede llegar a 2/100.

Eficacia de los tratamientos

La evidencia encontrada indica que:

- Imatinib probablemente no disminuye la mortalidad en tumores del estroma gastrointestinal operados y aumenta los efectos adversos grado 3 o 4. Sin embargo, la población del estudio reportado no es la óptima para evaluar la eficacia de la indicación analizada.
- Sunitinib probablemente disminuye la mortalidad en GIST avanzado que progresa tras tratamiento de primera línea con imatinib y podría no asociarse a efectos adversos severos, pero la certeza de la evidencia es baja.
- Regorafenib no disminuye la mortalidad y aumenta los efectos adversos grado 3 o 4. La certeza de la evidencia es moderada.

Evaluación Económica

Existe gran incertidumbre alrededor de los resultados de las evaluaciones económicas del tratamiento con Imatinib en 1ra línea. En general, de los estudios encontrados se puede afirmar que no fueron todos concluyentes con respecto a su perfil de costo efectividad relacionándola directamente con el precio al que se pueda obtener el medicamento. En Chile, existen varias alternativas en el mercado de Imatinib por lo que se podrían lograr mejores precios que los mencionados en los estudios encontrados.

Los estudios encontrados para Sunitinib en segunda línea al compararlo con Imatinib en segunda línea concluyen que Sunitinib es más caro y de menor eficacia que Imatinib. Cuando se compara Sunitinib en 2da línea contra tratamiento habitual, los estudios no son concluyentes entre sí, llegando a recomendarlos en algunos países por su relación de costo-efectividad o como en el caso de Canadá, recomendarlo a pesar de no ser costo-efectivo por convertirse en la única alternativa disponible de tratamiento para los que no responden a imatinib.

Impacto presupuestario estimado

	Año 1	Año 2	Año 3	Año 4	Año 5
<i>Imatinib 400 mg</i>	\$ 483	\$ 657	\$ 775	\$ 899	\$ 1.035
<i>Sunitinib 50mg</i>	\$ 270	\$ 259	\$ 267	\$ 275	\$ 284

Millones de pesos chilenos

Implementación y efectos en las redes asistenciales

Recomendación media, si bien la dispensación del fármaco no implica dificultad en la red, hay que resguardar que el resto del proceso clínico tanto diagnóstico y resolución quirúrgica, así como el seguimiento, tengan la oferta suficiente para el óptimo resultado.

Tabla resumen de los tratamientos solicitados

Problema de Salud	Tratamiento solicitado	Favorable / No favorable	Etapas en que se excluye	Observaciones
GIST	Imatinib	Favorable	No se excluye	
GIST	Regorafenib	No Favorable	Eficacia	Regorafenib probablemente no disminuye mortalidad y aumenta los efectos adversos.
GIST	Sunitinib	Favorable	No se excluye	



6. DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD

Los tumores mesenquimatosos del tracto gastrointestinal más frecuentes son los del estroma gastrointestinal (GIST). Se localizan preferentemente en el estómago y el intestino delgado, aunque pueden desarrollarse en cualquier lugar del aparato digestivo e incluso fuera de él (1). Son originarios de células mesenquimales del tracto gastrointestinal, es decir, las células intersticiales de Cajal que actúan como marcapasos del tubo digestivo, o de un precursor común de células a lo largo del intestino; desde el punto de vista molecular presentan mutaciones características y recurrentes en los genes KIT (75-80%), PDGFRA (5-8%) (2).

Son tumores raros, con una incidencia estimada de 1,5/100.000 habitantes /año (3), esto incluye sólo GIST clínicamente relevantes y no incluye lesiones microscópicas. Existe mayor incidencia en hombres con localizaciones de estómago e intestino delgado, estimándose que la incidencia puede llegar a 2/100.

En Chile no se cuenta con un registro específico para determinar variables epidemiológicas. Aproximadamente el 50%-70% de tumores clínicamente relevantes surgen en el estómago, 20% -30% en el intestino delgado, 5% -15% en el intestino grueso y menos de 5% en el esófago. La edad media de presentación va entre 60 a 65 años. Sin embargo pueden afectar a cualquier edad, en los niños es muy rara (menos del 3% en menores de 21 años), aunque los GIST pediátricos pueden representar un grupo distinto por sus características clínicas y biológicas (4).

Varios síndromes genéticos están relacionados con GIST:

- a) El síndrome de la triada de Carney: marcado por los GIST gástricos, paragangliomas y condromas pulmonares; puede ocurrir en diferentes edades, por lo que es difícil descartar esta condición en GIST pediátricos sin mutaciones de KIT (5).
- b) Neurofibromatosis Tipo-1: se trata de GIST sin mutaciones de KIT, ubicados predominantemente en el intestino delgado y frecuentemente multicéntrico (6).

El síndrome de Carney-Stratakis: marcado por mutaciones germinales de succinato deshidrogenasa subunidad B (SDHB), SDH subunidad C (SDHC) y SDH subunidad D (SDHD), que produce GIST y paragangliomas (7).

Un estudio sobre los pacientes con GIST resecaados sólo metastásicos informó una supervivencia media de 19 meses con una supervivencia de 41% a los 2 años y un 25% de supervivencia a 5 años (8).



Diagnóstico e identificación de subgrupos

Método diagnóstico:

GIST < 2 cm: En el caso de lesiones únicas menores de 2 cm detectadas en el trato gastrointestinal a través de endoscopia, se requiere confirmación con biopsia, lo que en ocasiones la obtención de muestra puede ser dificultosa, por lo que en algunos casos puede complementarse con endosonografía endoscópica para obtener tejido para un diagnóstico histológico.

Muchos de estos nódulos, diagnosticados como GIST, son de bajo riesgo, o la importancia clínica no está clara. Por lo tanto, el manejo estándar luego del diagnóstico es un control a los 3 meses y luego seguimiento anual, reservando la resección quirúrgica para los pacientes cuyo tumor aumenta de tamaño o se vuelve sintomático, dependiendo de la edad, la esperanza de vida y comorbilidades asociadas. Existen lesiones menores de 2 cm en zonas con alto riesgo de afectar la calidad de vida o sintomáticos, tales como en la zona recto-vaginal, lesiones sangrantes o con riesgo de obstruir la vía biliar (9).

GIST ≥ 2 cm: El manejo estándar para nódulos únicos ≥2 cm de tamaño en el tracto gastrointestinal es la biopsia que confirme un GIST, evaluación de resecabilidad, seguido, cuando es posible, por resección con márgenes negativos; estas lesiones se asocian con un riesgo más alto de progresión. Las opciones de resección son la endoscópica, la laparoscopia o la laparotomía (10). La obtención de la biopsia puede realizarse por vía endoscópica y cuando ésta no es posible a través de guía con imágenes percutánea, ecografía o TAC. Existen casos donde no es posible obtener biopsia guiada por imágenes o a través de endoscopia, debiéndose recurrir al procedimiento quirúrgico resectivo con márgenes negativos. La biopsia preoperatoria permite al cirujano planificar el mejor método de acuerdo con el diagnóstico histológico y así evitar la cirugía para enfermedades que no lo ameriten (11).

a. GIST Metastásico: Si una persona se presenta con enfermedad metastásica o irresecable, se obtiene la biopsia por vía endoscópica y cuando ésta no es posible a través de guía con imágenes percutánea, ecografía o TAC. En esta situación generalmente no se requiere una laparotomía para fines de diagnóstico.

b. Biopsia de GIST: Patológicamente, el diagnóstico de GIST se basa en la morfología y la inmunohistoquímica (CD117 y/o DOG1) (12,13). Una proporción de los GIST (en el rango de 5%) son CD117 negativos. El recuento mitótico tiene valor pronóstico y debe ser expresada como el número de mitosis en un área total de 5 mm² (10). El análisis mutacional de mutaciones conocidas que implican KIT y genes PDGFRA pueden confirmar el diagnóstico de GIST, si es dudoso (sobre todo en CD117 sospechoso-DOG1 negativo). El análisis mutacional tiene un valor predictivo para la sensibilidad a la terapia molecular específica en enfermedad metastásica y valor pronóstico, de modo que su inclusión en el estudio diagnóstico de todos los GIST es recomendable para enfermedad metastásica (16, 17).) Se recomienda la centralización del análisis mutacional en un

laboratorio, con recurso humano entrenado en patología molecular y con experiencia en la enfermedad.

Identificación de subgrupos:

Imatinib: Personas adultas que están en riesgo significativo de recaída después de la resección de tumores estromales gastrointestinales (GIST) positivos para KIT (CD117) (14).

Sunitinib: Personas con tumor estromal gastrointestinal maligno (GIST) no resecable y / o metastásico después del fracaso del tratamiento con mesilato de imatinib debido a resistencia o intolerancia (15).

Regorafenib: Pacientes con tumores del estroma gastrointestinal irresecables o metastásicos que progresaron durante el tratamiento previo con imatinib y sunitinib o son intolerantes al mismo (16).



7. ALTERNATIVAS DISPONIBLES

El tratamiento del GIST depende principalmente del tamaño del tumor, su localización, metástasis y tasa de crecimiento mitótico. Los tumores localizados pequeños y resecables son removidos quirúrgicamente y en algunos casos, se da tratamiento farmacológico posterior a la cirugía para disminuir el riesgo de recidiva. Para los tumores localizados no pequeños, por lo general se indica tratamiento farmacológico para tratar de reducir el tamaño del tumor y poder removerlo mediante cirugía.

Cuando los tumores son metastásicos o no resecables, la cirugía deja de ser una opción de tratamiento y se inicia terapia farmacológica hasta progresión de la enfermedad o toxicidad. Otras opciones para el tratamiento de los cánceres que se han propagado al hígado incluyen la ablación y la embolización para tratar de destruir estos tumores.



8. DESCRIPCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS

Imatinib: Es un inhibidor selectivo de quinasa que se une a los receptores c-KIT activados y bloquea la vía de señalización celular, evitando la proliferación celular incontrolada (14).

Registro e Indicación

Imatinib cuenta con varios registros en el Instituto de Salud Pública (ISP) con indicación para la condición evaluada¹. La Tabla 1 muestra los registros aprobadas en el ISP.

Tabla 1. Registros aprobados en el ISP de Imatinib.

Registro	Nombre	Fecha Registro	Empresa
F-20076/18	GLIVEC COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg (IMATINIB MESILATO FORMA CRISTALINA BETA)	27-06-2013	NOVARTIS CHILE S.A.
F-23288/17	GLIVEC COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg (IMATINIB)	24-01-2017	NOVARTIS CHILE S.A.
F-20779/14	IMATINIB COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg	23-01-2014	EUROFARMA CHILE S.A.
F-22373/15	IMATINIB COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg	29-12-2015	PHARMATECH CHILE S.A.
F-22483/16	IMATINIB COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg	08-03-2016	LABORATORIO CHILE S.A.
F-23589/17	IMATINIB COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg	29-08-2017	LABORATORIOS RAFFO S.A.
F-20961/14	IMATINIB COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg	18-03-2014	EUROFARMA CHILE S.A.
F-22372/15	IMATINIB COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg	29-12-2015	PHARMATECH CHILE S.A.
F-22484/16	IMATINIB COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg	08-03-2016	LABORATORIO CHILE S.A.
F-22416/16	IMAVITAE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100mg (IMATINIB)	26-01-2016	GALENICUM HEALTH CHILE S.p.A.
F-22415/16	IMAVITAE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400mg (IMATINIB)	26-01-2016	GALENICUM HEALTH CHILE S.p.A.

¹ El ISP indica: “Tratamiento de los pacientes adultos con tumores malignos del estroma gastrointestinal (TEGI) de carácter irreseccable o metastásico asociados a Kit (CD117), es decir, con TEGI Kit+. • Tratamiento adyuvante de los pacientes adultos en los que se ha practicado la resección del TEGI Kit+.”

F-20533/13	KADIR CÁPSULAS 100 mg	15-11-2013	SYNTHON CHILE LTDA.
F-20734/13	KADIR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg	27-12-2013	SYNTHON CHILE LTDA.
F-20735/13	KADIR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg	27-12-2013	SYNTHON CHILE LTDA.
F-17092/13	MATINAC COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg	25-09-2008	PHARMA INVESTI DE CHILE S.A.
F-22405/16	MEDIGEN CÁPSULAS 100 mg (IMATINIB)	19-01-2016	LABORATORIOS RECALCINE S.A.
F-22505/16	MEDIGEN CÁPSULAS 400 mg (IMATINIB)	15-03-2016	LABORATORIOS RECALCINE S.A.
F-23494/17	TIMEDRIB COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg	08-06-2017	LABORATORIOS RAFFO S.A.
F-16197/17	ZEITE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg	27-07-2007	LABORATORIOS RECALCINE S.A.
F-15844/16	ZEITE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg	29-12-2006	LABORATORIOS RECALCINE S.A.

Posología

400 mg diarios

Sunitinib:

Registro e Indicación

Sunitinib cuenta con registro en el ISP e indicación para tumores del estroma gastrointestinal (GIST) en adultos después del fracaso del tratamiento con imatinib debido a resistencia o intolerancia.

Presentaciones

Registro	Nombre	Fecha Registro	Empresa
F-15601/16	SUTENT CÁPSULAS 12,5 mg	10-07-2006	PFIZER CHILE S.A.
F-15602/16	SUTENT CÁPSULAS 25 mg	10-07-2006	PFIZER CHILE S.A.
F-15603/16	SUTENT CÁPSULAS 50 mg	10-07-2006	PFIZER CHILE S.A.

Laboratorio

Sutent® (Pfizer).

Posología

La dosis recomendada por la EMA de sunitinib es de 50 mg por vía oral una vez al día, durante un periodo de 4 semanas consecutivas, seguido por un periodo de 2 semanas de descanso (régimen 4/2) para completar un ciclo de 6 semanas.

Es uno de un grupo de inhibidores de tirosina quinasa estrechamente relacionados. Inhibe el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y los receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) en células cancerosas, células endoteliales vasculares y pericitos. Esto reduce la proliferación de células tumorales y el desarrollo de vasos sanguíneos tumorales (15).

Regorafenib: El Regorafenib (Stivarga, Bayer) inhibe los receptores de la quinasa angiogénica, tales como el factor de crecimiento endotelial vascular y el receptor TIE2, que juegan un papel en la angiogénesis. También inhibe quinasas oncogénicas tales como RAF, RET y cKIT, previniendo así la proliferación de células cancerosas (8).

Registro e Indicación

Regorafenib cuenta con registro en ISP e indicación para el tratamiento de pacientes adultos con tumores del estroma gastrointestinal irreseccables o metastásicos que progresaron durante el tratamiento previo con imatinib y sunitinib o son intolerantes al mismo.

Presentaciones

Comprimidos recubiertos 40mg (F-19900/13)

Laboratorio

BAYER

Posología

160 mg (4 comprimidos de 40 mg), administrados una vez al día durante 3 semanas seguidas de 1 semana sin tratamiento. Este período de 4 semanas se considera un ciclo de tratamiento.



9. ANALISIS CRITERIOS DE INGRESO

Las tecnologías evaluadas en el presente informe cumplen los criterios establecidos en el artículo n.º 6 del Reglamento que establece el proceso destinado a determinar los diagnósticos y tratamientos de alto costo con sistema de protección financiera, según lo establecido en los artículos 7º y 8º de la Ley N° 20.850. Estos son:

1. Cobertura por la Ley 20.850: Las solicitudes de incorporación sólo pueden versar sobre diagnósticos o tratamientos basados ambos en exámenes diagnósticos y de seguimiento y, en el caso de tratamientos, además en medicamentos, elementos de uso médico o alimentos.
2. Pertinencia de la indicación: Los diagnósticos y tratamientos evaluados deberán, al momento de la solicitud, contar con registro o autorización con la indicación para la que ha sido propuesta la evaluación, en algún país que cuente con una autoridad regulatoria de alta vigilancia sanitaria (Instituto de Salud Pública, Agencia Europea de Medicamentos, FDA). Esta información fue extraída con fecha máxima el 29 de junio de 2018, del sitio electrónico del Instituto de Salud Pública.
3. Seguridad: Los diagnósticos y tratamientos evaluados no deberán tener reportes de reacciones adversas serias que hayan implicado una recomendación de restricción de uso en el grupo de pacientes a evaluar o hayan sido cancelados o suspendidos los permisos o registros por alguna autoridad regulatoria de referencia (Instituto de Salud Pública, Agencia Europea de Medicamentos, FDA). Esta información fue provista por el Instituto de Salud Pública mediante Ordinario N.º 591 del 05 de junio de 2018.
4. Umbral: Sólo podrán ser objeto de evaluación aquellos diagnósticos y tratamientos cuyo costo sea igual o superior al umbral nacional al que se refiere el artículo 6º de la ley y que se encuentra fijado, a la fecha de elaboración de este informe, en \$2.418.399, según consta en el Decreto N.º 80 del 23 de octubre de 2015, de los Ministerios de Salud y Hacienda.
5. Disponibilidad del Fondo: Los presupuestos estimados de diagnósticos y tratamiento evaluados no deben superar el 110% del fondo disponible que fija el Ministerio de Hacienda, previo al proceso de solicitud de información a proveedores. Para efectos de la determinación del cumplimiento de este criterio, se utilizó la disponibilidad presupuestaria preliminar informada por el Ministerio de Hacienda a través del Ordinario N.º 659 del 24 de abril de 2018, fijándose un gasto máximo de \$5.905 Millones de pesos (110% del fondo disponible) para el año 2019.

10. EFICACIA DE LOS TRATAMIENTOS

10.A. EFECTIVIDAD DE LOS TRATAMIENTOS

Se evaluó la eficacia de.

- Imatinib en tumores del estroma gastrointestinal (GIST) de carácter irresecable o metastásico asociados a Kit (CD117).
- Sunitinib para pacientes con tumores del estroma gastrointestinal (GIST) en adultos después del fracaso del tratamiento con imatinib debido a resistencia o intolerancia.
- Regorafenib en pacientes con tumores del estroma gastrointestinal irresecables o metastásicos que progresaron durante el tratamiento previo con imatinib y sunitinib o son intolerantes.

Resultados de la búsqueda de evidencia

Imatinib

Los tumores del estroma gastrointestinal (GIST) son tumores mesenquimáticos provenientes de las células intersticiales de Cajal. Si bien se considera un cáncer raro, es el más frecuente dentro de los sarcomas de tubo digestivo y de los sarcomas de partes blandas en general.

Desde el punto de vista sistémico, los GIST tienen tratamiento molecularmente dirigido, con imatinib (Inhibidor de Kit, PDGFRA y ABL), tras descubrirse el rol patogénico que juegan en la mayoría de los pacientes las mutaciones de kit y del receptor alfa del factor de crecimiento derivado de las plaquetas.

No obstante, para la enfermedad localizada el tratamiento de elección es la cirugía, que puede o no verse seguida de tratamiento adyuvante con imatinib si el riesgo de recurrencia se juzga como suficientemente alto.

El presente resumen compara imatinib con placebo en pacientes con GIST resecado completamente, para prevenir su recurrencia (tratamiento adyuvante, con intención curativa).

Tabla 2. Características de la evidencia de Imatinib

Cuál es la evidencia Véase matriz de evidencia en Epistemonikos más abajo.	Encontramos 2 revisiones sistemáticas (17),(18) que incluyen un estudio primario (19), el ensayo aleatorizado <i>American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) Intergroup Adjuvant GIST Study</i> ; esta tabla y el presente resumen se basan en dicho ensayo.
Qué tipo de pacientes incluyeron los estudios*	Pacientes > 18 años con tumor del estroma gastrointestinal, localizado, de al menos 3 cm, que expresaran proteína KIT (CD 117) por inmunohistoquímica. Sin evidencia tumoral en imágenes luego de resección quirúrgica, con función hematológica, renal y hepática adecuada. Se excluyeron aquellos tratados con radioterapia, quimioterapia, imatinib u otro tratamiento de investigación post cirugía. También se excluyeron pacientes con infección activa que requirieron antibióticos dentro de los 14 días previos, mujeres en lactancia, pacientes con insuficiencia cardíaca 3 o 4 y pacientes anticoagulados con warfarina.
Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios*	Intervención: Imatinib 100 mg 4 cápsulas/día por 1 año. Control: Placebo por 1 año.
Qué tipo de desenlaces midieron	Desenlace primario: Sobrevida libre de progresión. Desenlaces secundarios: Sobrevida global, seguridad.
Fuente de financiamiento	US National Institutes of Health and Novartis Pharmaceuticals.

Sunitinib

Los tumores del estroma gastrointestinal (GIST) son tumores mesenquimáticos provenientes de las células intersticiales de Cajal (marcapasos del intestino). Si bien se considera un cáncer raro, es el más frecuente dentro de los sarcomas de tubo digestivo y de los sarcomas de partes blandas en general.

Del punto de vista sistémico, los GIST tienen tratamiento molecularmente dirigido, con imatinib (Inhibidor de tirosina kinasa de Kit, PDGFRA y ABL), tras descubrirse el rol patogénico que juegan en la mayoría de los pacientes (80%) las mutaciones de kit y del receptor alfa del factor de crecimiento derivado de las plaquetas.

No obstante, para la enfermedad localizada el tratamiento de elección es la cirugía, que puede o no verse seguida de tratamiento adyuvante con imatinib si el riesgo de recurrencia se juzga como lo suficientemente alto.

Por otro lado, pacientes con enfermedad irreseccable o metastásica se tratan con terapia sistémica. Para la primera línea el estándar es imatinib, a menos que se documenten mutaciones que confieren resistencia en su contra. Se logran buenos resultados, pero la mayoría de los pacientes desarrollan resistencia al tratamiento, en una mediana de 2 años desde su inicio.

Sunitinib es otro inhibidor de tirosina kinasa que inhibe kit, FLT3, RET y VEGFR (1,2 y 3); su principal diferencia con imatinib es el efecto antiangiogénico, que podría hacerlo activo en segunda línea ya que la angiogénesis es un mecanismo de progresión bien establecido en cáncer metastásico en general.

El presente resumen compara sunitinib con placebo para el tratamiento de segunda línea de pacientes con GIST avanzado, vale decir que progresaron o tuvieron efectos adversos inaceptables con la terapia de primera línea (imatinib).

Tabla 3. Características de la evidencia, Sunitinib

<p>Cuál es la evidencia Véase matriz de evidencia en Epistemonikos más abajo.</p>	<p>Encontramos tres revisiones sistemáticas (20),(21),(22),(23) que incluyen un ensayo aleatorizado (24).</p>
<p>Qué tipo de pacientes incluyeron los estudios*</p>	<p>GIST confirmado histológicamente, no tratable con intención curativa, con progresión o efectos adversos intolerables durante tratamiento de primera línea con imatinib; debían tener resolución de la toxicidad por imatinib, adecuada función de órganos y un ECOG de 0-1.</p>
<p>Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios*</p>	<p>Intervención: Sunitinib 50 mg al día por 4 semanas seguido de 2 semanas de descanso (ciclos de 6 semanas en total). Comparación: Placebo por 4 semanas seguido de 2 semanas de descanso. En ambas ramas se indicaron cuidados de soporte. Si bien los autores no lo explicitan, el tratamiento presumiblemente se mantuvo hasta la progresión o efectos adversos significativos (como en la gran mayoría de estudios de tratamientos antineoplásicos en pacientes con enfermedad avanzada).</p>
<p>Qué tipo de desenlaces midieron</p>	<p>Desenlace primario: Tiempo a la progresión radiológica medida por RECIST. Desenlace secundario: Sobrevida libre de progresión, sobrevida global, respuesta objetiva, tiempo a la respuesta tumoral, duración de la respuesta, duración de la mantención del estado funcional, seguridad, tolerancia.</p>
<p>Fuente de financiamiento</p>	<p>Pfizer.</p>



Regorafenib

Los tumores del estroma gastrointestinal (GIST) son tumores mesenquimáticos provenientes de las células intersticiales de Cajal (marcapasos del intestino). Si bien se considera un cáncer raro, es el más frecuente dentro de los sarcomas de tubo digestivo y de los sarcomas de partes blandas en general.

Desde el punto de vista sistémico, los GIST tienen tratamiento molecularmente dirigido, con imatinib (Inhibidor de Kit, PDGFRA y ABL), tras descubrirse el rol patogénico que juegan en la mayoría de los pacientes (80%) las mutaciones de kit y del receptor alfa del factor de crecimiento derivado de las plaquetas.

No obstante, para la enfermedad localizada el tratamiento de elección es la cirugía, que puede o no verse seguida de tratamiento adyuvante con imatinib si el riesgo de recurrencia se juzga como suficientemente alto.

Por otro lado, pacientes con enfermedad irreseccable o metastásica se tratan con terapia sistémica. Para la primera línea el estándar es imatinib, a menos que se documenten mutaciones que confieren resistencia en su contra. Se logran buenos resultados, pero la mayoría de los pacientes desarrollan resistencia al tratamiento, en una mediana de 2 años desde su inicio. La segunda línea de tratamiento es Sunitinib, que inhibe kit, FLT3, RET y VEGFR (1,2 y 3). Si los pacientes progresan a pesar de este segundo tratamiento, lo cual en la mayoría ocurre antes del año de terapia, una opción es Regorafenib, que inhibe varias kinasas incluyendo algunas envueltas en angiogénesis (VEGFR, TEK), oncogénesis (Kit, RET, RAF, BRAF) y microambiente tumoral (PDGFR y FGFR).

El presente resumen compara regorafenib con placebo en pacientes con GIST avanzado (irreseccable o metastásico) que progresaron tras el tratamiento de primera línea con imatinib y el de segunda línea con sunitinib,

Tabla 4. Características de la evidencia, Regorafenib

<p>Cuál es la evidencia Véase matriz de evidencia en Epistemonikos más abajo.</p>	<p>Encontramos tres revisiones sistemáticas (25),(26),(23) que incluyen 1 estudio primario (27), el ensayo aleatorizado GRID. Esta tabla y el presente resumen se basan en sus resultados.</p>
<p>Qué tipo de pacientes incluyeron los estudios*</p>	<p>GIST metastásico o irreseccable confirmado histológicamente, con progresión o intolerancia tras el tratamiento con imatinib y luego progresión tras el tratamiento con sunitinib. Los pacientes podían haber usado otros tratamientos, pero no antiangiogénicos (exceptuando sunitinib). Debían tener al menos una lesión medible por RECIST, toxicidad por tratamientos previos resuelta, ECOG 0-1 y adecuada función de órganos.</p>



Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios*	Intervención: Regorafenib 160 mg por 21 días y luego 7 días de descanso, conformando ciclos de 28 días, además del tratamiento estándar, definido por los autores como intervenciones para mejorar el confort y la dignidad del paciente que no incluyen tratamientos antineoplásicos, como quimioterapia, radioterapia o cirugía. Control: Placebo más tratamiento estándar.
Qué tipo de desenlaces midieron	Desenlace primario: Sobrevida libre de progresión, medida por RECIST (Radiológica). Desenlaces secundarios: Sobrevida global, tiempo a progresión, respuesta objetiva, seguridad, tolerancia.
Fuente de financiamiento	Bayer Healthcare Pharmaceuticals

Resumen de resultados

Antes de exponer los resultados, se presentan las tablas de epistemonikos de los tres tratamientos en consideración.

Ilustración 1. Imatinib versus placebo para el tratamiento adyuvante de tumores del estroma gastrointestinal (GIST) operados



Una matriz de evidencia es una tabla que compara revisiones sistemáticas que responden una misma pregunta.

Las filas representan las revisiones sistemáticas, y las columnas muestran los estudios primarios.

Los recuadros en verde corresponden a estudios incluidos en las respectivas revisiones.

El sistema detecta automáticamente nuevas revisiones sistemáticas incluyendo cualquiera de los estudios primarios en la matriz, las cuales serán agregadas si efectivamente responden la misma pregunta.

Ilustración 2. Sunitinib versus placebo para GIST avanzado que progresa tras tratamiento de primera línea con imatinib



Una matriz de evidencia es una tabla que compara revisiones sistemáticas que responden una misma pregunta.

Las filas representan las revisiones sistemáticas, y las columnas muestran los estudios primarios.

Los recuadros en verde corresponden a estudios incluidos en las respectivas revisiones.

El sistema detecta automáticamente nuevas revisiones sistemáticas incluyendo cualquiera de los estudios primarios en la matriz, las cuales serán agregadas si efectivamente responden la misma pregunta.



Ilustración 3. Regorafenib versus placebo para tumores del estroma gastrointestinal avanzados resistentes a imatinib y sunitinib



Comenzando desde cualquier revisión sistemática, Epistemonikos construye una matriz basada en las conexiones existentes en la base de datos (la revisión desde la cuál se construyó la matriz aparece resaltada).

El autor de la matriz puede seleccionar la información pertinente para una pregunta específica de salud (típicamente en formato PICO) de manera de desplegar el conjunto de información para esa pregunta.

Las *filas* representan las revisiones sistemáticas que comparten al menos un estudio primario, y las *columnas* muestran los estudios.

Los recuadros en verde corresponden a estudios incluidos en las respectivas revisiones.



Imatinib

La información sobre los efectos de imatinib está basada en un ensayo aleatorizado que incluye 713 pacientes.

Tabla 5. Resumen de Resultados

Imatinib como adyuvante en GIST						
Pacientes	Tumor del estroma gastrointestinal operado R0, de más de 3 cms.					
Intervención	Imatinib por un año					
Comparación	Placebo por un año					
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%)	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		SIN Imatinib	CON Imatinib	Diferencia (IC 95%)		
Mortalidad Mediana seguimiento 19 meses	RR 0,62 (0,20 a 1,87) (1 ensayo/713 pacientes) (3)	23 por 1000	14 por 1000	9 menos (18 menos a 10 más)	⊕⊕⊕○ ¹ Moderada	Imatinib no disminuye mortalidad en tumores del estroma gastrointestinal operados.
Eventos adversos (Grado 3 y 4)	RR 1,64 (1,24 a 2,16) (1 ensayo/682 pacientes) (3)	183 por 1000	299 por 1000	116 más (44 a 212 más)	⊕⊕⊕⊕ Alta	Imatinib aumenta los efectos adversos grado 3 y 4.

IC = Intervalo de confianza del 95%.
RR= Riesgo relativo.
GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group

*Los riesgos **SIN imatinib** están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo **CON imatinib** (y su margen de error) está calculado a partir del efecto relativo (y su margen de error).

¹ Se disminuyó la certeza de la evidencia en dos niveles por imprecisión, ya que el intervalo de confianza es muy amplio, y sobrepasa la línea de no efecto.

Otras consideraciones para la toma de decisión

- **A quién se aplica y a quién no se aplica esta evidencia**

Estos resultados se aplican a pacientes con GIST localizado, de más de 3 cm, resecao. Es importante destacar que este trabajo no consideró las mutaciones driver presentes en cada uno de los casos, lo cual se piensa hoy en día es relevante para el riesgo de recurrencia y la efectividad del tratamiento adyuvante (28).

- **Sobre los desenlaces incluidos en este resumen**

Los desenlaces incluidos fueron aquellos considerados críticos para la toma de decisiones por los autores de este resumen. Si bien los investigadores reportaron un aumento en la supervivencia libre de progresión asociada al uso de imatinib, este desenlace sustituido para predecir beneficio en mortalidad se encuentra

validado en pocos escenarios en oncología, lo cual se corroboró en este mismo estudio al no demostrarse beneficio en sobrevida global. Imatinib se asoció a un aumento de los efectos adversos grado 3 o 4 (principalmente fatiga, neutropenia y síntomas digestivos).

Es necesario tener en cuenta que el protocolo del estudio permitió que los pacientes que estaban con tratamiento con placebo recibieran Imatinib si la enfermedad recurría luego de la cirugía. Este cruce entre ambos brazos del estudio sumado al corto tiempo de seguimiento, crea un escenario complejo para mostrar resultados en sobrevida global. Además, los pacientes elegidos en este estudio no son los que mejor representan la indicación analizada. En pacientes con tumores metastásico o no resecable, no se encontraron estudios aleatorizados y controlados que comparen Imatinib vs mejor tratamiento disponible en pacientes c-KIT positivos. En una búsqueda de evidencia para evaluaciones económicas del NICE, se encontraron 12 estudios primarios que reportan sobrevida con una mediana que varió de 2 a 39 meses y tasas de supervivencia del 37-80% al año de seguimiento y 6-45% a los 3 años de seguimiento (29).



Sunitinib

La información sobre los efectos de sunitinib está basada en un ensayo aleatorizado que incluye 312 pacientes.

Tabla 6. Resumen de Resultados

Sunitinib para GIST avanzado que progresa tras tratamiento de primera línea con imatinib						
Pacientes	GIST confirmado no tratable con intención curativa, con progresión o efectos adversos intolerables durante tratamiento de primera línea con imatinib					
Intervención	Sunitinib					
Comparación	Placebo					
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%)	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		SIN Sunitinib	CON Sunitinib	Diferencia (IC 95%)		
Mortalidad (a 6 meses)	RR 0,93 (0,80 a 1,09) (1 ensayo/312 pacientes) [5]	705 por 1000	655 por 1000	50 menos (141 menos a 63 más)	⊕⊕⊕○ ¹ Moderada	Sunitinib probablemente disminuye la mortalidad en GIST avanzado que progresa tras tratamiento de primera línea con imatinib.
Eventos adversos (Grado 3 y 4)	RR 1,10 (0,88 a 1,38) (1 ensayo/312 pacientes) [4]	505 por 1000	555 por 1000	50 más (61 menos a 192 más)	⊕⊕○○ ¹ Baja	Sunitinib podría no asociarse a efectos adversos severos, pero la certeza de la evidencia es baja.

IC = Intervalo de confianza del 95%.
 RR = Riesgo relativo.
 GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group

*Los riesgos **SIN sunitinib** están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo **CON sunitinib** (y su margen de error) está calculado a partir del efecto relativo (y su margen de error).

¹ Se disminuyó la certeza de la evidencia por imprecisión en un nivel para mortalidad y en dos niveles para efectos adversos imprecisión, ya que el intervalo de confianza es amplio y muy amplio respectivamente, sobrepasando la línea de no efecto en ambos casos.

Otras consideraciones para la toma de decisión

- **A quién se aplica y a quién no se aplica esta evidencia**

Estos resultados se aplican a pacientes con GIST avanzado (irreseccable o metastásico) en buen estado funcional, progresando o intolerantes a imatinib como tratamiento de primera línea. Sunitinib no tiene un biomarcador predictivo bien establecido, así que estos resultados se aplican independiente de las mutaciones driver o de resistencia secundaria detectada. No se aplican a pacientes en otros escenarios

de tratamiento de GIST (ej. neoadyuvancia por tumor inicialmente irresecable) ni a tumores digestivos distintos de GIST.

- **Sobre los desenlaces incluidos en este resumen**

Los desenlaces incluidos fueron los considerados como críticos para la toma de decisiones por los autores de este resumen. Si bien se reportó una mejoría en el desenlace primario que eligieron los investigadores, éste fue progresión radiológica y no sintomática ni relacionada a sobrevida, lo cual le resta importancia en la toma de decisiones considerando que el efecto sobre la mortalidad de sunitinib no fue tan pronunciado. No obstante, sunitinib fue una droga bien tolerada, sin un aumento relevante de los efectos adversos grado 3 o 4 (destacan fatiga, toxicidad digestiva y cutánea).



Regorafenib

La información sobre los efectos de regorafenib está basada en 1 ensayo aleatorizado que incluye 199 pacientes (27).

Tabla 7. Resumen de Resultados

Regorafenib para GIST						
Pacientes Intervención Comparación	GIST avanzado resistente a imatinib y sunitinib Regorafenib Placebo					
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%)	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		SIN Regorafenib	CON Regorafenib	Diferencia (IC 95%)		
Mortalidad (Mediana de seguimiento estimada por mediana de tratamiento, 20 semanas)	RR 1,05 (0,89 a 1,25) (1 ensayo/199 pacientes) [3]	742 por 1000	780 por 1000	37 más (82 menos a 186 más)	⊕⊕⊕○ ¹ Moderado	Regorafenib probablemente no disminuye mortalidad.
Eventos adversos (Grado 3 y 4)	RR 4,47 (2,40 a 8,32) -- (1 ensayo/199 pacientes) [3]	136 por 1000	610 por 1000	473 más (191 a 998 más)	⊕⊕⊕⊕ Alta	Regorafenib aumenta los efectos adversos.

IC = Intervalo de confianza del 95%.
RR = Riesgo relativo.
GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group .

*Los riesgos **SIN Intervención** están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo **CON Intervención** (y su margen de error) está calculado a partir del efecto relativo (y su margen de error).

¹ Se disminuyó la certeza de la evidencia en 1 nivel por imprecisión, ya que el intervalo de confianza es muy amplio, y sobrepasa la línea de no efecto.

Otras consideraciones para la toma de decisión

- **A quién se aplica y a quién no se aplica esta evidencia**

Estos resultados se aplican a pacientes con GIST avanzado (irreseccable o metastásico) en buen estado funcional, progresando o intolerantes a imatinib, y que progresaron al recibir sunitinib como terapia de segunda línea. No se aplica a pacientes ya tratados con antiangiogénicos además de sunitinib. Regorafenib no tiene un biomarcador predictivo bien establecido, así que estos resultados se aplican

independiente de las mutaciones driver o de resistencia secundaria detectadas. No se aplican a pacientes en otros escenarios de tratamiento de GIST (ej. neoadyuvancia por tumor inicialmente irresecable) ni a tumores digestivos distintos de GIST.

- **Sobre los desenlaces incluidos en este resumen**

Los desenlaces incluidos fueron los considerados como críticos para la toma de decisiones por los autores de este resumen. Si bien los autores reportaron un aumento en la sobrevida libre de progresión asociada al uso de Regorafenib, este desenlace fue medido sólo mediante progresión radiológica y no sintomática, lo cual le resta importancia en la toma de decisiones, sobre todo considerando que no hubo una disminución de la mortalidad, pero sí se produjo un aumento en los efectos adversos (principalmente síndrome de mano pie, hipertensión arterial, diarrea y fatiga).

En conformidad con el Título III De las Evaluaciones Favorables de la Norma Técnica N° 0192 del Ministerio de Salud, sobre el proceso de evaluación científica de la Evidencia establecido en el artículo 7° de la ley N°20.850, regorafenib no demostró eficacia en mortalidad, en comparación a las alternativas de tratamiento, por lo que no se continúa con su evaluación.



10.B. SEGURIDAD DE LOS TRATAMIENTOS

Las reacciones adversas notificadas a la EMA para imatinib junto con sus frecuencias se presentan en la Tabla 8. Las reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos de sunitinib en la EMA se muestran en la Tabla 9. Las reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos en los pacientes tratados con regorafenib se indican en la Tabla 10. **Error! No se encuentra el origen de la referencia.**, según la clasificación por órganos y sistemas, y se utiliza la terminología MedDRA más apropiada para describir una reacción determinada y sus sinónimos y problemas relacionados.

Imatinib

Tabla 8. Tabla resumen de reacciones adversas de Imatinib.

Infecciones e infestaciones	
<i>Poco frecuentes:</i>	Herpes zoster, herpes simplex, nasofaringitis, neumonía ¹ , sinusitis, celulitis, infección del tracto respiratorio superior, influenza, infección del tracto urinario, gastroenteritis, sepsis
<i>Raras:</i>	Infección fúngica
<i>Frecuencia no conocida:</i>	Reactivación del virus de la hepatitis B*
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)	
<i>Raras</i>	Síndrome de lisis tumoral
<i>Frecuencia no conocida:</i>	Hemorragia tumoral/necrosis tumoral*
Trastornos del sistema inmunológico	
<i>Frecuencia no conocida:</i>	Shock anafiláctico*
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
<i>Muy frecuentes:</i>	Neutropenia, trombocitopenia, anemia
<i>Frecuentes:</i>	Pancitopenia, neutropenia febril
<i>Poco frecuentes:</i>	Trombocitemia, linfopenia, depresión de la médula ósea, eosinofilia, linfadenopatía
<i>Raras:</i>	Anemia hemolítica
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
<i>Frecuentes:</i>	Anorexia
<i>Poco frecuentes :</i>	Hipocalemia, aumento del apetito, hipofosfatemia, disminución del apetito, deshidratación, gota, hiperuricemia, hipercalcemia, hiperglucemia, hiponatremia
<i>Raras:</i>	Hipercalcemia, hipomagnesemia

Trastornos psiquiátricos	
<i>Frecuentes:</i>	Insomnio
<i>Poco frecuentes:</i>	Depresión, disminución de la libido, ansiedad
<i>Raras:</i>	Confusión
Trastornos del sistema nervioso	
<i>Muy frecuentes:</i>	Cefalea ²
<i>Frecuentes:</i>	Mareo, parestesia, alteraciones del gusto, hipoestesia
<i>Poco frecuentes:</i>	Migraña, somnolencia, síncope, neuropatía periférica, alteración de la memoria, ciática, síndrome de piernas inquietas, temblor, hemorragia cerebral
<i>Raras:</i>	Aumento de la presión intracraneal, convulsiones, neuritis óptica
<i>Frecuencia no conocida:</i>	Edema cerebral*
Trastornos oculares	
<i>Frecuentes:</i>	Edema palpebral, aumento del lagrimeo, hemorragia conjuntival, conjuntivitis, ojo seco, visión borrosa
<i>Poco frecuentes:</i>	Irritación ocular, dolor ocular, edema orbital, hemorragia escleral, hemorragia retiniana, blefaritis, edema macular
<i>Raras:</i>	Catarata, glaucoma, papiloedema
<i>Frecuencia no conocida:</i>	Hemorragia vítrea*
Trastornos del oído y del laberinto	
<i>Poco frecuentes:</i>	Vértigo, tinnitus, pérdida de audición
Trastornos cardíacos	
<i>Poco frecuentes:</i>	Palpitaciones, taquicardia, insuficiencia cardíaca congestiva ³ , edema pulmonar
<i>Raras:</i>	Arritmia, fibrilación auricular, paro cardíaco, infarto de miocardio, angina de pecho, derrame pericárdico
<i>Frecuencia no conocida:</i>	Pericarditis*, tamponamiento cardíaco*
Trastornos vasculares⁴	
<i>Frecuentes:</i>	Sofocos, hemorragia
<i>Poco frecuentes:</i>	Hipertensión, hematomas, hematoma subdural, enfriamiento periférico, hipotensión, fenómeno de Raynaud
<i>Frecuencia no conocida:</i>	Trombosis/embolismo*
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
<i>Frecuentes:</i>	Disnea, epistaxis, tos
<i>Poco frecuentes:</i>	Derrame pleural ⁵ , dolor faringolaríngeo, faringitis
<i>Raras:</i>	Dolor pleural, fibrosis pulmonar, hipertensión pulmonar, hemorragia pulmonar

<i>Frecuencia no conocida:</i>	Insuficiencia respiratoria aguda ¹¹ *, enfermedad pulmonar intersticial*
Trastornos gastrointestinales	
<i>Muy frecuentes:</i>	Náuseas, diarrea, vómitos, dispepsia, dolor abdominal ⁶
<i>Frecuentes:</i>	Flatulencia, distensión abdominal, reflujo gastroesofágico, estreñimiento, sequedad de la boca, gastritis
<i>Poco frecuentes:</i>	Estomatitis, ulceración de la boca, hemorragia gastrointestinal ⁷ , eructación, melena, esofagitis, ascitis, úlcera gástrica, hematemesis, queilitis, disfagia, pancreatitis
<i>Raras:</i>	Colitis, íleo, enfermedad inflamatoria intestinal
<i>Frecuencia no conocida:</i>	Obstrucción ilíaca/intestinal*, perforación gastrointestinal*, diverticulitis*, ectasia vascular antral gástrica (EVAG)*
Trastornos hepatobiliares	
<i>Frecuentes:</i>	Aumento de enzimas hepáticas
<i>Poco frecuentes:</i>	Hiperbilirrubinemia, hepatitis, ictericia
<i>Raras:</i>	Insuficiencia hepática ⁸ , necrosis hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
<i>Muy frecuentes:</i>	Edema periorbital, dermatitis/eccema/erupción
<i>Frecuentes:</i>	Prurito, edema facial, sequedad de la piel, eritema, alopecia, sudoración nocturna, reacción de fotosensibilidad
<i>Poco frecuentes:</i>	Erupción pustular, contusión, aumento de la sudoración, urticaria, equimosis, aumento de la tendencia a tener moratones, hipotricosis, hipopigmentación de la piel, dermatitis exfoliativa, onicoclasia, foliculitis, Petequias, psoriasis, púrpura, hiperpigmentación de la piel, erupciones bullosas
<i>Raras:</i>	Dermatosis neutrofílica febril aguda (síndrome de Sweet), decoloración de las uñas, edema angioneurótico, erupción vesicular, eritema multiforme, vasculitis leucocitoclástica, síndrome de Stevens-Johnson, exantema pustuloso generalizado agudo (AGEP)
<i>Frecuencia no conocida:</i>	Síndrome de eritrodismestesia palmoplantar*, queratosis liquenoide*, liquen plano*, necrolisis epidérmica tóxica*, erupción por medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)*
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
<i>Muy frecuentes:</i>	Espasmos y calambres musculares, dolor musculoesquelético incluyendo mialgia ⁹ , artralgia, dolor óseo ¹⁰
<i>Frecuentes:</i>	Hinchazón de las articulaciones
<i>Poco frecuentes:</i>	Rigidez de articulaciones y músculos
<i>Raras:</i>	Debilidad muscular, artritis, rabdomiolisis/miopatía
<i>Frecuencia no conocida:</i>	Necrosis avascular/necrosis de cadera*, retraso en el crecimiento en niños*
Trastornos renales y urinarios	
<i>Poco frecuentes:</i>	Dolor renal, hematuria, insuficiencia renal aguda, aumento de frecuencia urinaria

<i>Frecuencia conocida:</i>	<i>no</i>	Insuficiencia renal crónica
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		
<i>Poco frecuentes:</i>		Ginecomastia, disfunción eréctil, menorragia, menstruación irregular, disfunción sexual, dolor en los pezones, aumento del tamaño de las mamas, edema de escroto
<i>Raras:</i>		Cuerpo lúteo hemorrágico/quiste de ovario hemorrágico
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
<i>Muy frecuentes:</i>		Retención de líquidos y edema, fatiga
<i>Frecuentes:</i>		Debilidad, pirexia, anasarca, escalofríos, rigidez
<i>Poco frecuentes:</i>		Dolor en el pecho, malestar
Exploraciones complementarias		
<i>Muy frecuentes:</i>		Aumento de peso
<i>Frecuentes:</i>		Pérdida de peso
<i>Poco frecuentes:</i>		Aumento de la creatinina sérica, aumento de la creatinfosfoquinasa sérica, aumento de la lactatodeshidrogenasa sérica, aumento de la fosfatasa alcalina sérica
<i>Raras:</i>		Aumento de amilasa sérica

* Estos tipos de reacciones se han notificado principalmente a partir de la experiencia postcomercialización con Glivec. Esto incluye notificaciones espontáneas, así como acontecimientos adversos graves de los estudios en marcha, los programas de acceso expandido, los estudios de farmacología clínica y estudios exploratorios en indicaciones no autorizadas.

1 Puesto que estas reacciones se notifican a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición a imatinib.

2 La neumonía se notificó de forma más frecuente en pacientes con LMC transformada y en pacientes con GIST.

3 La cefalea fue la más frecuente en pacientes con GIST.

4 Basándose en los resultados por paciente-año, los trastornos cardíacos, incluyendo insuficiencia cardíaca congestiva, se observaron de forma más frecuente en pacientes con LMC transformada que en pacientes con LMC crónica.

5 Los sofocos fueron más frecuentes en pacientes con GIST y los sangrados (hematoma, hemorragia) fueron más frecuentes en pacientes con GIST y con LMC transformada (LMC-FA y LMC-CB).

6 El derrame pleural se notificó de forma más frecuente en pacientes con GIST y en pacientes con LMC transformada (LMC-fase acelerada y LMC-crisis blástica) que en pacientes con LMC crónica.

6+7 El dolor abdominal y la hemorragia gastrointestinal se observaron de forma más frecuente en pacientes con GIST.

8 Se han notificado algunos casos mortales de insuficiencia hepática y de necrosis hepática.

9 Dolor musculoesquelético durante el tratamiento con imatinib o después de su interrupción, observado tras la comercialización.

10 El dolor musculoesquelético y los acontecimientos relacionados se observaron de forma más frecuente en pacientes con LMC que en pacientes con GIST.

11 Se han notificado casos mortales en pacientes con enfermedad avanzada, infecciones graves, neutropenia grave y otras enfermedades concomitantes graves.

Regorafenib

Tabla 9. Reacciones Adversas al Medicamento (RAM) notificadas en los ensayos clínicos en los pacientes tratados con regorafenib.

Clasificación de órganos del sistema (MedDRA)	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Infecciones e infestaciones	- Infección *			
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)				- Queratoacantoma/Carcinoma cutáneo de células escamosas
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	- Trombocitopenia - Anemia	- Leucopenia		
Trastornos del sistema inmunológico			- Reacción de hipersensibilidad	
Trastornos endocrinos		Hipotiroidismo		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	- Disminución del apetito y de la ingesta de alimentos	- Hipopotasemia - Hipofosfatemia - Hipocalcemia - Hiponatremia - Hipomagnesemia - Hiperuricemia - Deshidratación		
Trastornos del sistema nervioso		- Cefalea Temblor		- Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (PRES)
Trastornos cardíacos			- Infarto de miocardio - Isquemia miocárdica	
Trastornos vasculares	- Hemorragia* - Hipertensión		- Crisis hipertensiva	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	- Disfonía			
Trastornos gastrointestinales	- Diarrea - Estomatitis - Vómitos - Náuseas	- Trastornos del gusto - Sequedad de boca - Reflujo	- Perforación gastrointestinal* - Fístula gastrointestinal - Pancreatitis	

		gastroesofágico - Gastroenteritis		
Trastornos hepatobiliares	- Hiperbilirrubinemia - Aumento de las transaminasas		- Lesión hepática grave*#	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	- Reacción cutánea mano-pie** - Exantema	- Alopecia - Sequedad cutánea - Exantema exfoliativo	- Trastorno ungueal - Eritema multiforme	- Síndrome de Stevens-Johnson - Necrosis epidérmica tóxica
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		- Espasmos musculares		
Trastornos renales y urinarios		- Proteinuria		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	- Astenia / fatiga - Dolor - Fiebre Mucositis			
Exploraciones complementarias	- Pérdida de peso	- Aumento de la amilasa - Aumento de la lipase - Relación internacional normalizada - (INR) anómala		

* Se han notificado casos mortales

** Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar según la terminología MedDRA

De acuerdo con los criterios de lesión hepática inducida por fármacos (LHIF) del grupo de trabajo de expertos sobre LHIF

Sunitinib

Tabla 10. Reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos en la EMA

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Infecciones e infestaciones		Infecciones víricas ^a Infecciones respiratorias ^{b,*} Abscesos ^{c,*} Infecciones por hongos ^d Infección del tracto urinario Infecciones cutáneas ^e Sepsis ^{f,*}	Fascitis necrotizante* Infecciones bacterianas ^g	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia Trombocitopenia Anemia Leucopenia	Linfopenia	Pancitopenia	Microangiopatía trombótica ^{h,*}
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad	Angioedema
Trastornos endocrinos	Hipotiroidismo		Hipertiroidismo	Tiroiditis
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito ⁱ	Deshidratación Hipoglucemia		Síndrome de lisis tumoral*
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Depresión		
Trastornos del sistema nervioso	Mareo Cefalea Alteración del gusto ^j	Neuropatía periférica Parestesia Hipoestesia Hiperestesia	Hemorragia cerebral* Accidente cerebrovascular* Accidente isquémico transitorio	Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible*
Trastornos oculares		Edema periorbital Edema del párpado Aumento del lagrimeo		

Trastornos cardiacos		Isquemia de miocardio ^{k,*} Disminución de la fracción de eyección ^l	Insuficiencia cardiaca congestiva Infarto de miocardio ^{m,*} Insuficiencia cardiaca* Cardiomiopatía* Derrame pericárdico Intervalo QT del electrocardiogram a prolongado	Insuficiencia ventricular izquierda* <i>Torsade de pointes</i>
Trastornos vasculares	Hipertensión	Trombosis venosa profunda Sofocos Rubefacción	Hemorragia tumoral*	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea Epistaxis Tos	Embolismo pulmonar* Derrame pleural* Hemoptisis Disnea de esfuerzo Dolor orofaríngeo ⁿ Congestión nasal Sequedad nasal	Hemorragia pulmonar* Insuficiencia respiratoria*	
Trastornos Gastrointestinales	Estomatitis ^o Dolor abdominal ^p Vómitos Diarrea Dispepsia Náuseas Estreñimiento	Enfermedad de reflujo gastroesofágico Disfagia Hemorragia gastrointestinal* Esofagitis* Distensión abdominal Molestia abdominal Hemorragia rectal Sangrado gingival Ulceración de la boca Proctalgia Queilitis Hemorroides Glosodinia Dolor bucal Sequedad de boca Flatulencia Molestias orales Eructos	Perforación gastrointestinal ^{q,*} Pancreatitis Fístula anal	
Trastornos hepatobiliares			Insuficiencia hepática* Colecistitis ^{r,*} Función hepática anormal	Hepatitis



<p>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</p>	<p>Cambio de color de la piel[§] Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar Erupción[†] Cambio de coloración del pelo Sequedad de piel</p>	<p>Exfoliación de la piel Reacción cutánea^u Eczema Ampollas Eritema Alopecia Acné Prurito Hiperpigmentación de la piel Lesión de la piel Hiperqueratosis Dermatitis Trastornos en las uñas^v</p>		<p>Eritema multiforme* Síndrome de Stevens-Johnson* Pioderma gangrenoso Necrólisis epidérmica tóxica*</p>
<p>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo Trastornos renales y urinarios</p>	<p>Dolor en las extremidades Artralgia Dolor de espalda</p>	<p>Dolor musculoesquelético Espasmos musculares Mialgia Debilidad muscular Fallo renal* Insuficiencia renal aguda* Cromaturia Proteinuria</p>	<p>Osteonecrosis mandibular Fístula* Hemorragia del tracto urinario</p>	<p>Rabdomiolisis* Miopatía Síndrome nefrótico</p>
<p>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</p>	<p>Inflamación de las mucosas Fatiga^w Edema^x Pirexia</p>	<p>Dolor torácico Dolor Enfermedad similar a la influenza Escalofríos</p>	<p>Alteración en la cicatrización</p>	



<p>Exploraciones Complementarias</p>		<p>Disminución del peso Disminución del recuento de glóbulos blancos Lipasa elevada Recuento disminuido de plaquetas Disminución de la hemoglobina Amilasa elevada^y Aumento del aspartato aminotransferasa Aumento de la alanina aminotransferasa Aumento de la creatinina en sangre Aumento de la presión sanguínea Aumento del ácido úrico en sangre</p>	<p>Creatinina fosfoquinasa sanguínea elevada Aumento de la hormona estimulante de la tiroides en sangre</p>	
---	--	---	---	--

Se han combinado los siguientes términos:

- a Nasofaringitis y herpes oral
- b Bronquitis, infección del tracto respiratorio inferior, neumonía e infección del tracto respiratorio
- c Absceso, absceso en extremidad, absceso anal, absceso gingival, absceso hepático, absceso pancreático, absceso perineal, absceso perirrectal, absceso rectal, absceso subcutáneo y absceso dental
- d Candidiasis esofágica y candidiasis oral
- e Celulitis e infección cutánea
- f Sepsis y choque septicémico
- g Absceso abdominal, sepsis abdominal, diverticulitis y osteomielitis
- h Microangiopatía trombótica, púrpura trombocitopénica trombótica, síndrome urémico hemolítico
- i Apetito disminuido y anorexia
- j Disgeusia, ageusia y alteración del gusto
- k Síndrome coronario agudo, angina de pecho, angina inestable, oclusión de la arteria coronaria, e isquemia miocárdica
- l Fracción de eyección disminuida/anormal
- m Infarto agudo de miocardio, infarto de miocardio, infarto miocárdico silente
- n Dolor orofaríngeo y laringofaríngeo
- o Estomatitis y estomatitis aftosa
- p Dolor abdominal, dolor en la zona inferior del abdomen y dolor en la zona superior del abdomen
- q Perforación gastrointestinal y perforación intestinal
- r Colecistitis y colecistitis acalculosa
- s Piel amarilla, cambio de color de la piel y trastorno de la pigmentación
- t Dermatitis psoriasiforme, erupción exfoliativa, erupción, erupción eritematosa, erupción folicular, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular y erupción prurítica
- u Reacción cutánea y trastorno de la piel



- v Trastorno de las uñas y cambio de color de las uñas
- w Fatiga y astenia
- x Edema facial, edema y edema periférico
- y Amilasa y aumento de amilasa
- * Incluyendo acontecimientos mortales.

- El ISP notifica que 116 reacciones adversas a imatinib entre 2015 y 2017, de las cuales 30 son evaluadas de alta gravedad.
- El ISP notifica que 33 reacciones adversas a sunitinib entre 2015 y 2017, de las cuales 2 son evaluadas de alta gravedad.
- El ISP notifica que 10 reacciones adversas a regorafenib entre 2015 y 2017, de las cuales 4 son evaluadas de alta gravedad.

Esta información es entregada por la farmacovigilancia, pero no puede establecerse una relación causal entre las reacciones adversas y el uso del medicamento.



11. EVALUACIÓN ECONÓMICA

En esta etapa se evaluó la evidencia sobre evaluaciones económicas de los tratamientos de tumores del estroma gastrointestinal (GIST) en pacientes adultos con tumores del estroma gastrointestinal (GIST) malignos no resecables y/o metastásicos Kit CD 117 positivos (Imatinib) y tumores malignos no resecables y/o metastásicos en adultos después del fracaso al tratamiento con imatinib (sunitinib).

Resultados y descripción de la evidencia encontrada

Luego de la búsqueda de literatura se encontraron 8 evaluaciones económicas que evaluaban imatinib (30–33) y sunitinib (30,34–37) para pacientes con GIST metastásico y/o no resecable. De forma adicional, se encontraron 3 informes de agencias (NICE y CADTH) evaluando imatinib (38), sunitinib (39) y regorafenib (40).

Estas evaluaciones utilizaron en su mayoría modelos Markov (30,34–39), que utilizan tasas de descuento anual de 3% (31), 3,5% (36,38,39), 4% (35), 5% (34) y 6% (33). Los estudios evaluaron estas tecnologías en Canadá (32,34,40), México (30), Francia (35), España (36), Brasil (37), Reino Unido (33,38,39) y EEUU (31). Además, mientras que las dosis evaluadas de Imatinib fueron variables (400, 600 u 800 mg/día), las de Sunitinib fueron siempre las mismas (50 mg/día). Las Tabla 11 **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.** Tabla 12 Tabla 13 **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.** describen los resultados de cada una de las evaluaciones económicas encontradas.

Las evaluaciones de Imatinib en 1ª línea fueron realizadas en EEUU (31), Canadá (32) y Reino Unido (33), y utilizaron como comparador cuidados paliativos (definido como el “best supportive care” (BSC)). Dos de ellas concluyeron que el tratamiento sería costo-efectivo en EEUU y Canadá (31,32), mientras que otro concluye que la estimación tiene poca certeza, dejando la decisión muy expuesta a los posibles cambios en los costos del tratamiento (33). Cabe destacar que, en Chile, existen varias alternativas en el mercado de Imatinib, por lo que se puede prever que se logren mejores precios que los mencionados en los estudios encontrados.

Luego, 6 estudios realizan una evaluación económica de Sunitinib como terapia de 2ª línea (en pacientes con GIST metastásico y/o no resecable que su enfermedad haya progresado después del tratamiento con Imatinib 400 mg/día), que fueron realizados en Canadá (34), México (30), Francia (35), España (36), Brasil (37) y Reino Unido (39). Estos estudios compararon la costo-efectividad de Sunitinib contra BSC o el uso de Imatinib como 2ª línea de tratamiento (800 mg/día). Los resultados muestran que esta tecnología sería costo efectiva en México, Francia, España (30,35,36), al compararla con BSC. Por otro lado, en Canadá el análisis recomendó no reembolsar Sunitinib, no obstante la decisión fue revertida por considerarse como la única alternativa de tratamiento disponible (34). Como el estudio realizado en Brasil fue publicado como un resumen de conferencia, no fue posible obtener los valores de ICER para la Sunitinib-BSC (37). Por último, la evaluación de Reino Unido muestra que el ICER de Sunitinib comparado a BSC sería de £31.800 / QALY, lo que sobrepasaría ligeramente el umbral de £30.000, por lo que se concluye que el tratamiento podría ser recomendado como opción de tratamiento (39). Por último, al

comparar Sunitinib contra el uso de Imatinib como terapia de 2ª línea, en todos los casos el primer tratamiento domina al segundo (mayor eficacia con menor costo) (30,35,37).

Un estudio evalúa el uso de Sunitinib como terapia de 3ª línea (en pacientes con GIST metastásico y/o no resecable que hayan sido tratados con Imatinib 400 mg/día en 1ª línea e Imatinib 800 mg/día en 2ª línea), el que fue realizado en Francia en 2014, como parte de la evaluación de otras alternativas (incluyendo Sunitinib e Imatinib en 2ª línea). Se encontró que esta estrategia era menos costo-efectiva que el tratamiento en 1ª línea de Imatinib y en 2ª línea de Sunitinib (35).



Tabla 11. Evaluaciones económicas sobre Imatinib en adultos con GIST metastásico y/o no resecable.

Autor (Año)	País Moneda Año	Población	Comparador	Perspectiva	Horizonte Temporal	Costo anual Tratamiento	RCEI	Análisis de sensibilidad	Financiamiento	Umbral de pago del país	Conclusiones
Huse, 2007 (31)	EEUU USD 2005	Adultos con GIST no resecable o metastásico	Palliative and supportive care	Social	10 años	Se reportan costos semanales: Imatinib: Medicamento: \$685 (posología 400 mg/día) No se reporta el resto de los costos anualizados (se utilizan costos asociados a un modelo de cáncer pancreático) Cuidados paliativos: Atención de pacientes tratados exitosamente: \$359 Atención de pacientes con progresión de enfermedad: \$2.575	\$38.723 / QALY	Univariado. El costo del Imatinib fue la variable que más cambió los resultados.	Novartis	No reportado	Los hallazgos de este estudio son robustos y sugieren fuertemente que el tratamiento de imatinib para GIST es costo efectivo.
Mabasa 2008 (32)	Canadá Dólar canadiense 2006	Adultos con GIST no resecable	Pacientes históricos que en alguna proporción recibieron quimioterapia como cuidado paliativo	British Columbia Cancer Agency	Lifetime horizon	No se reportan costos anualizados. Se reporta costo mensual, considerando que pacientes con imatinib están en una mediana de 23 meses de tratamiento, mientras que pacientes control en 2 meses de mediana de tratamiento Costo promedio imatinib por mes por paciente: \$3.326 Costo promedio insumos por paciente: \$4.13 Mean Labor cost: \$405 Counselling (one time cost): \$8.33	\$15.882/ LYG \$23.603/ PFS	Deterministic o. El costo del Imatinib fue la variable que más cambió los resultados.	No reportado	\$50.000 / QALY	Imatinib es una estrategia costo efectiva. Considerando que no se obtuvo un ICER por QALY, se estima que el ICER per LYG presentado es tan bajo que la calidad de vida tendría que ser extremadamente baja para que imatinib no fuese costo-efectivo.
Wilson 2005 (33)	UK Libras (£) NR	Adultos con GIST metastásico y/o no resecable	BSC	UK NHS perspectiva	2, 3, 5 y 10 años	Costo Imatinib 400 mg/día por paciente al año: \$18.896 Costo BSC por paciente al año: \$562 Costo por paciente a los 2 años imatinib: \$37.053 Costo por paciente a los 10 años imatinib: \$47.521 Costo por paciente control a los 2 años: \$1.949 Costo por paciente control a los 10 años: \$4.047	£85.224 / QALY después de 2 años £41.219 / QALY después de 5 años £29.789 / QALY después de 10 años (Modifié d-B Novartis Model)	Utilizando el modelo de Novartis ajustado, mostró ser sensible a cambios en las estimaciones de la curva de supervivencia.	HTA programme por encargo de NICE	No reportado	El costo por QALY va entre £51.515 y £98.889 después de 2 años, y de £27.331 a £44.236 a los 5 años, lo que tiene poca certeza, debido a los posibles cambios en los costos de tratamiento.

GIST: tumores del estroma gastrointestinal; UK: Reino Unido; QALYS: Años de vida ajustados por calidad; NHS: servicio Nacional de Salud Inglaterra (en inglés National Health Service); LYS/LYG: Años de vida ganados; BSC: Cuidados paliativos; PFS: Progresión libre de enfermedad; NICE: National Institute for Health and Care Excellence; NR: No reportado; CDR: Common drug review.

Tabla 12. Evaluaciones económicas sobre Imatinib en adultos con GIST metastásico y/o no reseccable resistentes a Imatinib 400 mg/día.

Autor (Año)	País Moneda Año	Población	Comparador	Outcomes	Perspectiva	Horizonte Temporal	Costo anual Tratamiento	RCEI	Análisis de sensibilidad	Financiamiento	Umbral de pago del país	Conclusiones
Chabot, 2008 (34)	Canadá Dólar canadiense 2005	Adultos con GIST resistentes a imatinib	Best supportive care	QALYs LYG	Provincial health ministry	Lifetime horizon	\$20.305 por ciclo de 6 semanas.	79.884 \$/QALY 49.826 \$/LYS	Determinístico. Variables que más influyen los resultados son Utilidades y el HR de sobrevida.	Pfizer	\$100.000 / QALY	Este caso de estudio señala cómo la esta evaluación económica apoyó la recomendación de la CDR de no reembolsar Sunitinib en Canadá, no obstante la decisión fue revertida por ser la única opción a pacientes resistentes a Imatinib.
Contreras-Hernández 2008 (30)	México USD 2006	Adultos con GIST no reseccable, metastásico, o resistentes a Imatinib	Incremento de dosis de Imatinib (800 mg/día) Best supportive care	LYG Progression free months	Perspectiva institucional del Instituto Mexicano del Seguro Social	5 años	Costos durante el horizonte del tratamiento: Sunitinib: \$17.805.87 Imatinib: \$35.225.61 Best supportive care: \$2071.86 No se reporta costos anualizados	Contra BSC: \$56.612/años libre de progresión \$46.108.89 /años ganados Contra Imatinib: Dominada.	Probabilístico. Al usar umbral del NICE, la simulación resulta en 39% de probabilidad de ser costo efectivo.	No declarado, aunque algunos autores son de Pfizer	No definido para México. Autores usaron \$45.455	Sunitinib sería la alternativa más costo efectiva para tratamientos de segunda línea.
Nerich 2017 (35)	Francia Euro (€) 2014	Adultos con GIST metastásico y/o no reseccable que hayan sido tratados con Imatinib 400 mg/día como terapia de 1ª línea	BSC Imatinib 800 mg/día + BSC (paliativos)	LYS	French public healthcare system	Lifetime	No se reportan costos anualizados. Imatinib 800 mg día (\$14.089/3 meses de ciclo) Sunitinib 50 mg/día (\$11.659/3 meses de ciclo) Costo por paciente sunitinib: \$89.480 Costo por paciente BSC: \$65.744	€48.277 / LYS contra BSC Imatinib 800 mg/día dominada	Univariado	Sin financiamiento externo	€50.000	La estrategia de sunitinib en 2ª línea e imatinib en 1ª línea sería la más costo efectiva

INFORME DE EVALUACIÓN CIENTÍFICA BASADA EN LA EVIDENCIA DISPONIBLE GIST

							Costo por paciente imatinib 800 mg/día: \$92.962					
Paz-Ares 2008 (36)	España Euros (€) 2007	Adultos con GIST metastásico y/o no resecable, intolerantes o que no responden a imatinib	BSC (cuidados paliativos)	PFS QALYs LYS	Spanish National Health System	6 años máximo	Costo de ciclo de tratamiento de Sunitinib 50 mg/día + BSC (42 días): \$4.760 Costo promedio de tratamiento Sunitinib + BSC: \$23.259 Costo promedio por paciente BSC: \$1.622	€4.090 / mes de PFS €30.242 / LYS €49.090 / QALY	Probabilístico que mostró todas las simulaciones bajo el umbral de \$US 50.000.	No reportado, pero uno de los autores trabajó en Pfizer	No reportado por autores, pero menciona que un umbral razonable sería de €50.000.	De acuerdo a umbrales para pacientes oncológicos en países desarrollados, Sunitinib es considerado costo efectivo en comparación con BSC
Teich 2009 (37)	Brazil Reales 2005	Adultos con GIST que su tumor haya progresado después del tratamiento con Imatinib 400 mg/día	BSC Imatinib 80 mg/día	LYS PFS	Brazilian public health care system	6 años máximo	Costo incremental de Sunitinib comparado con BSC: \$86.756	No reportado. Sunitinib domina a Imatinib	No reportado	No reportado. Autores son de Medinsight, Pfizer y Sanofi-aventis.	No reportado.	Sunitinib es costo efectivo al compararlo con Imatinib 800 mg/día. Al comparar con BSC, sunitinib obtiene mejores resultados de eficacia, con un costo incremental.
NICE 2009 (39)	UK Libras (£) 2009	Adultos con GIST no resecable Y/o metastásico después de la falla de terapia con imatinib	BSC	QALYs		6 años	Costo total por paciente elegible para sunitinib £11.898	£31.800 / QALY Considerada como la estimación más pausable	Probabilísticos	NICE	£30.000	Sunitinib podría ser recomendado como opción de tratamiento

GIST: tumores del estroma gastrointestinal; UK: Reino Unido; QALYS: Años de vida ajustados por calidad; NHS: servicio Nacional de Salud Inglaterra (en inglés National Health Service); LYS/LYG: Años de vida ganados; BSC: Cuidados paliativos; PFS: Progresión libre de enfermedad; NICE: National Institute for Health and Care Excellence; NR: No reportado; CDR: Common drug review.

Tabla 13. Evaluaciones económicas sobre Sunitinib en adultos con GIST metastásico y/o no resecable resistentes a Imatinib 400 mg/día y 800 mg/día.

Autor (Año)	País Moneda Año	Población	Comparador	Outcomes	Perspectiva	Horizonte Temporal	Costo anual Tratamiento	RCEI	Análisis de sensibilidad	Financiamiento	Umbral de pago del país	Conclusiones
Nerich 2017 (35)	Francia Euro (€) 2014	Adultos con GIST metastásico y/o no resecable que hayan sido tratados con Imatinib 400 mg/día como terapia de 1ª línea	BSC Imatinib 800 mg/día + BSC (paliativos)	LYS	French public healthcare system	Lifetime	No se reportan costos anualizados. Imatinib 800 mg día (\$14.089/3 meses de ciclo) Sunitinib 50 mg/día (\$11.659/3 meses de ciclo) Costo por paciente sunitinib: \$107.646 Costo por paciente BSC: \$65.744 Costo por paciente imatinib 80 mg/día: \$92.962	€363.320 / LYS contra BSC Imatinib 800 mg/día dominada	Determinístico. Que mostró que imatinib 400mg en 1ra línea + sunitinib 50mg en segunda línea.	Sin financiamiento externo	€50.000	La estrategia de sunitinib en 2ª línea e imatinib en 1ª línea sería la más costo efectiva

GIST: tumores del estroma gastrointestinal; UK: Reino Unido; QALYS: Años de vida ajustados por calidad; NHS: servicio Nacional de Salud Inglaterra (en inglés National Health Service); LYS/LYG: Años de vida ganados; BSC: Cuidados paliativos; PFS: Progresión libre de enfermedad; NICE: National Institute for Health and Care Excellence; NR: No reportado; CDR: Common drug review.

Recomendaciones de agencias de evaluación de tecnología sanitaria

NICE, Inglaterra:

- Imatinib: El NICE del Reino Unido lo recomienda en 1ª línea de tratamiento para pacientes con GIST KIT-positivo metastásico y/o no resecable. La continuación de la terapia más allá de la semana 12 es recomendada solo para pacientes que responden a 400mg/día. No se recomienda un aumento de dosis en pacientes que progresan a la enfermedad luego de una respuesta inicial.
- Sunitinib 50 mg/día como 2ª línea de tratamiento (con progresión de la enfermedad después de terapia con Imatinib) para pacientes con GIST metastásico y/o no resecable.

FNR, Uruguay:

- Imatinib: se recomienda en dosis de 400mg/día en pacientes de alto riesgo o enfermedad avanzada. Para pacientes que no responden luego de 6 meses de tratamiento, se recomienda aumentar las dosis a 800mg/día.
- Sunitinib: Se recomienda para pacientes que no responden al tratamiento con imatinib luego del aumento de dosis a 800mg/día.

Acuerdos de riesgo compartido

En Inglaterra, el fabricante ha acordado cubrir el primer ciclo de tratamiento con Sunitinib.

En el contexto de la LRS, se recomienda explorar el acuerdo de precios que bajen el costo del tratamiento a través de rebajas de precios y, como en el caso de Sunitinib en Inglaterra, que el proveedor financie parte del tratamiento para tener mayor certeza de la eficacia del mismo. Para el caso de Imatinib, no se encontraron acuerdos de riesgo compartidos para este tipo de pacientes, sin embargo, existen varios oferentes de este tratamiento en Chile.

Precio Máximo Industrial

Para calcular el precio de compras públicas, se presenta el costo mínimo de adjudicación en 2017 para sunitinib 50 mg e imatinib 400 mg. En el caso de imatinib, se encontraron licitaciones de 9 proveedores distintos (Novartis, Raffo, Eurofarma, Pharmatec, Laboratorio Chile, Galenicum, Synthon, Recalcine y Pharma Investi) eligiendo el precio mínimo encontrado.

En el caso del precio de referencia internacional, se utilizó el promedio de los 3 menores precios obtenidos de Argentina, Brasil, Colombia, México y Perú que fueron convertidos a USD. En el caso de sunitinib 50 mg, se ocupó el promedio de los precios de Argentina, Brasil y Colombia. En el caso de imatinib 400 mg se utilizó el promedio de Brasil, Perú y Colombia. Se utilizó el tipo de cambio promedio de 2017 (649,9 \$/dólar).

Por último, el precio de las ofertas entregadas por proveedores se utilizaron las cotizaciones recibidas a través del proceso de solicitud de información a proveedores. En el caso de imatinib, se utilizó el promedio de las ofertas recibidas (Teva, Eurofarma, Novartis y Pharmainvesti).

Tabla 14. Precio Máximo Industrial de los tratamientos evaluados.

Tratamiento	Mercado Público	Precio de referencia internacional	Cotizaciones	Precio Máximo Industrial
Sunitinib 50 mg cápsula	\$ 41.489	\$ 84.178	\$ 41.449	\$ 41.449
Imatinib 400 mg comprimido	\$ 4.500	\$ 19.472	\$ 52.667	\$ 4.500

Costo por paciente

Los precios para el cálculo del costo por paciente fueron obtenidos de la base de datos de IMS. Se asumió que para el grupo de pacientes con Imatinib, el paciente recibe tratamiento durante todo el primer año. Asumiendo además que aproximadamente el 10% de los pacientes presentan mutación del exón 11 y, por lo tanto, requerirían dosis de Imatinib de 800mg/día, el costo promedio por paciente es de \$ 28.045.290.

Impacto Presupuestario

Datos obtenidos de literatura muestra una incidencia estimada entre 10 y 15 casos por millón de habitante al año (41). Para que sean tratados con imatinib, los pacientes deben expresar tumores CD117 (+), el que se estima ronda el 80% de los pacientes con GIST. De estos, el 60% aproximadamente estarían en estado metastásico de acuerdo al criterio de experto, dando una población incidente anual aproximada de 130 pacientes elegibles para recibir imatinib. Se asumió además que aproximadamente el 10% de los pacientes presentan mutación del exón 11 y, por lo tanto, requerirían dosis de Imatinib de 800mg/día, el resto de los pacientes son tratados con 400mg diarios. Además, se estima que durante el primer año de cobertura se tratarían los pacientes que actualmente están recibiendo tratamiento, los que aproximadamente serían 200. Para el cálculo del impacto presupuestario de sunitinib se estimó que aproximadamente 13% de los pacientes en primera línea son intolerantes a Imatinib; además, el porcentaje de pacientes que pasa a segunda línea en el transcurso de 5 años es alrededor del 20%.

El tiempo de permanencia en tratamiento de primera línea fue extraído del estudio de seguimiento de pacientes con GIST irresecable o metastásico de acuerdo al porcentaje de pacientes sin progresión estimado a 60 meses de seguimiento (42). Para sunitinib, se utilizó un promedio de progresión libre de enfermedad de 27 semanas aproximadamente como proxy para la duración de tratamiento promedio por paciente extraído del folleto EMA.

Los precios utilizados para el cálculo del impacto presupuestario de Imatinib y sunitinib corresponde a la oferta mínima recibida (\$ 5.000 por comprimido para imatinib [equivalente terapéutico] y \$41.449 por comprimido para sunitinib).

Para realizar la proyección a 5 años, se considera un aumento poblacional del 1.06% de acuerdo a los resultados del censo del 2017 y un aumento del 3% anual de los precios, cifra consistente con la meta de inflación que posee el Banco Central de Chile.

Las posologías utilizadas corresponden a aquellas recomendadas por el ISP para cada tratamiento. El resumen del impacto presupuestario se muestra en la Tabla 15:

Tabla 15. Impacto presupuestario estimado

	Año 1	Año 2	Año 3	Año 4	Año 5
Imatinib 400 mg	\$ 483	\$ 657	\$ 775	\$ 899	\$ 1.035
Sunitinib 50mg	\$ 270	\$ 251	\$ 252	\$ 252	\$ 252

Millones de pesos chilenos

Además, para el impacto presupuestario se asume que los pacientes necesitan exámenes diagnósticos de entrada. Para la determinación del examen CD117, se estima que todos los pacientes incidentes con GIST lo necesitan. Además, se asume que la tomografía se debe realizar en todos los pacientes mencionados anteriormente, debido a que la indicación es para estados metastásicos o no resecables. La Tabla 16 muestra el costo de los exámenes para las poblaciones en estudio. El precio del examen Kit es un precio aproximado del Laboratorio de Anatomía patológica de la Universidad Católica y el precio de la tomografía fue obtenido del arancel MAI de FONASA.

Tabla 16. costo de exámenes de diagnóstico

Examen	2019
Diagnóstico de metástasis Scanner	\$ 24
Kit	\$ 29

Millones de pesos chilenos

12. IMPLEMENTACIÓN Y EFECTOS EN LAS REDES ASISTENCIALES

Nombre Patología: Tumor de Estroma Gastrointestinal (GIST)

Garantía: Tratamiento Farmacológico administrado por vía oral Imatinib y Sunitinib

Población Potencial Objetivo: 200 casos en primera línea y 40 casos en segunda línea

Especialidades requeridas: Gastroenterólogo endoscopista, Cirujano Digestivo y Oncólogo

Equipo Profesional de Apoyo: Recurso Humano Entrenado en Patología Molecular y Experiencia en la Enfermedad.

Exámenes Asociados: Biopsia, estudios complementarios, biología molecular.

Otros Requerimientos: Farmacia oncológica

Red de atención Potencial:

Actualmente se cuenta con red potencial tanto en el sector Público, Privado y FFAA y de Orden.

En relación al sector público corresponde potencialmente a la red de quimioterapia para tumores sólidos, distribuidos de la siguiente manera:

POTENCIAL RED PÚBLICA

SERVICIO DE SALUD	ESTABLECIMIENTO
ARICA	Hospital Dr. Juan Noé Crevanni
IQUIQUE	Hospital Dr. Ernesto Torres Galdames
ANTOFAGASTA	Centro Oncológico Ambulatorio
COQUIMBO	Hospital San Juan de Dios (La Serena)
VALPARAISO	Hospital Carlos Van Buren (Valparaíso)
METROPOLITANO NORTE	Complejo Hospitalario San José
METROPOLITANO NORTE	Instituto Nacional del Cáncer Dr. Caupolicán Pardo Correa
METROPOLITANO ORIENTE	Hospital Del Salvador
METROPOLITANO OCCIDENTE	Hospital San Juan de Dios
METROPOLITANO CENTRAL	Hospital Clínico San Borja-Arriarán
METROPOLITANO SUR	Hospital Barros Luco Trudeau
METROPOLITANO SUR ORIENTE	Complejo Hospitalario Dr. Sótero del Río
OHIGGINS	Hospital Regional de Rancagua
MAULE	Hospital Dr. César Garavagno Burotto (Talca)
CONCEPCION	Hospital Clínico Regional Dr. Guillermo Grant Benavente
ARAUCANIA SUR	Hospital Dr. Hernán Henríquez Aravena
VALDIVIA	Hospital Clínico Regional (Valdivia)
OSORNO	Hospital Base San José de Osorno
RELONCAVI	Hospital de Puerto Montt
MAGALLANES	Hospital Clínico de Magallanes Dr. Lautaro Navarro Avaria

POTENCIAL RED PRIVADA y FFAA:

SEREMI	Nombre Establecimiento
SEREMI RM	Clínica Santa María
SEREMI RM	Clínica Dávila
SEREMI RM	Hospital Clínico Universidad Católica
SEREMI RM	Clínica Las Condes
SEREMI RM	Fundación Arturo López Pérez
FFAA	Hospital Militar
FFAA	Hospital DIPRECA

Brechas:

- Existe brecha en oferta Imagenología compleja que debe ser fortalecido.
- Existe brecha en el estudio de biología molecular, actualmente se realiza en el Hospital Clínico Universidad Católica con un costo aproximado de \$110.000.-
- Limitada oferta de oncólogo en la red pública que se adjunta tabla con las horas disponibles de consultas según fuente de programación junio 2018, para la especialidad de Oncología Médica correspondiente a la oferta completa para esta especialidad, no a la disponible exclusivamente para este problema de salud.



Oferta de consulta de especialista Oncología médica en la Red

SERVICIO DE SALUD	ESTABLECIMIENTO	ONCOLOGÍA MÉDICA
ARICA	Hospital Dr. Juan Noé Crevanni	4236
IQUIQUE	Hospital Dr. Ernesto Torres Galdames	2745
ANTOFAGASTA	Centro Oncológico Ambulatorio	8181
COQUIMBO	Hospital San Juan de Dios (La Serena)	5194
VALPARAISO	Hospital Carlos Van Buren (Valparaíso)	8895
METROPOLITANO NORTE	Complejo Hospitalario San José	6217
	Instituto Nacional del Cáncer Dr. Caupolicán Pardo Correa	95131
	Hospital Del Salvador	1744
METROPOLITANO OCCIDENTE	Hospital San Juan de Dios	1121
METROPOLITANO CENTRAL	Hospital Clínico San Borja-Arriarán	10726
METROPOLITANO SUR	Hospital Barros Luco Trudeau	14809
METROPOLITANO SUR ORIENTE	Complejo Hospitalario Dr. Sótero del Río	18823
OHIGGINS	Hospital Regional de Rancagua	10838
MAULE	Hospital Dr. César Garavagno Burotto (Talca)	20043
CONCEPCION	Hospital Clínico Regional Dr. Guillermo Grant Benavente	28236
ARAUCANIA SUR	Hospital Dr. Hernán Henríquez Aravena	6217
VALDIVIA	Hospital Clínico Regional (Valdivia)	7744
OSORNO	Hospital Base San José de Osorno	5.582
RELONCAVI	Hospital de Puerto Montt	2393
MAGALLANES	Hospital Clínico de Magallanes Dr. Lautaro Navarro Avaria	2493
TOTAL HORAS ONCOLOGIA		261368

Conclusión: Recomendación media, si bien la dispensación del fármaco no implica dificultad en la red, hay que resguardar que el resto del proceso clínico tanto diagnóstico y resolución quirúrgica, así como el seguimiento, tengan la oferta suficiente para el óptimo resultado.

13. REPERCUSIONES ÉTICAS, JURÍDICAS Y SOCIALES

Repercusiones éticas:

Respecto de la presencia de conflictos de interés en los estudios considerados en el análisis de la eficacia y evaluaciones económicas de imatinib, los estudios presentados fueron financiados por el laboratorio productor, así como por fondos públicos: US National Institutes of Health and Novartis Pharmaceuticals.

Respecto de la presencia de conflictos de interés en los estudios considerados en el análisis de la eficacia y evaluaciones económicas de Sunitinib, los estudios presentados fueron financiados por el laboratorio productor, Pfizer y algunos de los autores de las evaluaciones económicas que no declaraban conflictos de intereses eran trabajadores de Pfizer o Sanofi-Aventis.

En relación a la presencia de conflictos de interés en los estudios considerados en el análisis de la eficacia de Regorafenib, los estudios presentados fueron financiados por el laboratorio productor, Bayer Healthcare Pharmaceuticals.

Repercusiones Sociales

De las intervenciones presentadas, se observa que el efecto neto de Imatinib no aumenta la supervivencia de las personas tratadas. El tratamiento descrito aplica a pacientes que ya han tenido resección tumoral, por lo que se requeriría esta intervención previamente a la incorporación del fármaco. En relación con Sunitinib, el uso indicado en la presentación tendría un impacto en la mortalidad de las personas sujeto de tratamiento. Finalmente, regorafenib, posterior al uso de imatinib y sunitinib, no tendría un efecto neto en la mortalidad, razón por la cual no se continuó con la evaluación.



Repercusiones Jurídicas

Imatinib

Medio de verificación	Criterio en evaluación	SÍ/NO
Información recibida por el Minsal por parte de Isapres o Superintendencia de Salud.	Existencia de acuerdos extracontractuales o litigios.	De acuerdo a lo informado por Isapre Banmédica, Cruz Blanca y Vida Tres, no se registran dos recursos en el sistema ISAPRE, uno allanado y el otro acogido, en ambos casos para indicaciones distintas a la evaluada.
Artículo 12 del reglamento.	Sujeción a la normativa aplicable. Se evalúan todos los criterios establecidos en el artículo 12.	Sí, el informe se ajusta a derecho.
Artículo 17 del reglamento.	Viabilidad de la Oferta. La oferta económica analizada fue presentada en cumplimiento a los requisitos formales establecidos en el artículo 17 del reglamento.	Las ofertas de Laboratorio Raffo para Imatinib de 100 mg. y 400 mg., no son viables desde el punto de vista jurídico, pues no se expresa el precio de las mismas. La oferta de Eurofarma no se considera viable desde el punto de vista jurídico, pues su vigencia es menor a la solicitada. Las demás ofertas recibidas sí son viables desde el punto de vista jurídico.
Artículo 19 del reglamento.	Fijación del precio máximo industrial de acuerdo a las normas establecidas en el artículo 19 del reglamento.	Sí, sin perjuicio de que se consideró para el cálculo una oferta que no es viable desde el punto de vista jurídico.



Regorafenib

Medio de verificación	Criterio en evaluación	SÍ/NO
Información recibida por el Minsal por parte de Isapres o Superintendencia de Salud.	Existencia de acuerdos extracontractuales o litigios.	De acuerdo a lo informado por Isapre Banmédica, Cruz Blanca y Vida Tres, no se registran litigios ni acuerdos extracontractuales para regorafenib.
Artículo 12 del reglamento.	Sujeción a la normativa aplicable. Se evalúan todos los criterios establecidos en el artículo 12.	No cumple con las características de efectividad necesarias para continuar con el análisis secuencial del artículo 12, por lo que no se evalúan todos los criterios en él establecidos.
Artículo 17 del reglamento.	Viabilidad de la Oferta. La oferta económica analizada fue presentada en cumplimiento a los requisitos formales establecidos en el artículo 17 del reglamento.	No se recibieron ofertas.
Artículo 19 del reglamento.	Fijación del precio máximo industrial de acuerdo a las normas establecidas en el artículo 19 del reglamento.	No se llegó a esta etapa del análisis secuencial.



Sunitinib

Medio de verificación	Criterio en evaluación	SÍ/NO
Información recibida por el Minsal por parte de Isapres o Superintendencia de Salud.	Existencia de acuerdos extracontractuales o litigios.	De acuerdo a lo informado por Isapre Banmédica, Cruz Blanca y Vida Tres, no se registran litigios ni acuerdos extracontractuales para sunitinib.
Artículo 12 del reglamento.	Sujeción a la normativa aplicable. Se evalúan todos los criterios establecidos en el artículo 12.	Sí, el informe se ajusta a derecho.
Artículo 17 del reglamento.	Viabilidad de la Oferta. La oferta económica analizada fue presentada en cumplimiento a los requisitos formales establecidos en el artículo 17 del reglamento.	Sí, la oferta es presentada en pesos y la vigencia es mayor a la requerida, por lo que se considera viable desde el punto de vista jurídico.
Artículo 19 del reglamento.	Fijación del precio máximo industrial de acuerdo a las normas establecidas en el artículo 19 del reglamento.	Sí.



14. ALCANCE Y PLAZO DE LA EVALUACIÓN

La presente evaluación será actualizada en un plazo máximo de hasta 5 años o al presentarse alguna de las condiciones establecidas en el subtítulo II.ii Alcance y plazo de revisión de la evaluación, de la Norma Técnica N° 0192 del Ministerio de Salud, sobre el proceso de evaluación científica de la Evidencia establecido en el artículo 7° de la ley N°20.850.



15. CONCLUSIÓN

Para dar cumplimiento al artículo 28° del Reglamento que establece el proceso destinado a determinar los diagnósticos y tratamientos de alto costo con Sistema de Protección Financiera, según lo establecido en los artículos 7°y 8° de la ley N°20.850, aprobado por el decreto N°13 del Ministerio de Salud, se concluye que el presente informe de evaluación se considera favorable para los fármacos sunitinib e imatinib, y no favorable para regorafenib, de acuerdo a lo establecido en el Título III. de las Evaluaciones Favorables de la Norma Técnica N° 0192 de este mismo ministerio.



16. REFERENCIAS

1. Gómez Senent S, Gómez Raposo C, Segura Cabral JM. Tratamiento de los tumores de la estroma gastrointestinal (GIST). *Med Clin (Barc)*. 2006;127(17):660–8.
2. Nai-Jung C, Chen L-T, Chia-Rung T, Chang J. The epidemiology of gastrointestinal stromal tumors in Taiwan, 1998–2008: a nation-wide cancer registry-based study. *PLoS One*. 2014;14(102):1–9.
3. Corless CL, Barnett CM, Heinrich MC. Gastrointestinal stromal tumours: origin and molecular oncology. *Nat Rev Cancer*. 2011;11(12):865–78.
4. Pappo AS, Janeway KA. Pediatric Gastrointestinal Stromal Tumors. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2009;23(1):15–34.
5. Zhang L, Smyrk TC, Young WF, Stratakis CA, Carney JA. Gastric Stromal Tumors in Carney Triad Are Different Clinically, Pathologically, and Behaviorally From Sporadic Gastric Gastrointestinal Stromal Tumors: Findings in 104 Cases. *Am J Surg Pathol*. 2010;34(1):53–64.
6. Miettinen M, Fetsch JF, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors in patients with neurofibromatosis 1: a clinicopathologic and molecular genetic study of 45 cases. *Am J Surg Pathol*. 2006;30(1):90–6.
7. Pasini B, McWhinney SR, Bei T, Matyakhina L, Stergiopoulos S, Muchow M, et al. Clinical and molecular genetics of patients with the Carney–Stratakis syndrome and germline mutations of the genes coding for the succinate dehydrogenase subunits SDHB, SDHC, and SDHD. *Eur J Hum Genet*. 2008;16(1):79–88.
8. National Institute for Health and Care Excellence. Regorafenib for previously treated unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumours. 2017;(January):1–4.
9. Jones RL. Practical aspects of risk assessment in gastrointestinal stromal tumors. *J Gastrointest Cancer*. 2014;45(3):262–7.
10. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: Pathology and prognosis at different sites. *Semin Diagn Pathol*. 2006;23(2):70–83.
11. Katzka D, Jaffe D. Electronic Clinical Challenges and Images in GI. *Gastroenterology*. 2008;135(1):34–5.
12. Fletcher CDM, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. *Hum Pathol*. 2002;33(5):459–65.
13. Rubin BP, Blanke CD, Demetri GD, Dematteo RP, Fletcher CDM, Goldblum JR, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with gastrointestinal stromal tumor. *Arch Pathol Lab Med*. 2010;134(2):165–70.
14. National Institute of Health and Care Excellence (NICE). Imatinib for the adjuvant treatment of gastrointestinal stromal tumours. 2014;(November).
15. National Institute for Health and Care Excellence. Sunitinib for the treatment of gastrointestinal stromal tumours. 2009;(September).
16. European Medicines Agency - EMA. FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO. Regorafenib. :1–44.
17. Essat M, Cooper K. Imatinib as adjuvant therapy for gastrointestinal stromal tumors: a systematic review. *Int J Cancer*. 2011 May;128(9):2202–14.
18. Reid T. Reintroduction of imatinib in GIST. *J Gastrointest Cancer*. 2013 Dec;44(4):385–92.
19. Dematteo RP, Ballman K V, Antonescu CR, Maki RG, Pisters PWT, Demetri GD, et al. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2009 Mar;373(9669):1097–104.
20. Adams VR, Leggas M. Sunitinib Malate for the Treatment of Metastatic Renal Cell Carcinoma and

- Gastrointestinal Stromal Tumors. *Clin Ther*. 2007 Jul;29(7):1338–53.
21. Hopkins TG, Marples M, Stark D. Sunitinib in the management of gastrointestinal stromal tumours (GISTs). *Eur J Surg Oncol*. 2008 Aug;34(8):844–50.
 22. Hislop J, Mowatt G, Sharma P, Fraser C, Elders A, Jenkinson D, et al. Systematic Review of Escalated Imatinib Doses Compared with Sunitinib or Best Supportive Care, for the Treatment of People with Unresectable/Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumours Whose Disease has Progressed on the Standard Imatinib Dose. *J Gastrointest Cancer*. 2012 Jun;43(2):168–76.
 23. Abdel-Rahman O, Fouad M. Systemic therapy options for advanced gastrointestinal stromal tumors beyond first-line imatinib: a systematic review. *Future Oncol*. 2015 Jun;11(12):1829–43.
 24. Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR, Blackstein ME, Shah MH, Verweij J, et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2006 Oct;368(9544):1329–38.
 25. Wu L, Zhang Z, Yao H, Liu K, Wen Y, Xiong L. Clinical efficacy of second-generation tyrosine kinase inhibitors in imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumors: a meta-analysis of recent clinical trials. *Drug Des Devel Ther*. 2014 Oct;8:2061–7.
 26. Crona DJ, Keisler MD, Walko CM. Regorafenib. *Ann Pharmacother*. 2013 Dec;47(12):1685–96.
 27. Demetri GD, Reichardt P, Kang Y-K, Blay J-Y, Rutkowski P, Gelderblom H, et al. Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet (London, England)*. 2013 Jan;381(9863):295–302.
 28. Joensuu H, Wardelmann E, Sihto H, Eriksson M, Sundby Hall K, Reichardt A, et al. Effect of KIT and PDGFRA Mutations on Survival in Patients With Gastrointestinal Stromal Tumors Treated With Adjuvant Imatinib: An Exploratory Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2017 May;3(5):602–9.
 29. Wilson J, Connock M, Song F, Yao G, Fry-Smith A, Raftery J, et al. Imatinib for the treatment of patients with unresectable and/or metastatic gastro-intestinal stromal tumours – a systematic review and economic evaluation [Internet]. 2003 [cited 2018 Aug 20]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta86/documents/gastrointestinal-stromal-tumours-imatinib-assessment-report-2>
 30. Contreras-Hernández I, Mould-Quevedo JF, Silva A, Salinas-Escudero G, Villasís-Keever MA, Granados-García V, et al. A pharmaco-economic analysis of second-line treatment with imatinib or sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours. *Br J Cancer* [Internet]. 2008;98(11):1762–8. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2410103&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 31. Huse DM, Von Mehren M, Lenhart G, Joensuu H, Blanke C, Feng W, et al. Cost effectiveness of imatinib mesylate in the treatment of advanced gastrointestinal stromal tumours. *Clin Drug Investig* [Internet]. 2007;27(2):85–93. Available from: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-33846415876&partnerID=40&md5=667f03e9c3f390335e77500ed0b59a4c>
 32. Mabasa VH, Taylor SC, Chu CC, Moravan V, Johnston K, Peacock S, et al. Verification of imatinib cost-effectiveness in advanced gastrointestinal stromal tumor in British Columbia (VINCE-BC study). *J Oncol Pharm Pr* [Internet]. 2008;14(3):105–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1177/1078155208088695>
 33. Wilson J, Connock M, Song F, Yao G, Fry-Smith A, Raftery J, et al. Imatinib for the treatment of patients with gastrointestinal stromal tumours. *Health Technol Assess (Rockv)*. 2005;9(25).
 34. Chabot I, LeLorier J, Blackstein ME. The challenge of conducting pharmacoeconomic evaluations in oncology using crossover trials: The example of sunitinib for gastrointestinal stromal tumour. *Eur J*

- Cancer. 2008;44(7):972–7.
35. Nerich V, Fleck C, Chaigneau L, Isambert N, Borg C, Kalbacher E, et al. Cost-Effectiveness Analysis of Tyrosine Kinase Inhibitors for Patients with Advanced Gastrointestinal Stromal Tumors. *Clin Drug Investig*. 2017;37(1):85–94.
 36. Paz-Ares L, García Del Muro X, Grande E, González P, Brosa M, Díaz S. Cost-effectiveness analysis of sunitinib in patients with metastatic and/or unresectable gastrointestinal stroma tumours (GIST) after progression or intolerance with imatinib. *Clin Transl Oncol*. 2008;10(12):831–9.
 37. Teich N, Hashizume C, Follador W. Pcn18 Economic Evaluation of Sunitinib Vs. Imatinib in Second Line for Gastrointestinal Tumor (Gist) in Brazil. *Value Heal [Internet]*. 2009;12(7):A496. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1098301510753456>
 38. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Imatinib for the treatment of Imatinib for the treatment of unresectable and/or metastatic gastrointestinal stromal tumours [Internet]. 2010 [cited 2017 Sep 6]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta209/resources/imatinib-for-the-treatment-of-unresectable-andor-metastatic-gastrointestinal-stromal-tumours-pdf-82600197593029>
 39. National Institute of Clinical Excellence (NICE). Sunitinib for the treatment of gastrointestinal stromal tumours [Internet]. 2009 [cited 2017 Sep 6]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta179/resources/sunitinib-for-the-treatment-of-gastrointestinal-stromal-tumours-pdf-82598444073925>
 40. pan-Canadian Oncology Drug Review (PCODR). Regorafenib (Stivarga) for Gastrointestinal Stromal Tumours [Internet]. 2014 [cited 2017 Sep 6]. Available from: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr-stivarga-gist-fn-egr.pdf>
 41. Søreide K, Sandvik OM, Søreide JA, Giljaca V, Jureckova A, Bulusu VR. Global epidemiology of gastrointestinal stromal tumours (GIST): A systematic review of population-based cohort studies. *Cancer Epidemiol [Internet]*. 2016;40:39–46. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.canep.2015.10.031>
 42. Blanke CD, Demetri GD, Von Mehren M, Heinrich MC, Eisenberg B, Fletcher JA, et al. Long-term results from a randomized phase II trial of standard- versus higher-dose imatinib mesylate for patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing KIT. *J Clin Oncol*. 2008;26(4):620–5.

17. AGRADECIMIENTOS

Se agradece al Dr. Marcelo Garrido por su apoyo en las estimaciones realizadas en este informe.

