



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

## **INFORME DE EVALUACIÓN CIENTÍFICA BASADA EN LA EVIDENCIA DISPONIBLE**

**Condición de Salud:** Cáncer Gástrico  
**Tecnología Sanitaria Evaluada:** Trastuzumab

Sistema de Protección Financiera para Diagnósticos y Tratamientos de Alto Costo.  
Ley Nº 20.850. “Ley Ricarte Soto”.

Ministerio de Salud. Informe de Evaluación Científica Basada en la Evidencia Disponible. Cáncer gástrico Santiago, MINSAL 2018.

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

Fecha 2ª Edición: 2018

## ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN .....	4
2. SOLICITUD EN EVALUACIÓN .....	5
3. CONDICIÓN DE SALUD ANALIZADA .....	5
4. TECNOLOGÍAS SANITARIAS ANALIZADAS .....	5
5. RESUMEN EJECUTIVO .....	6
Eficacia de los tratamientos .....	6
Análisis Económico .....	6
Implementación y efectos en las redes asistenciales .....	6
6. DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD .....	7
Diagnóstico e identificación de subgrupos .....	8
7. ALTERNATIVAS DISPONIBLES.....	9
8. DESCRIPCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS .....	10
Trastuzumab .....	10
9. ANÁLISIS CRITERIOS DE INGRESO .....	12
10. EFICACIA Y SEGURIDAD DE LOS TRATAMIENTOS .....	13
10.A. Efectividad de los Tratamientos .....	13
10.B. Seguridad de los Tratamientos .....	16
11. ANÁLISIS ECONÓMICO .....	19
Recomendaciones de otras agencias .....	21
Acuerdos de riesgo compartido .....	21
Precio máximo industrial .....	21
Costo por paciente .....	22
Impacto presupuestario .....	22
12. IMPLEMENTACIÓN Y EFECTOS EN LAS REDES ASISTENCIALES .....	24
13. REPERCUSIONES ÉTICAS, JURÍDICAS Y SOCIALES.....	27
14. ALCANCE Y PLAZO DE LA EVALUACIÓN .....	28
15. CONCLUSIÓN .....	29
16. REFERENCIAS .....	30

## CÁNCER GÁSTRICO

### **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 EN EVALUACIÓN**

Trastuzumab

## **3. CONDICIÓN DE SALUD ANALIZADA**

Cáncer Gástrico.

## **4. TECNOLOGÍAS SANITARIAS ANALIZADAS**

Trastuzumab para el tratamiento de pacientes con Cáncer gástrico

## 5. RESUMEN EJECUTIVO

El cáncer gástrico corresponde generalmente a un adenocarcinoma. Se identifican dos tipos histológicos principales, con características epidemiológicas, clínicas, anátomo-patológicas y pronósticas distintas: un tipo de cáncer gástrico Intestinal que se desarrolla en la mucosa con metaplasia intestinal y otro difuso, que se origina en la mucosa gástrica propiamente tal. El primero predomina en personas de más edad, mayoritariamente en el sexo masculino y sería más frecuente en zonas de alto riesgo (epidémico). En cambio, el difuso se presenta en sujetos más jóvenes, la proporción entre hombres y mujeres es similar y sería más frecuente en zonas de bajo riesgo (endémico). El cáncer gástrico avanzado se considera una enfermedad de mal pronóstico.

Chile se cuenta entre los países con las tasas de incidencia más altas, junto a Japón, Costa Rica y Singapur. Con relación a la mortalidad, en Chile el cáncer gástrico constituye la primera causa en hombres y tercera causa en mujeres.

### Eficacia de los tratamientos

Se identificaron 3 ensayos aleatorizados que evaluaron el efecto de Trastuzumab en comparación a no usar, en persona con Adenocarcinoma gástrico irresecable o metastásico. De acuerdo con esta evidencia el uso de Trastuzumab con quimioterapia en primera línea en cáncer gástrico, disminuye la mortalidad con una certeza en la evidencia alta y podría no aumentar los efectos adversos grado 3 y 4.

### Análisis Económico

En el caso de Trastuzumab, la evidencia de evaluaciones encontradas concluye que la tasa de costo efectividad observada se encuentra por debajo de los umbrales o que no es costo efectivo.

Para este medicamento no se encontraron políticas de cobertura en países de América Latina para las condiciones de salud en evaluación. En contraste, la mayoría de los países de altos ingresos consultados brindan cobertura para el trastuzumab en cáncer de estómago metastásico HER2 positivo.

Para el impacto presupuestario se costó la forma farmacéutica intravenosa

El impacto presupuestario estimado para el año 2018 fue de \$MM 4,469 (trastuzumab - ampolla 440 mg liofilizado)

### Implementación y efectos en las redes asistenciales

Existe Red de atención para dar respuesta a este problema de Salud, pero con ciertas limitaciones en apoyo diagnóstico y resolución quirúrgica.

### **Cuadro resumen cumplimiento etapas de evaluación**

Problema de Salud	Tratamiento solicitado	Favorable/ No favorable	Etapas en que se excluye	Observaciones
Cáncer Gástrico	Trastuzumab	Si	Favorable	No se excluye

## 6. DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD

El cáncer gástrico corresponde generalmente a un adenocarcinoma. En 1965, Lauren y Jarvi identificaron dos tipos histológicos principales, con características epidemiológicas, clínicas, anátomo-patológicas y pronósticas distintas: un tipo de cáncer gástrico Intestinal que se desarrolla en la mucosa con metaplasia intestinal y otro difuso, que se origina en la mucosa gástrica propiamente tal. El primero predomina en personas de más edad, mayoritariamente en el sexo masculino y sería más frecuente en zonas de alto riesgo (epidémico). En cambio el difuso se presenta en sujetos más jóvenes, la proporción entre hombres y mujeres es similar y sería más frecuente en zonas de bajo riesgo (endémico) (1).

Se estima que la incidencia de cáncer gástrico en Chile es de 27 x 100.000 habitantes, considerando la población del país según la estimación del último censo (17.373.831), daría un resultado aproximado de 4.836 pacientes (2).

La incidencia mundial según GLOBOCAN al 2012 fue de 952.000 mil personas. Esta ha evolucionado con una tendencia a la disminución en las últimas décadas, en gran parte debido al reconocimiento del *H. pylori* como uno de los factores de origen, entre otros. A pesar de esta disminución de las tasas de incidencia, en términos absolutos la misma ha subido debido al envejecimiento de la población. Otro cambio es el aumento relativo en pacientes jóvenes. Las incidencias varían alrededor del mundo, pero el 70 por ciento de los cánceres gástricos ocurren en países en desarrollo (3).

Chile se cuenta entre los países con las tasas de incidencia más altas, junto a Japón, Costa Rica y Singapur. Con relación a la mortalidad, en Chile el cáncer gástrico constituye la primera causa (entre canceres) en hombres y tercera causa en mujeres y es reconocido como un problema y prioridad de Salud Pública para el país (1).

El cáncer gástrico avanzado se considera una enfermedad de mal pronóstico, pero quimiosensible. Para la primera línea de tratamiento la mayoría de los esquemas de quimioterapia incluyen un doblete de fluoropirimidinas (ej. capecitabina, 5-fluorouracilo) en combinación con platinos (ej. cisplatino, oxaliplatino); algunos agregan antraciclinas (ej. epirrubicina) o taxanos (ej. paclitaxel), formando un triplete. Logran alivio sintomático, mejorando la calidad de vida, y prolongan la sobrevida de los pacientes que la reciben, al comparar con cuidados paliativos exclusivos. Sin embargo, casi invariablemente la enfermedad progresa tras el tratamiento inicial, y las opciones terapéuticas para la segunda línea no sólo son limitadas, sino que logran resultados poco satisfactorios. Dentro de los mecanismos de progresión del cáncer en general, pero sobretodo en enfermedad metastásica, la angiogénesis juega un rol importante; es así como en distintos cánceres, incluyendo el gástrico, se ha visto actividad de drogas antiangiogénicas. (4)

Por otro lado, la oncología en general está variando hacia un tratamiento personalizado del punto de vista biológico, gracias al advenimiento de la terapia molecularmente dirigida y el uso de biomarcadores predictivos de beneficio para dichas terapias; en esa línea, algunos pacientes con cáncer gástrico presentan sobreexpresión del gen HER2, factor clave en la vía de proliferación celular de la familia de los receptores tipo factor de crecimiento epidérmico, lo cual podría determinar sensibilidad de su enfermedad al tratamiento con terapias anti HER2.

### **Diagnóstico e identificación de subgrupos**

El diagnóstico de tejidos y la localización anatómica del tumor primario pueden ser mejor obtenidos mediante endoscopia gastrointestinal superior. Es importante la realización de biopsias y evaluaciones histológicas para un mejor diagnóstico. Una sola biopsia tiene una sensibilidad de 70 por ciento para el diagnóstico del cáncer gástrico, mientras que si se aumenta hasta 7 biopsias este porcentaje sube a 98 por ciento. Pruebas citológicas aumentan la sensibilidad de una sola biopsia, pero puede no llegar a ser tan útil si se realizan varias biopsias.

Los estudios con bario pueden llegar a ser útiles para identificar cáncer gástrico en etapas tempranas, sin embargo, estos son susceptibles a falsos negativos en hasta un 50 por ciento de los casos. En la mayoría de los casos la endoscopia es la opción diagnóstica inicial más recomendable cuando hay sospecha de cáncer. Es el caso de pacientes con linitis plástica en que se prefieren estudios de bario (5).

### **Subgrupos**

Existen dos tipos: el bien diferenciado y el no diferenciado, con distintas morfologías, patogénesis y perfiles genéticos:

- 1- los no diferenciados son altamente metastásicos con progresión rápida y pobre pronosis.
- 2- la patogénesis de los diferenciados no está tan bien definida, pero sí parece seguir una progresión originada usualmente por la infección del *Helicobacter pylori*.
- 3- los diferenciados están caracterizados por etapas preneoplásicas que pueden durar décadas antes de volverse cáncer. (6)

Metástasis: Es necesaria la comprobación de focos metastásicos, para evaluar el compromiso del paciente y la terapia que puede y/o debe recibir, acorde a las guías y protocolos clínicos.(4)

Expresión de HER 2: Actualmente, el tratamiento personalizado para este tipo de patologías se ha convertido en algo obligatorio, es por esto que la medición del HER 2 sobre expresado en la terapia molecular, se ha vuelto un requisito previo para la utilización de esta terapia.(7)

Puntaje de inmunohistoquímica: La comprobación de la sobre expresión de HER2, debe realizarse por una Inmunohistoquímica (IHQ3) validada, que obtenga un puntaje de 3 ó mayor. (4)

## **7. ALTERNATIVAS DISPONIBLES**

### **Alternativas farmacológicas**

Dependiendo de la actividad y el avance de la enfermedad, algunas guías han recomendado el uso de quimioterapia y de terapia dirigidas (Trastuzumab).

### **Radioterapia**

Dependiendo de la actividad y el avance de la enfermedad, es posible utilizar radioterapia en combinación o no con quimioterapia, antes y/o después de cirugía.

### **Cirugía**

Dependiendo del tipo y la etapa de cáncer gástrico, se podría practicar cirugía para remover el cáncer o parte de este. Entre los tipos de cirugía que se utilizan se encuentra: resección endoscópica (cáncer en etapas tempranas), gastrectomía parcial o total y cirugía paliativa para el cáncer irresecable.

Actualmente todas estas alternativas se encuentran cubiertas por las Garantías Explícitas en Salud, a excepción de Trastuzumab.

## 8. DESCRIPCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS

Trastuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo IgG1 que se une de manera selectiva al receptor de HER2. Este receptor está presente en grandes cantidades en la superficie de algunas células cancerosas, estimulando su crecimiento.

### Trastuzumab

#### Registro e Indicación

Trastuzumab cuenta con registro del ISP. En combinación con capecitabina ó 5-fluoracilo y cisplatino, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con adenocarcinoma gástrico o unión gastroesofágica metastásico, HER2-positivo, que no hayan recibido un tratamiento previo para metástasis.

Trastuzumab (Herceptin®) debe emplearse únicamente en pacientes con cáncer gástrico metastásico (CGM), cuyos tumores sobreexpresen HER2, definida por IHQ2+ y confirmada por un resultado SISH o FISH o por un resultado IHQ3+. Se deben emplear métodos de valoración exactos y validados (8)

Registro	Nombre	Fecha Registro	Empresa
B-2391/14	HERCEPTIN LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 440 mg, CON SOLVENTE	15-05-2014	ROCHE CHILE LTDA.
B-1028/16	HERCEPTIN POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN I.V. 440 mg, CON SOLVENTE	23-03-2001	ROCHE CHILE LTDA.
B-2419/14	HERCEPTIN RECOMBINANTE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 150mg	05-09-2014	ROCHE CHILE LTDA.
B-2332/18	HERCEPTIN SOLUCIÓN INYECTABLE 600 mg/5mL	14-08-2013	ROCHE CHILE LTDA.
B-2698/18	HERTRAZ LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 150 mg CON SOLVENTE (TRASTUZUMAB)	10-07-2018	PHARMARIS CHILE S.p.A.
B-2699/18	HERTRAZ LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 440 mg, CON SOLVENTE (TRASTUZUMAB)	10-07-2018	PHARMARIS CHILE S.p.A.
B-2355/13	KADCYLA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA PERFUSIÓN 160 mg	04-12-2013	ROCHE CHILE LTDA.
B-2356/13	KADCYLA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA PERFUSIÓN 100 mg	04-12-2013	ROCHE CHILE LTDA.

**Laboratorio**

Trastuzumab (Herceptin®), Roche Chile LTDA.

**Posología**

Acorde a la EMA, la pauta cada 3 semanas para la formulación intravenosa es:

La dosis de inicio recomendada de 8 mg/kg de peso. La dosis de mantenimiento recomendada es de 6 mg/kg de peso cada tres semanas, comenzando tres semanas después de la dosis de inicio. (8)

Presentaciones

- Herceptin® liofilizado para solución para perfusión 440 mg, con solvente
- Herceptin® recombinante liofilizado para solución para perfusión 150 mg (9)

**Laboratorio**

Herceptin® de Roche.

## 9. ANÁLISIS 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° 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° 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° 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 Y SEGURIDAD DE LOS TRATAMIENTOS

### 10.A. Efectividad de los Tratamientos

En esta sección se evalúa la eficacia de Trastuzumab para el tratamiento de cáncer gástrico irresecable o metastásico.

#### Trastuzumab

En pacientes adultos con cáncer gástrico irresecable o metastásico ¿Se debe usar Trastuzumab en comparación a no usar?

#### **Análisis y definición de los componentes de la pregunta**

**Población:** Adultos con cáncer gástrico irresecable o metastásico

**Intervención:** Trastuzumab.

**Comparación:** Quimio terapia.

**Desenlaces (outcomes):** Sobrevida global.

Efectos adversos grados 3 y 4.

#### **Resultados de la búsqueda de evidencia**

Los resultados de la recopilación de la evidencia son presentados para cada una de las tecnologías evaluadas. La información presentada fue extraída de **9 revisiones sistemáticas** publicadas entre los años 2014 y 2017. A continuación, en la Tabla 1 y la Tabla 2, se muestra un resumen con la evidencia encontrada.

**Tabla 1 Características de la evidencia encontrada para Trastuzumab**

<p>Cuál es la evidencia. (Véase matriz de evidencia en Epistemonikos en Figura 1)</p>	<p>Encontramos 3 revisiones sistemáticas (7),(10),(11) que incluyen 3 estudios primarios, reportados en 4 referencias (12),(13),(14),(15); todos corresponden a ensayos controlados aleatorizados.</p>
<p>Qué tipos de pacientes incluyeron los estudios</p>	<p>Pacientes &gt; 18 años con Adenocarcinoma Gástrico o Gastroesofágico, irresecable o Metastásico, ECOG 0-2, con adecuada función de órganos, y sobreexpresión de HER2 con puntaje 3+ (demostrada por Inmunohistoquímica) o amplificación del gen (detectada por FISH HER2:CEP17 razón <math>\geq 2</math>); podían tener enfermedad medible o no medible (Ej. ascitis). Excluyeron pacientes con quimioterapia previa para enfermedad metastásica, falla cardiaca con FE &lt; 50%, infarto al miocardio, HTA no controlada (&gt;180/100), angina torácica, valvulopatía significativa, arritmia de alto riesgo, pérdida de integridad tracto gastrointestinal, síndrome de mala absorción, sangrado gastrointestinal, metástasis cerebrales.</p>

Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios	<p>En un estudio (12) la intervención fue trastuzumab + quimioterapia; (trastuzumab 8 mg/kg ev el día 1 del primer ciclo y luego 6 mg/kg ev cada 21 días.</p> <p>El tratamiento se mantenía hasta la progresión.</p> <p>Quimioterapia: 5-fluorouracilo (800 mg/m<sup>2</sup> ev días 1-5) o capecitabina (1000 mg/m<sup>2</sup> cada 12 hrs vía oral, días 1-15); cualquiera de las dos opciones con cisplatino (80 mg/m<sup>2</sup> ev día 1). Se indicaban 6 ciclos cada 21 días.</p> <p>El control fue el mismo tratamiento de quimioterapia que la rama intervención (sin trastuzumab).</p> <p>En el otro ensayo (15) Intervención: Trastuzumab + Quimioterapia (docetaxel/cisplatino/5-fluoruracilo) Control: Quimioterapia (docetaxel/cisplatino/5-fluoruracilo).</p>
Qué tipo de desenlaces se midieron	Sobrevida global, sobrevida libre de enfermedad, respuesta tumoral objetiva y efectos adversos
Financiamiento de los estudios	F Hoffmann-La Roche.

**Tabla 2 Resumen de evidencia para Trastuzumab + quimioterapia para primera línea en cáncer gástrico o gastroesofágico avanzado**

Trastuzumab + quimioterapia para primera línea en cáncer gástrico o gastroesofágico avanzado						
Pacientes	Cáncer gástrico o gastroesofágico, adenocarcinoma, avanzado, sin tratamiento previo					
Intervención	Trastuzumab más quimioterapia					
Comparación	Quimioterapia sola					
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%)	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		SIN Trastuzumab	CON Trastuzumab	Diferencia (IC 95%)		
<b>Mortalidad</b> 18 meses	RR 0,88 (0,78 a 0,99) (2 ensayos/656 pacientes) (12,15)	646 por 1000	569 por 1000	77 menos (6 a 142 menos)	⊕⊕⊕⊕ Alta	La adición de Trastuzumab a la Quimioterapia disminuye mortalidad. La certeza de la evidencia es alta.
<b>Eventos adversos</b> (Grado 3 y 4)	RR 1,03 (0,93 a 1,15) (2 ensayos/668 pacientes) (12,13)	654 por 1000	673 por 1000	19 más (46 menos a 98 más)	⊕⊕○○ <sup>1</sup> Baja	La adición de trastuzumab podría no aumentar los efectos adversos grado 3 y 4, pero la certeza de la evidencia es baja.

*Margen de error = Intervalo de confianza del 95%.*

*RR: Riesgo relativo.*

*GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group (ver más adelante).*

*\*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).*

*<sup>1</sup> Se disminuyó la certeza de la evidencia en dos niveles por inconsistencia e imprecisión, ya que uno de los estudios no mostraba mayor riesgo y el intervalo de confianza de la medida resumen sobrepasa la línea de no efecto.*

### **Trastuzumab**

La información sobre los efectos de la adición de trastuzumab a la quimioterapia está basada en 3 ensayos aleatorizados que incluyen 740 pacientes. Dos ensayos reportaron mortalidad (656 pacientes) y 2 ensayos reportaron los eventos adversos (668 pacientes).

Se puede afirmar que:

- Trastuzumab disminuye la mortalidad.
- La adición de trastuzumab podría no aumentar los efectos adversos grado 3 y 4, pero la certeza de la evidencia es baja

### **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 cáncer gástrico o gastroesofágico avanzado, que presentan sobreexpresión del gen HER2, en ECOG 0-2. Es importante destacar que la sobreexpresión del gen de HER2 se observa en 10 a 12 % de los casos de cáncer gástrico en nuestro medio (16).

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

Estos resultados no se aplican a pacientes en otros escenarios de tratamiento de cáncer gástrico o gastroesofágico avanzado (ej. neoadyuvancia por tumor inicialmente irreseccable, o que no presenten sobreexpresión del gen), pacientes ya tratados por su enfermedad metastásica (segunda o tercera línea de tratamiento) ni a pacientes con histología distinta de adenocarcinoma.

## 10.B. Seguridad de los Tratamientos

**Tabla 3** Todas las reacciones adversas farmacológicas referidas en pacientes en múltiples ensayos clínicos o a través del uso post-comercialización de trastuzumab.

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones	infección	foliculitis			
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	linfopenia	leucopenia neutropenia anemia trombocitopenia			
Trastornos del sistema inmunológico			Reacciones de hipersensibilidad (incluyendo reacciones cutáneas y urticaria) reacción anafiláctica	angioedema	
Trastornos endocrinos		hipotiroidismo	hipertiroidismo		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	anorexia hipofosfatemia	hipocalcemia hipopotasemia hiponatremia	deshidratación		
Trastornos psiquiátricos		depresión			
Trastornos del sistema nervioso		neuropatía sensorial periférica disgeusia	Leucoencefalopatía posterior reversible*		encefalopatía°
Trastornos del oído y del laberinto		Acúfenos o tinnitus			
Trastornos cardiacos		insuficiencia cardíaca congestiva* isquemia e infarto de miocardio*		Prolongación QT	
Trastornos vasculares	hemorragia (incl. hemorragia gastrointestinal*, vías respiratorias* y cerebral*) hipertensión	rubor	crisis hipertensivas*		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		rinorrea disfonía	acontecimientos tipo enfermedad pulmonar intersticial* (neumonitis, neumonitis por radiación, síndrome de distrés respiratorio agudo, etc)		

Trastornos gastrointestinales	diarrea nauseas vómitos estreñimiento	estomatitis (incluyendo boca seca y glosodinia) dispepsia disfagia enfermedad de reflujo gastroesofágico	pancreatitis gastritis perforaciones gastrointestinales *		
Trastornos hepatobiliares			Aumento de la bilirrubina e ictericia, colecistitis, colangitis	hepatitis inducida por fármacos *	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	piel seca exantema alopecia reacción cutánea mano-pie** eritema prurito	queratoacantoma / cáncer de células escamosas de la piel dermatitis exfoliativa acné descamación de la piel hiperqueratosis	eccema eritema multiforme	dermatitis por hipersensibilización a la radiación síndrome de Stevens-Johnson vasculitis leucocitoclástica necrólisis epidérmica tóxica*	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	artralgia	mialgia espasmos musculares		rabdomiólisis	
Trastornos renales y urinarios		insuficiencia renal proteinuria		síndrome nefrótico	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		disfunción eréctil	ginecomastia		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	fatiga dolor (incluyendo dolores bucales, abdominales, óseos, dolor tumoral y cefalea) fiebre	astenia enfermedad tipo gripe inflamación de las mucosas			
Exploraciones complementarias	Pérdida de peso Aumento amilasa Aumento lipasa	Aumento transitorio de transaminasas	Aumento transitorio de la fosfatasa alcalina en sangre Anomalías en INR, Anomalías en el nivel de protrombina		

\* Las reacciones adversas pueden hacer peligrar la vida o tener un resultado fatal. Estas reacciones son poco frecuentes o de frecuencia inferior.

\*\* La reacción cutánea mano-pie corresponde al síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar en MedDRA

° Se han notificado casos en la post-comercialización

Fuente: EMA, revisado página oficial, año 2018.

El ISP reporta 449 reacciones adversas a Trastuzumab entre 2016 y 2017 de las cuales 429 no han tenido evaluación de gravedad y 20 si la han tenido. Entre las 20 evaluadas, todas han sido consideradas serias, en estas los efectos descritos han sido; Diarrea, reacción alérgica, disfunción ventricular, convulsiones tónico/clónicas, metástasis cerebral, neumonía, disfonía, tos, dolor óseo, hipertensión, dificultad en el equilibrio, malestar general, hepatotoxicidad, voz alterada, sordera, hipertensión arterial, cansancio, malestar general, fiebre, distonía, pérdida de peso, nauseas, dolor auricular, metástasis ósea, neutropenia, electrocardiograma alterado, temblor, debilidad, abdomen distendido, bradicardia.

Entre las 429 reacciones adversas sin evaluación, se mencionan los siguientes efectos adversos; malestar general, inflamación, dolor de cabeza, dolor de articulación, fracción de eyección anormal, reacción alérgica, dolores musculo esqueléticos, fiebre, edema, infecciones, entre otros. Esta información es entregada por la farmacovigilancia, pero no puede establecerse una relación causal entre las reacciones adversas y el uso del medicamento.

## 11. ANÁLISIS ECONÓMICO

En esta etapa se evaluó económicamente el tratamiento de Trastuzumab para cáncer gástrico avanzado y/o metastásico.

### **Resultados y descripción de la evidencia encontrada**

Se encontraron 3 publicaciones de evaluaciones económicas (17–19)

En la Tabla 4 está la descripción de los estudios seleccionados con características tales como población de estudio, comparador, outcomes principales, horizonte temporal y perspectiva optadas por los autores, financiamiento del estudio, descripción de los costos utilizados como parámetros, realización y tipo análisis de sensibilidad elegidos por los autores, razón de costo-efectividad incremental (ICER, del inglés Incremental cost-effectiveness ratio), umbral de costo efectividad del país de origen de la evaluación y por último conclusiones finales por parte de los autores.

Para Trastuzumab, no se encontraron evaluaciones económicas que hayan evaluado el costo-efectividad del trastuzumab en pacientes con cáncer de estómago metastásico HER2 positivo en países de América Latina. Las tres evaluaciones económicas encontradas fueron realizadas en Reino Unido, Japón y China (17–19). En aquellas realizadas en Reino Unido y Japón los autores concluyen que la tasa de costo efectividad observada se encuentra por debajo de los umbrales reportados por los autores para ambos países, no así en China donde los autores reportan que la tecnología no es costo efectiva.

**Tabla 4 Resumen de las evaluaciones económicas encontradas para Trastuzumab**

Autor. (año)	País, moneda, año.	Población	Comparadores	Perspectiva	Horizonte de tiempo	Costos	RCEI	Análisis de sensibilidad	Financiamiento	Umbral de pago del país *	Conclusiones del autor
<b>Norman 2011.(17)</b>	Reino Unido, £	Pacientes con Cáncer gástrico metastásico HER2+	<b>HCX/F</b> trastuzumab, cisplatin, capecitabine/5-fluorouracil) vs <b>EOX</b> oxaliplatin and capecitabine (EOX)	Sistema nacional de Salud	8 años	No figuran	ICER: £53.010 por QALY	Tomaron distintas asunciones, reemplazaron el comparador asumiendo similar efectividad entre ambos (ICER £66.982 - £71.636 por QALY)	Sistema nacional de Salud (NHS)	£30.000 por QALY	Existe un alto grado de incertidumbre sobre los diferentes esquemas de tratamiento. Los autores concluyen que la evidencia disponible sobre la eficacia del trastuzumab en esta población es insuficiente.
<b>Shiroiwa 2011 (18).</b>	Japón y Korea; JPY y €	Pacientes con cáncer gástrico o gastroesofágico	<b>Grupo Quimioterapia:</b> (capecitabine o fluorouracil + cisplatin) Versus <b>Grupo trastuzumab:</b> (Quimioterapia + trastuzumab)	Financiamiento de Salud (Japón)	Un año, debido al corto tiempo de supervivencia de los pacientes -	trastuzumab JPY 56.110 (€510) (150 mg vial) and JPY 23 992 (€220) (60 mg vial), (2) cisplatin JPY 13 513 (€120) (100 mg vial), JPY 7714 (€70) (60 mg vial) and JPY 3166 (€29) (10 mg vial), and (3) capecitabine JPY 350.5 (€3,2) (300 mg tablet)	Trastuzumab QALY 1,371; Años de vida ganados 1,935; Costo €30.000 Quimioterapia QALY 1,060; Años de vida ganados 1,473; Costos €12.000 ICER: €55 000 por QALY. €39 000 por año de vida ganado	Ingresando distintos costos de efectos adversos (No impactan en ICER) y diferente utilidad (0,8 QALY/€47 000), el parámetro más importante fue la utilidad obtenida (QALY), por la intervención, ya que podría cambiar si el medicamento fuera o no costo efectivo	ToGA trial. (F Hoffmann-La Roche).	€55 000 por QALY	El tratamiento con Trastuzumab para pacientes con IHC3 + es costo efectivo.
<b>Wu 2012 (19).</b>	China, USD	Pacientes con cáncer gástrico o gastroesofágico HER2 con quimioterapia como primera línea de tratamiento	Primera línea de tratamiento: quimioterapia (fluorouracil + platinum) versus quimioterapia + trastuzumab	Sociedad China	5 años	Trastuzumab por 440mg USD 3620 (2896–3620) Cisplatin por 20 mg USD 4,2 (3,7–6,4) Fluoropyrimidine por 250mg 0,7 (0,3–1,7) Paclitaxel por 30 mg 115,4 (67,9–234,9) Capecitabine por 500 mg 6,3 (5,04–6,3)	Trastuzumab+Quimioterapia: QALY ganado 1,02 y Años de vida ganado 1,48. Costo USD53.433,3 Quimioterapia QALY ganado 0,83; años de vida ganados 1,26; costo USD6443,2 ICER: USD 213.591,8 por Año de Vida Ganado USD 250.163 por QALY	Se consideraron los valores más altos de supervivencia global (mediana 0,5 años (0.38–0.59)) El ICER del grupo trastuzumab fue USD 196.052,10; mientras que en el grupo quimioterapia fue USD737.405,80. Le parámetro más importante a considerar, fue la supervivencia expresada.	No reporta	USD 11.034 por QALY (CHINA)	La adición de trastuzumab al esquema de quimioterapia convencional en este grupo de pacientes no resulta costo-efectivo en el contexto Chino actual. Sugieren disminuir el precio del trastuzumab es una opción potencialmente válida para alcanzar la cobertura de esta droga por parte del Sistema de Salud Chino.

USD: Dólares de Estados Unidos; MSG: Media de Supervivencia Global; JPY: Yenes Japoneses; QALY: Quality Adjusted Life Years., NHS: National Health System

### **Recomendaciones de otras agencias**

#### **NICE, Inglaterra:**

- Trastuzumab: se recomienda la cobertura del fármaco para pacientes con cáncer de estómago metastásico, HER 2 positivo, en primera línea de tratamiento, en combinación con agentes quimioterapéuticos.

#### **PBS, Australia:**

- En el Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) se recomienda la utilización de trastuzumab, para pacientes con cáncer de estómago metastásico, HER 2 positivo

#### **CADTH, Canadá:**

- No se encontró recomendación de CADTH.

#### **ANVISA, Brasil:**

- No se encontró recomendación de ANVISA.

#### **Fondo Nacional de Recursos, Uruguay:**

- No se encontraron recomendaciones para este medicamento en cáncer gástrico

#### **IETS, Colombia:**

- No se encontraron recomendaciones para este medicamento en cáncer gástrico

### **Acuerdos de riesgo compartido**

Se buscaron acuerdos de riesgo compartidos en las siguientes agencias: NICE, CADTH, PBS, ANVISA, Fondo Nacional de Recursos e IETS, además de realizar una búsqueda de evidencia de este tipo de acuerdos para Trastuzumab.

En aquellas agencias donde se mencionaban los acuerdos de riesgo compartido, no fue posible encontrar estos acuerdos. Las agencias que comentaron de estos acuerdos fueron, la NICE de Inglaterra y la PBS de Australia.

En el ámbito nacional actualmente no existen ofertas de acuerdos de riesgo compartido.

### **Precio máximo industrial**

Para calcular el precio máximo industrial, se presenta el costo mínimo de Trastuzumab considerando el precio en compras públicas, referencia internacional, y ofertas recibidas por laboratorios. Este proceso se utilizó para la formulación intravenosa de 440 mg.

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, seleccionándose los precios provenientes de Colombia, México y Perú para la forma de 440mg, los cuales fueron convertidos a USD 2017.

Por último, para el precio de las ofertas entregadas por proveedores se utilizaron las cotizaciones recibidas a través del proceso de solicitud de información a proveedores.

**Tabla 5.** Precio Máximo Industrial de los tratamientos evaluados en pesos.

Tratamiento	Mercado Público	Precio de referencia internacional	Cotizaciones	Precio Máximo Industrial
Trastuzumab 440mg Ampolla	\$900.000	\$921.956	\$800.000	\$800.000

### **Costo por paciente**

Se considera la posología recomendada por la EMA, con un inicio recomendado de 8 mg/kg de peso. La dosis de mantenimiento recomendada es de 6 mg/kg de peso cada tres semanas, comenzando tres semanas después de la dosis de inicio, y que el tratamiento se entregará hasta completar el año de tratamiento. El precio promedio de venta en IMS entre julio y diciembre de 2017 es de \$1.832.679 (IVA incluido) por ampolla de Herceptin 440mg ampolla. De esta forma, el costo anual es de \$34.820.910 de pesos por paciente.

### **Impacto presupuestario**

Se realizó el supuesto de que la incidencia, sería el valor de mejor predicción en el número de pacientes que pudiera atenderse de forma anual, debido a la alta mortalidad del cáncer gástrico en Chile (20). Se estima que la incidencia de cáncer gástrico en Chile es de 27 x 100.000 habitantes, considerando la población del país según la estimación del último censo (17.373.831), daría un resultado aproximado de 4.836 pacientes(2). De estos pacientes, se estima que un 60% contaría con cáncer avanzado (21) y de estos, un 80% sería metastásico (22), de esto pacientes se estimó que un 17% serían HER 2 positivo y de estos un 63% tendrían un puntaje de 3 en la prueba inmunohistoquímica (12), finalmente, con la ayuda de expertos se estimó que un 53% de estos pacientes podrían recibir este medicamento y no contarían con un tratamiento anterior. Considerando estas aproximaciones, si el tratamiento fuera financiado, se estima una demanda de 130 pacientes en el primer año de cobertura.

Para este impacto presupuestario se utilizó la posología de la presentación de 440mg intravenoso. Se asumió una sobrevida promedio de un año, debido a la baja expectativa de vida de estos pacientes, mostrado por la mediana en estudios pivotaes y en la información entregada a la EMA (12,13,23).

Para el Impacto presupuestario con Trastuzumab 440mg, se utilizó la dosis de inicio recomendada de 8 mg/kg de peso y la dosis de mantenimiento recomendada de 6 mg/kg de peso cada tres semanas, comenzando tres semanas después de la dosis de inicio. (8)

**Tabla 6.** Ofertas recibidas por parte de laboratorios en pesos por ampolla.

Tratamiento	Precio ofertado
Trastuzumab 440mg Ampolla	\$800.000

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.

Para la estimación del examen de FISH se estimó un costo de \$87.000, expresado en los valores MAI año 2018, entregando un impacto presupuestario de \$21.281.569 para el año 2019.

La estimación para el impacto presupuestario arrojó los siguientes resultados:

**Tabla 7.** Proyección Presupuestaria para la formulación de 440MG en \$MM de pesos.

	Año 1	Año 2	Año 3	Año 4	Año 5
IP	\$4.469	\$4.652	\$4.842	\$5.040	\$5.246

## 12. IMPLEMENTACIÓN Y EFECTOS EN LAS REDES ASISTENCIALES

**Nombre Patología:** Cáncer Gástrico Metastásico

**Garantía:** Trastuzumab

**Vía de administración:** Endovenoso

**Especialidades requeridas:** Gastroenterólogo endoscopista, Cirujano Digestivo, Oncólogo, Radiólogo.

**Equipo Profesional de Apoyo:** Enfermera para evaluación de paciente y administración de terapia, Tecnólogo Médico para el apoyo de imagenología, Químico Farmacéutico para farmacovigilancia y preparación del fármaco.

**Exámenes Asociados:** Endosonografía endoscópica (ESE), Biopsia para diagnóstico, FISH, IHQ3+.

**Otros Requerimientos:** Farmacia oncológica, Unidades de Quimioterapia, unidades de preparados oncológicos.

**Red de atención Potencial:**

### 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)
VALPARAÍSO	Hospital Carlos Van Buren (Valparaíso)
METROPOLITANO NORTE	Instituto Nacional del Cáncer Dr. Caupolicán Pardo Correa
METROPOLITANO ORIENTE	Hospital Del Salvador
METROPOLITANO OCCIDENTE	Hospital San Juan de Dios
METROPOLITANO OCCIDENTE	Hospital Dr. Félix Bulnes
METROPOLITANO CENTRAL	Hospital Clínico San Borja-Arriarán
METROPOLITANO SUR	Hospital Barros Luco Trudeau
METROPOLITANO SUR ORIENTE	Complejo Hospitalario Dr. Sótero del Río
O'HIGGINS	Hospital Regional de Rancagua
MAULE	Hospital Dr. César Garavagno Burotto (Talca)
CONCEPCIÓN	Hospital Clínico Regional Dr. Guillermo Grant Benavente
BIO-BÍO	Complejo Asistencial Dr. Víctor Díaz Ruiz (Los Ángeles)
TALCAHUANO	Hospital Las Higueras (Talcahuano)
ARAUCANÍA SUR	Hospital Dr. Hernán Henríquez Aravena

<b>VALDIVIA</b>	Hospital Clínico Regional (Valdivia)
<b>OSORNO</b>	Hospital Base San José de Osorno
<b>RELONCAVÍ</b>	Hospital de Puerto Montt
<b>AYSÉN</b>	Hospital Regional de Coyhaique
<b>MAGALLANES</b>	Hospital Clínico de Magallanes Dr. Lautaro Navarro Avaria

**POTENCIAL RED PRIVADA y FFAA:**

<b>SEREMI</b>	<b>Nombre Establecimiento</b>
<b>SEREMI Región Antofagasta</b>	Clínica BUPA Antofagasta
<b>SEREMI Coquimbo</b>	ONCOVIDA La Serena
<b>SEREMI Valparaíso</b>	Clínica Reñaca
<b>SEREMI Valparaíso</b>	Hospital Clínico Viña del Mar
<b>SEREMI Valparaíso</b>	Clínica Ciudad del Mar
<b>SEREMI RM</b>	Clínica Santa María
<b>SEREMI RM</b>	Clínica Dávila
<b>SEREMI RM</b>	Hospital Clínico Universidad Católica
<b>SEREMI RM</b>	Clínica Las Condes
<b>SEREMI RM</b>	Fundación Arturo López Pérez
<b>SEREMI RM</b>	ONCOVIDA Santiago
<b>SEREMI RM</b>	Hospital Clínico Universidad de Chile
<b>SEREMI RM</b>	Clínica Tabancura
<b>SEREMI RM</b>	Clínica Alemana
<b>SEREMI O'Higgins</b>	FUSAT
<b>SEREMI Bio-Bío</b>	Clínica Universitaria Concepción
<b>SEREMI Bio-Bío</b>	Sanatorio Alemán
<b>SEREMI Los Lagos</b>	Clínica Puerto Montt
<b>FFAA</b>	Hospital Militar
<b>FFAA</b>	Hospital DIPRECA
<b>FFAA</b>	Hospital Naval Almirante Nef
<b>FFAA</b>	Hospital FACH

**Brechas:**

- Oferta de oncología médica.
- Cobertura de examen diagnóstico FISH e IHC3+.
- 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
VALPARAÍSO	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
O'HIGGINS	Hospital Regional de Rancagua	10838
MAULE	Hospital Dr. César Garavagno Burotto (Talca)	20043
CONCEPCIÓN	Hospital Clínico Regional Dr. Guillermo Grant Benavente	28236
ARAUCANÍA SUR	Hospital Dr. Hernán Henríquez Aravena	6217
VALDIVIA	Hospital Clínico Regional (Valdivia)	7744
OSORNO	Hospital Base San José de Osorno	5.582
RELONCAVÍ	Hospital de Puerto Montt	2393
MAGALLANES	Hospital Clínico de Magallanes Dr. Lautaro Navarro Avaria	2493
<b>TOTAL HORAS ONCOLOGÍA</b>		<b>261368</b>

**Estrategia para abordar esta brecha:**

- Aumentar oferta de Imagenología compleja, direccionando profesionales a los centros dedicados a este problema de salud.
- Fortalecer convenios donde sea necesario.

**Recomendación media baja.** A pesar de la brecha de preparación y administración oncológica. La proyección de pacientes no es alta y podrían generarse las coordinaciones para implementar este medicamento en la red, sin embargo, además debe considerarse la falta de oferta de horas de oncología y la brecha de financiamiento de examen diagnóstico para permitir indicación de esta terapia, lo que puede retrasar el proceso clínico de este grupo de pacientes.

**Nota:** FISH no se encuentra garantizado en Ges para este tipo de Cáncer y es esencial para el diagnóstico de este subgrupo.

### 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 de las intervenciones contenidas en este informe, en 1 de los ensayos controlados aleatorizados cuya intervención fue Trastuzumab existió financiamiento o apoyo económico por parte de F Hoffman-La Roche, Chugai Pharmaceutical, Merck-Serono, Sanofi – Aventis, Bristol-Myers, Yakult Pharmaceutical, Taiho Pharmaceutical y Daiichi-Sankyo (10,11), en los otros dos (12,13) no se reporta información respecto de la existencia o ausencia de conflictos de interés.

Respecto a la presencia de conflictos de interés en los estudios considerados en la evaluación económica de las intervenciones contenidas en este informe, de las evaluaciones relacionadas con Trastuzumab, 1 estudio fue financiado por el NHS (23), otro por F Hoffman – La Roche (24), mientras que un tercer estudio (25) no reportó si recibió o no financiamiento.

#### Repercusiones sociales

Es necesario indicar que el cáncer gástrico afecta a mayor cantidad de personas a medida que aumenta la edad, pudiendo también afectar a personas más bien jóvenes; el requerimiento de cirugía y quimioterapia complementaria afecta la calidad de vida de los pacientes, así como su capacidad laboral y empleabilidad. El uso de Trastuzumab adicional a la quimioterapia convencional disminuye la mortalidad, lo que afecta positivamente en el pronóstico de estos pacientes, pudiendo potencialmente retomar actividades de la vida diaria y mejorar su calidad de vida.

#### Repercusiones Jurídicas

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 trastuzumab.
Artículo 12 del reglamento.	<b>Sujeción a la normativa aplicable.</b> Se evalúan todos los criterios establecidos en el artículo 12.	Se analizan todos los criterios establecidos en el artículo 12, por lo que el informe se ajusta a derecho.
Artículo 17 del reglamento.	<b>Viabilidad de la Oferta.</b> La oferta económica analizada fue presentada en cumplimiento a los requisitos formales establecidos en el artículo 17 del reglamento.	Las ofertas son presentadas en pesos y tienen una vigencia mayor a la requerida, por lo que son consideradas 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.

#### **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, 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. MINSAL. Guía Clínica GES Cáncer Gástrico. 2014.
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11. GLOBOCAN 2012 v1.0. 2013.
3. Annie On On Chan, MD, Benjamin Wong, DSc, MD P. Risk factors for gastric cancer. UptoDate; 2016.
4. (NICE) NI for H and CE. T r astuzumab for the adjuvant treatment of early-stage HER2-positiv e breast cancer. 2006;(August).
5. Mansfield PF. Clinical features, diagnosis, and staging of gastric cancer. UptoDate;
6. Pelayo Correa M. Pathology and molecular pathogenesis of gastric cancer. UptoDate; 2014.
7. Luo H-Q, Han L, Jiang Y. Meta-analysis of six randomized control trials of chemotherapy plus anti-HER monoclonal antibody for advanced gastric and gastroesophageal cancer. Asian Pac J Cancer Prev. 2014;15(13):5343–8.
8. European Medicines Agency. No Title. 2016.
9. ISP RS. No Title.
10. Xiong B, Ma L, Huang W, Luo H, Zeng Y, Tian Y. The efficiency and safety of trastuzumab for advanced gastric and gastroesophageal cancer: a meta-analysis of five randomized controlled trials. Growth Factors. 2016 Dec;34(5–6):187–95.
11. Song H, Zhu J, Lu D. Molecular-targeted first-line therapy for advanced gastric cancer. In: Song H, editor. Cochrane Database of Systematic Reviews. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2016. p. CD011461.
12. Bang Y-J, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. Lancet (London, England). 2010 Aug;376(9742):687–97.
13. Shen L, Xu J, Feng F, Jiao S, Wang L, Li J, et al. [Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of HER2-positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer: a Phase III, multi-center, randomized controlled trial, Chinese subreport]. Zhonghua Zhong Liu Za Zhi. 2013 Apr;35(4):295–300.
14. Sun J, Pan S, Chen Q, Gao X, Li W. [Efficacy of trastuzumab (Herceptin) combined with FOLFIRI regimen in the treatment of HER2-positive advanced gastric cancer]. Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao. 2011 Aug;31(8):1458–60.
15. ZHU Li-bo, MA Rui ~~et al.~~ ~~Effect of Trastuzumab and Two-year's Prognosis of Herceptin Combined with Conventional Chemotherapy in Treatment of Advanced Cardiac Carcinoma Patients with HER-2 Over Expression--~~ 《Progress in Modern Biomedicine》 2013 年01期. Progress Modern Biomed. 2013. p. 67–70.
16. Roa I, Slater J, Carvajal D et al. Expresión y amplificación del gen HER2 en el cáncer gástrico avanzado. Vol. 141, Revista Médica de Chile. Sociedad Médica de Santiago; 2013.
17. Norman G, Rice S, Spackman E, Stirk L, Danso-Appiah A, Suh D, et al. Trastuzumab for the treatment of HER2-positive metastatic adenocarcinoma of the stomach or gastro-oesophageal junction. Heal Technol Assess. 2011;15(Suppl 1):33–42.
18. Shiroywa T, Fukuda T, Shimozuma K. Cost-effectiveness analysis of trastuzumab to treat HER2-positive advanced gastric cancer based on the randomised ToGA trial. Br J Cancer. 2011;105(9):1273.
19. Wu B, Ye M, Chen H, Shen JF. Costs of trastuzumab in combination with chemotherapy for

- HER2-positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer: an economic evaluation in the Chinese context. *Clin Ther.* 2012;34(2):468–79.
20. Csendes A, Figueroa M. Situación del cáncer gástrico en el mundo y en Chile. *Rev Chil Cir [Internet]*. 2017;69(6):502–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rchic.2016.10.014>
  21. Cunningham D, Rao S, Starling N, Iveson T, Nicolson M, Coxon F, et al. Randomised multicentre phase III study comparing capecitabine with fluorouracil and oxaliplatin with cisplatin in patients with advanced oesophagogastric (OG) cancer: The REAL 2 trial. *J Clin Oncol [Internet]*. 2006;24(18\_suppl):LBA4017-LBA4017. Available from: [http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2006.24.18\\_suppl.lba4017](http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2006.24.18_suppl.lba4017)
  22. Stomach cancer incidence statistics | Cancer Research UK [Internet]. [cited 2018 Sep 3]. Available from: <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/stomach-cancer/incidence>
  23. ANEXO I FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO [Internet]. [cited 2018 Aug 21]. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000741/WC500047710.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000741/WC500047710.pdf)