



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:** Tumor de Estroma Gastrointestinal

**Tecnología Sanitaria Evaluada:** Imatinib, Sunitinib, Regorafenib

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. 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



## ÍNDICE

1. SOLICITUD.....	5
2. CONDICIÓN DE SALUD ANALIZADA .....	5
3. TECNOLOGÍAS SANITARIAS ANALIZADAS .....	5
4. RESUMEN EJECUTIVO .....	6
Eficacia de los tratamientos .....	6
Evaluación Económica.....	6
Implementación y efectos en las redes asistenciales .....	7
5. DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD .....	8
Diagnóstico e identificación de subgrupos .....	9
6. ALTERNATIVAS DISPONIBLES.....	11
7. DESCRIPCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS .....	12
8. ANÁLISIS CRITERIOS DE INGRESO .....	14
Pertinencia de la indicación .....	14
Seguridad .....	14
Umbral .....	14
Disponibilidad del Fondo .....	14
9. EFICACIA DE LOS TRATAMIENTOS .....	16
Resultados de la búsqueda de evidencia .....	16
Resumen de resultados.....	20
10. ANÁLISIS ECONÓMICO .....	28
Resultados y descripción de la evidencia encontrada .....	28
Recomendaciones de agencias de evaluación de tecnología sanitaria.....	36
Acuerdos de riesgo compartido .....	36
Precio Máximo Industrial .....	36
Impacto Presupuestario .....	38
11. IMPLEMENTACIÓN Y EFECTOS EN LAS REDES ASISTENCIALES .....	39
Nombre Patología .....	39
Garantía .....	39
Población Bajo Control.....	39
Especialidades requeridas.....	39
Equipo Profesional de Apoyo .....	39

Exámenes Asociados .....	39
Otros Requerimientos.....	39
Red de atención Potencial .....	40
12. REPERCUSIONES ÉTICAS, JURÍDICAS Y SOCIALES.....	42
Repercusiones Sociales .....	42
13. ALCANCE Y PLAZO DE LA EVALUACIÓN .....	45
14. CONCLUSIÓN .....	46
REFERENCIAS .....	47
ANEXO SEGURIDAD .....	51
Imatinib .....	51
Sunitinib .....	58
Regorafenib.....	64



## TUMORES DEL ESTROMA GASTROINTESTINAL

### **1. SOLICITUD**

Imatinib, Sunitinib, Regorafenib para Tumores de Estroma Gastrointestinal

### **2. CONDICIÓN DE SALUD ANALIZADA**

Tumor de Estroma Gastrointestinal.

### **3. TECNOLOGÍAS SANITARIAS ANALIZADAS**

Imatinib, Sunitinib, Regorafenib

#### 4. 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.
- Imatinib aumenta los efectos adversos grado 3 o 4.
- Sunitinib probablemente disminuye la mortalidad en GIST avanzado que progresa tras tratamiento de primera línea con imatinib.
- Sunitinib podría no asociarse a efectos adversos severos, pero la certeza de la evidencia es baja.
- Regorafenib no disminuye la mortalidad. La certeza de la evidencia es moderada.
- Regorafenib aumenta los efectos adversos grado 3 o 4.

##### **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.

Un solo estudio evaluó la costo-efectividad de Regorafenib en tercera línea luego del fracaso a Imatinib y Sunitinib, concluyendo que se recomienda el tratamiento, siempre y cuando la costo-efectividad mejore, principalmente por el costo del medicamento.

El impacto presupuestario esperado para el primer año es de \$ 4.496 millones para Imatinib, \$ 2.256 millones para Sunitinib y \$ 4.101 millones para Regorafenib.

### 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.

**Tabla resumen de los tratamientos solicitados**

Problema de Salud	Tratamiento solicitado	¿Fue evaluado?	Favorable / No favorable	Etapa en que se excluye	Observaciones
GIST	Imatinib	Si	Favorable	No se excluye	
GIST	Regorafenib	Si	Favorable	No se excluye	
GIST	Sunitinib	Si	Favorable	No se excluye	

## 5. 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 reseabilidad, 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 mm<sup>2</sup> (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).



## **6. 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.

## 7. 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).

**Sunitinib:** 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).

### **Imatinib**

#### Registro e Indicación

Imatinib cuenta con varios registros en el Instituto de Salud Pública (ISP) con indicación para la condición evaluada.<sup>1</sup>

#### Presentaciones

Comprimidos o cápsulas de 100 y 400mg (F-20076/13, F-13497/14, F-23288/17, F-16545/12, F-23494/17, F-23589/17, F-20779/14, F-22373/15, F-22483/16, F-22484/16, F-20961/14, F-22372/15, F-22416/16, F-22415/16, F-20533/13, F-20734/13, F-20735/13, F-17092/13, F-22405/16, F-22505/16, F-16197/17, F-15844/16)

#### Laboratorio

Novartis, Eurofarma Chile, Pharmatech Chile, Laboratorio Chile, Galenicum Health Chile, Synthron Chile, Pharma Investi De Chile, Laboratorios Recalcine.

#### Posología

400 mg diarios

---

<sup>1</sup> 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+.”

### **Sunitinib**

#### Registro e Indicación

Sunitinib cuenta con registro en ISP e indicación para la condición evaluada.<sup>2</sup>

#### Presentaciones

Cápsula 12,5 mg (F-15601/16)

Cápsula 25 mg (F-15602/16)

Cápsula 50 mg (F-15603/16)

#### Laboratorio

PFIZER

#### Posología

50 mg una vez al día, durante 4 semanas consecutivas, seguido de un período de descanso de 2 semanas (es decir, un ciclo de tratamiento completo de 6 semanas).

### **Regorafenib**

#### Registro e Indicación

Regorafenib cuenta con registro en ISP e indicación para la condición evaluada.<sup>3</sup>

#### 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.

---

<sup>2</sup> El ISP indica: “Tratamiento de los tumores del estroma gastrointestinal (teg) después del fracaso del tratamiento con mesilato de imatinib debido a resistencia o intolerancia al mesilato de imatinib.”

<sup>3</sup> El ISP indica: “Tratamiento de pacientes con tumores del estroma gastrointestinal (Gastrointestinal Stromal Tumors-GIST) irreseccable o metastásico que fueron tratados previamente con Imatinib mesilato o Sunitinib malato. Está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con tumores del estroma gastrointestinal (gastrointestinal stromal tumors, GIST) irreseccables o metastásicos que progresaron durante el tratamiento previo con imatinib y sunitinib o son intolerantes al mismo. “

## 8. ANÁLISIS CRITERIOS DE INGRESO

### Pertinencia de la indicación

**Todos los medicamentos cumplen el criterio**, dado que todos están registrados e indicados para la patología para la cual se solicitan.

### Seguridad

No se encontraron alertas sanitarias que hayan sido reportadas después de la comercialización de la tecnología en agencias regulatorias internacionales, y que hayan implicado el retiro del tratamiento del mercado.

A pesar de lo anterior, en cuanto a Imatinib y Regorafenib, con fecha 13 de febrero de 2017, el ISP notificó que se han producido casos de reactivación del virus de hepatitis B, en portadores crónicos que estaban siendo tratados con inhibidores de la tirosina quinasa Bcr-Abl. (17) En cuanto a Sunitib, notificó de la existencia de riesgo dermatológicos graves como síndrome de stevens-johnson y necrosis epidérmica tóxica.

El perfil de seguridad para cada tratamiento evaluado se adjunta en el Anexo de Seguridad, el cual es extraído de la información reportada en la ficha técnica de la EMA, que se actualiza a con los reportes de reacciones adversas observadas luego de la comercialización del medicamento.

Con fecha 22 de noviembre de 2017, a través de ordinario N° 2062, el Instituto de Salud Pública emitió informe técnico N° 41, Sobre seguridad de los tratamientos posibles de incorporar en el Sistema de Protección Financiera establecido por la Ley Ricarte Soto. Analizado dicho informe, se mantienen las conclusiones señaladas precedentemente.

### Umbral

**Todos los tratamientos evaluados cumplen con este criterio.** El costo anual por paciente para Sunitinib sería de unos 13,9 millones de pesos (dado un precio de \$ 2.784.930<sup>4</sup> y 5 ciclos de tratamiento); para Imatinib sería de unos 15,3 millones de pesos (dado un precio de \$ 1.280.778<sup>5</sup> y que se trata durante todo el año); para Regorafenib de unos 16,3 millones de pesos (dado un precio de \$ 2.719.300<sup>6</sup> y 6 ciclos de tratamiento).

### Disponibilidad del Fondo

**Los tratamientos evaluados cumplen con este criterio**, ya que no sobrepasan el Fondo disponible. El impacto presupuestario de los tratamientos incluidos en esta evaluación es analizado en más detalle en la sección Análisis Económico de este informe.

---

<sup>4</sup> Fuente IMS, presentación 50mg x28

<sup>5</sup> Fuente IMS, presentación 400mg x 30

<sup>6</sup> Fuente IMS, presentación 40mg x 84

Para efectos del cálculo de este criterio de ingreso, la disponibilidad del fondo se estimó al alza con un fondo disponible calculado de \$13.000 MM de pesos, con el fin de evitar declarar como no evaluables intervenciones en las que posteriormente pudiera constatarse un impacto presupuestario inferior a lo disponible. Lo anterior, en espera de la holgura presupuestaria informada por la Dirección de Presupuestos del Ministerio de Hacienda.

## 9. EFICACIA DE LOS TRATAMIENTOS

Se evaluó la eficacia de Imatinib, Sunitinib, y Regorafenib en pacientes con GIST.

### Resultados de la búsqueda de evidencia

#### Imatinib

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 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 1. Características de la evidencia de Imatinib**

Cuál es la evidencia <b>Véase matriz de evidencia en Epistemonikos más abajo.</b>	Encontramos 2 revisiones sistemáticas (18),(19) que incluyen un estudio primario (20), 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 irresecable 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 2. Características de la evidencia, Sunitinib**

Cuál es la evidencia <b>Véase matriz de evidencia en Epistemonikos más abajo.</b>	Encontramos tres revisiones sistemáticas (21),(22),(23),(24) que incluyen un ensayo aleatorizado (25).
Qué tipo de pacientes incluyeron los estudios*	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.
Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios*	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).
Qué tipo de desenlaces midieron	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.
Fuente de financiamiento	Pfizer.

### 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 irresecable 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 (irresecable o metastásico) que progresaron tras el tratamiento de primera línea con imatinib y el de segunda línea con sunitinib,

**Tabla 3. Características de la evidencia, Regorafenib**

<p>Cuál es la evidencia <b>Véase matriz de evidencia en Epistemonikos más abajo.</b></p>	<p>Encontramos tres revisiones sistemáticas (26),(27),(24) que incluyen 1 estudio primario (28), 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 irresecable 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>
<p>Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios*</p>	<p>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.</p>

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.

**Ilustración 4. Tabla de 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%)		
<b>Mortalidad</b> Mediana seguimiento 19 meses	RR 0,62 (0,20 a 1,87) (1 ensayo/ 713 pacientes)	23 por 1000	14 por 1000	9 menos (18 menos a 10 más)	⊕⊕⊕ <sup>1</sup> Moderada	Imatinib no disminuye mortalidad en tumores del estroma gastrointestinal operados.
<b>Eventos adversos</b> (Grado 3 y 4)	RR 1,64 (1,24 a 2,16) (1 ensayo/ 682 pacientes)	183 por 1000	299 por 1000	116 más (44 a 212 más)	⊕⊕⊕⊕ Alta	Imatinib aumenta los efectos adversos grado 3 y 4.
<p>IC = Intervalo de confianza del 95%.                      RR= Riesgo relativo.                      GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group</p> <p>*Los riesgos <b>SIN imatinib</b> están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo <b>CON imatinib</b> (y su margen de error) está calculado a partir del efecto relativo (y su margen de error).</p> <p><sup>1</sup> 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.</p>						

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, resecaado. 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 (29). Estos resultados no se aplican a pacientes en otros escenarios de tratamiento de GIST (ej. neoadyuvancia por tumor inicialmente irresecable, o GIST metastásico operado R0) ni a tumores digestivos distintos de GIST.

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 sustituto 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).

### Sunitinib

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

**Ilustración 5. Tabla de 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%)		
<b>Mortalidad</b> (a 6 meses)	RR 0,93 (0,80 a 1,09) (1 ensayo/ 312 pacientes)	705 por 1000	655 por 1000	50 menos (141 menos a 63 más)	⊕⊕⊕○ <sup>1</sup> Moderada	Sunitinib probablemente disminuye la mortalidad en GIST avanzado que progresa tras tratamiento de primera línea con imatinib.
<b>Eventos adversos</b> (Grado 3 y 4)	RR 1,10 (0,88 a 1,38) (1 ensayo/312 pacientes)	505 por 1000	555 por 1000	50 más (61 menos a 192 más)	⊕⊕○○ <sup>1</sup> 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).

<sup>1</sup> 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.

A quién se aplica y a quién no se aplica esta evidencia: Estos resultados se aplican a pacientes con GIST avanzado (irresecable 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 (28).

**Ilustración 6. Tabla de Resumen de Resultados**

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

<sup>1</sup> 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.

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).

## 10. ANÁLISIS ECONÓMICO

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) o sunitinib (regorafenib).

### 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). De manera adicional, se menciona un informe del NICE sobre regorafenib que se encuentra en desarrollo para ser publicado en noviembre de 2017 (41).

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), al igual que Regorafenib (160 mg/día). Las tablas 4-8 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 abstract

de conferencia, no fue posible obtener los valores de ICER para la comparación 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).

Por último, un estudio evaluó la costo-efectividad de Regorafenib + BSC, en comparación a Placebo + BSC en Canadá en 3ª línea de tratamiento (pacientes con GIST metastásico o no resecable que hayan sido tratados con Imatinib y Sunitinib). El estudio concluye que se recomienda la cobertura de esta tecnología, siempre y cuando la costo-efectividad mejore, principalmente por el costo del medicamento (40).

**Tabla 4. Evaluaciones económicas sobre Imatinib como terapia de 1ª línea 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/L YG \$23.603/PFS	Determinístico . 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 (Modified -B Novartis Model)	Utilizando el modelo de Novartis ajustado, mostró ser sensible a cambios en las estimaciones de la curva de sobrevida.	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 5. Evaluaciones económicas sobre Imatinib como terapia de 2ª línea 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
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	LYS	French public healthcare system	Lifetime	No se reportan costos anualizados  Imatinib 800 mg día (€14.089/3 meses de ciclo)  Costo por paciente BSC: €65.744  Costo por paciente imatinib 800 mg/día: €92.962	Estrategia dominada	Univariado	Sin financiamiento externo	€50.000	La estrategia de sunitinib en 2ª línea e imatinib en 1ª línea sería la más costo efectiva
NICE 2010 (38)	UK Libras (£) 2009	Adultos con GIST metastásico y/o no reseccable con KIT (CD117) positivo que resistentes a Imatinib en 1ª línea (400 mg/día)	C1: Sunitinib + 3ª línea (BSC + Imatinib 400 mg/día)  C2: Imatinib 600 mg/día + 3ª línea Imatinib 800 mg/día + 4ª línea Sunitinib + 5ª línea BSC + Imatinib 400 mg/día  C3: 600 mg/día Imatinib + 3ª línea Sunitinib + 4ª línea BSC + Imatinib 400 mg/día  C4: Imatinib 800 mg/día + 2ª línea Sunitinib + 3ª línea BSC + Imatinib 400 mg/día  C5: Imatinib 800 mg/día + 2ª línea BSC+Imatinib 400 mg/día	QALYs	Pagador de Salud	10 años	Imatinib 600 mg/día + 3ª línea (BSC + sunitinib 50 mg/día)  Costo anual por paciente de: Imatinib 600 mg/día £ 29.300 Imatinib 800 mg/día £39.100	Para C1: £27.304 / QALY  Para C2: £45.850 / QALY  Para C3: £71.723 / QALY  C4 y C5 son dominadas	Se realizan análisis de sensibilidad, aunque no se reporta si son uni o multivariados	NICE	£20.000 a £30.000	Considerando la evidencia clínica y de costo-efectividad disponible, no se justifica una recomendación positiva para usar imatinib en 600 u 800 mg/día como un uso apropiado de los recursos del NHS.

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 6. Evaluaciones económicas sobre Imatinib como terapia de 2ª línea en adultos con GIST mestastásico y/o no resecable 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 supervivencia.	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 resecable, 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/año s 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 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: \$89.480  Costo por paciente BSC: \$65.744  Costo por paciente imatinib 800 mg/día: \$92.962	€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
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 <b>(37)</b>	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 <b>(39)</b>	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 7. Evaluaciones económicas sobre Sunitinib como terapia de 3ª línea 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.*

**Tabla 8. Evaluaciones económicas sobre Regorafenib como terapia de 3ª línea en adultos con GIST metastásico y/o no resecable resistentes a Imatinib 400 mg/día y Sunitinib 50 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
PCODR 2014 (40)	Canadá Dólar canadiense	Adultos con GIST metastásico o no resecable que han tenido intolerancia o que su enfermedad ha progresado después del tratamiento con Imatinib y Sunitinib	Placebo + BSC	QALYs		10 años	Costo Regorafenib por ciclo de 28 días: \$6.237	Entre \$143.317 y \$205.299 / QALY	Probabilístico. El modelo fue sensible al horizonte de tiempo.	PCODR	NR	El comité de expertos de PCODR recomienda la cobertura de Regorafenib, condicionalmente a que la costo-efectividad mejore a un nivel aceptable. Se toma esta decisión basada en el beneficio clínico demostrado, no obstante se reconoce que regorafenib no sería considerado como costo-efectivo comparado contra placebo + BSC.

*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**

Imatinib 400 mg/día en 1ª línea de tratamiento para pacientes con GIST KIT-positivo metastásico y/o no resecable es recomendado por Inglaterra.

Imatinib en una dosis mayor (600 u 80 mg/día) como 2ª línea de tratamiento (con progresión de enfermedad después de terapia con Imatinib) para pacientes con GIST metastásico y/o no resecable no es recomendado por Inglaterra.

Sunitinib 50 mg/día como 2ª línea de tratamiento (con progresión de enfermedad después de terapia con Imatinib) para pacientes con GIST metastásico y/o no resecable es recomendado por Inglaterra y Australia.

Regorafenib como 3ª línea de tratamiento (con progresión de enfermedad después de terapia con Imatinib y Sunitinib) para pacientes con GIST metastásico y/o no resecable es recomendado por Canadá y no recomendado por Australia.

No se encontraron evaluaciones de Imatinib, Sunitinib y Regorafenib para esta población en Argentina, Colombia ni Brasil.

### **Acuerdos de riesgo compartido**

Se buscaron acuerdos de riesgo compartido en las agencias de los países referenciados en la sección anterior, de recomendaciones de agencias internacionales. Se encontró lo siguiente:

Pese a que la recomendación es favorable en Canadá, la evaluación realizada de Regorafenib recomienda que se busquen acuerdos de precios que permitiera reducir mejorar la costo-efectividad de esta tecnología a un nivel aceptable.

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.

### **Precio Máximo Industrial**

El precio de referencia internacional de Imatinib es de \$40.015 (400mg). Este se obtuvo de Colombia y de Brasil.

En el ámbito nacional, se utilizó la licitación de mercado público de número 1559-285-LE17, a la cual se presentaron 6 proveedores:

Proveedor	Nombre de la Oferta	Especificaciones del Proveedor	Cantidad Ofertada	Precio Unitario	Moneda	Monto
Eurofarma Chile S. A.	EUROFARMA CHILE S.A. - MEDICAMENTOS	IMATINIB COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 MG X 30 COMP. "EQUIVALENTE TERAPÉUTICO" REG. ISP N° F-20961-14. Adjunto Res. ISP, GMP, Ficha Técnica, Política de Canje, doctos. técnicos. Despacho 24 horas . SIN RECARGO POR FLETE, PUESTO EN BODEGAS DEL COMPRADOR.	120	7800	\$	936000
PHARMA INVESTITI DE CHILE S.A	PHARMA INVESTITI DE CHILE S.A.	001-060-36072 MATINAC COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg x 30 comp REGISTRO ISP F-17092-13 FABRICANTE LABORATORIOS CLAUSEN S.A. - URUGUAY. PRODUCTO BIOEQUIVALENTE vencimiento 31-03-2018	120	5000	\$	600000
LABORATORIO CHILE S.A.	1559-285-LE17	80311 - IMATINIB MESILATE 400 MG X 30, venc: Aug19, SE ADJUNTA DOCUMENTACION TECNICA, CERTIFICADO DE FARMACOVIGILANCIA, POLITICA DE CANJE Y NORMA GMP.	120	7500	\$	900000
NOVARTIS CHILE S.A	PRODUCTOS NOVARTIS	727756 GLIVEC FCT 400 MG X 30 COMP. REC N° REGISTRO ISP: F-13497-14 FABRICADO Y PROCEDENTE : NOVARTIS PHARMA STEIN A. G., STEIN, SUIZ A. VENCE: 30-09-2018 PLAZO ENTREGA: 24 HORAS EN DIAS HABILES. VALOR FLETE INCLUIDO, SIN MINIMO FACTURACION Y DESPACHO.	120	38777,57	\$	4653308,4
LABORATORIOS RECALCINE S.A	OFERTA ECONOMICA LABORATORIOS RECALCINE S.A.	881131 ZEITE COMP. REC. 400 MG X 30 BIOEQUIVALENTE BR, Vencimiento: 20-04-2021 Precio indicado por comprimidos, presentación caja x 30	120	7500	\$	900000
SYNTHON CHILE LTDA.	OFERTA 1559-285-LE17	KADIR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg - Imatinib - BIOEQUIVALENTE - F-20735/13 - Fabricante API - Zhejiang Jouszhou Pharmaceutical Co. Ltd - País Fabricante API - China - Fabricante PT-Natco Pharma Ltd.-India-CAJA X 30 COMPRIMIDOS, venc: 31-03-2019	120	7666	\$	919920

Considerando los precios ofertados en esta licitación, el promedio de las ofertas es de \$12.374 por 400 mg.

Por su parte, se recibieron sólo 3 ofertas por este principio activo: Glivec® de Novartis, que ofrece un precio de \$38.877, Kadir® de Synthon que ofrece un precio de \$7.900, y Imavitae® de Galenicum, ofertando un precio de \$19.990. Se aprecia de las ofertas, un precio levemente por sobre los precios ofertados en mercado público.

El PMI se calculó promediando el valor de más bajo presentado por cada oferente, sea en la licitación individualizada o en la propuesta efectuada al Ministerio de Salud, lo que determina que éste sea de \$13.462

El precio de referencia internacional de Sunitinib es de \$84.705 (cápsula de 50 mg). Este se obtuvo de Colombia y de Brasil. En el ámbito nacional el precio mínimo encontrado en Mercado Público (licitación número 636-8262-SE17) es de \$ 40.557 por cápsula de 50 mg. Considerando el valor de la oferta realizada por el laboratorio proveedor (\$40.557 por cápsula de 50 mg), el PMI se calculó como el mínimo valor entre el precio de compra pública, la oferta y el precio de referencia internacional (\$40.557 por 50mg).

El precio de referencia internacional de Regorafenib es de \$26.053 (40 mg). Este se obtuvo de Brasil. En el ámbito nacional el precio mínimo encontrado en Mercado Público fue de \$ 35.715 por 40 mg obtenido en la licitación número 5136-523-LE16. La oferta recibida por el laboratorio (\$29.251 por comprimido de 40 mg). De esta forma, el PMI se calculó como el promedio entre el precio de referencia internacional y la oferta recibida por el proveedor (\$ 27.652 por comprimido de 40mg).

### Impacto Presupuestario

Utilizando literatura y otros impactos presupuestarios realizados por otros organismos se obtuvo el número de pacientes con GIST que sería elegible para el tratamiento con imatinib, sunitinib y regorafenib. Dado que el GIST es una patología que prácticamente no se observa en niños, se contempló solo población adulta según la siguiente tabla:

**Tabla 9. Población estimada**

Año	Número de pacientes con GIST elegibles para		
	Imatinib	Sunitinib	Regorafenib
2018	472	331	231
2019	430	301	211
2020	396	277	194
2021	369	258	181
2022	347	243	170

Se utilizaron las posologías recomendadas por el ISP para cada tratamiento estimando en el impacto presupuestario que muestra la tabla 10:

**Tabla 10. Impacto presupuestario estimado**

Año	Impacto presupuestario en millones de pesos (IVA + comisión)		
	Imatinib	Sunitinib	Regorafenib
2018	4.496	2.256	4.101
2019	4.217	2.116	3.846
2020	4.000	2.007	3.648
2021	3.836	1.925	3.499
2022	3.718	1.866	3.391

Los precios utilizados para el cálculo del impacto presupuestario, fueron de propuestas de proveedores y son los siguientes:

Sunitinib: \$ 1.135.588 (50mgx28)

Imatinib: Se recibieron 3 ofertas de laboratorios por Imatinib 400 mg x 30 comprimidos (\$1.166.327, \$237.000 y \$599.700). De esta forma, se ocupa el promedio entre ellas obteniéndose un precio de \$21.700 por comprimido de 400 mg.

Regorafenib: \$ 2.457.050 (40mgx84)

## 11. IMPLEMENTACIÓN Y EFECTOS EN LAS REDES ASISTENCIALES

### Nombre Patología

Tumor de Estroma Gastrointestinal (GIST)

### Garantía

Tratamiento Farmacológico administrado por vía oral

### Población Bajo Control

Se adjunta Tabla pacientes GES cáncer gástrico en general

Servicio de Salud	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	Total general
Aconcagua	3	2	4	4	2	6	6	9	8	10	7	5	66
Antofagasta	3	7	5	3	8	10	15	11	22	21	16	24	145
Araucanía Norte	2	1	1	1		2	4	3	5	6	4	6	35
Araucanía Sur	11	25	22	21	17	29	38	41	47	56	66	60	433
Arauco			1			7	7	5	10	1	8	9	48
Arica			3	1		5	2	2	6	3	5	4	31
Atacama	2	3	4	3	5	3	1	6	5	3	9	7	51
Aysen	2	3	1	3	1	1	1	3	1	6	4	8	34
BioBio	6	8	4	13	5	10	19	12	33	28	31	20	189
Chiloe							5	1	1	3	2	11	23
Concepcion	1	3	3		1	3	3	11	51	36	55	32	199
Coquimbo	7	11	9	20	19	30	30	31	29	34	47	33	300
del Libertador B.O'Higgins	12	24	17	8	10	21	34	23	41	37	60	40	327
del Maule	21	33	19	24	34	39	52	53	54	50	63	56	498
Del Reloncaví	7	9	14	11	9	20	22	19	32	38	66	44	291
Iquique	2	2	1	7	3	4	10	5	3	5	3	5	50
Magallanes	5	4	3	5	3	3	8	4	8	14	11	12	80
Metropolitano Central	16	23	23	32	36	73	91	74	61	48	39	37	553
Metropolitano Norte	10	23	22	31	28	35	44	34	36	36	44	29	372
Metropolitano Occidente	5	15	17	29	19	22	23	28	41	35	68	47	349
Metropolitano Oriente	19	24	32	25	17	37	34	44	37	34	55	53	411
Metropolitano Sur	16	27	24	19	34	42	45	43	47	44	89	39	469
Metropolitano Sur Oriente	29	32	43	30	58	63	88	86	95	95	120	79	818
Nuble	4	17	17	24	13	20	28	32	25	36	32	38	286
Osorno		3	5	6	6	12	10	18	19	22	33	21	155
Talcahuano	7	14	5	3	1	16	8	7	9	6	26	36	138
Valdivia	11	24	24	21	29	39	26	32	53	50	48	42	399
Valparaíso San Antonio	10	19	16	13	22	25	34	32	33	39	50	47	340
Vina del Mar Quillota	16	14	21	10	22	22	33	35	29	31	25	43	301
<b>Total general</b>	<b>227</b>	<b>370</b>	<b>360</b>	<b>367</b>	<b>402</b>	<b>599</b>	<b>721</b>	<b>704</b>	<b>841</b>	<b>827</b>	<b>1086</b>	<b>887</b>	<b>7391</b>

### 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.

### Otros Requerimientos

Farmacia oncológica.

## Red de atención Potencial

Red de Atención GES, expresada en Libro de REDES 2017.

CANCER GÁSTRICO						
Servicios de Salud	Sospecha	Endoscopia	Confirmación	Tratamiento Quirúrgico	Quimioterapia	Radioterapia
Arica		H. Juan Noé, Arica	H. Juan Noé, Arica	H. Juan Noé, Arica	H. Juan Noé, Arica / Centro Oncológico Norte, Antofagasta (sólo para Qt y Rd concomitante)	Centro Oncológico Norte Antofagasta
Iquique		H. Ernesto Torres, Iquique	H. Ernesto Torres, Iquique	H. Ernesto Torres, Iquique	H. Ernesto Torres, Iquique / Centro Oncológico Norte, Antofagasta (sólo para Qt y Rd concomitante)	Centro Oncológico Norte Antofagasta
Antofagasta		H. Leonardo Guzmán, Antofagasta / H. Carlos Cisternas, Calama	H. Leonardo Guzmán, Antofagasta	H. Leonardo Guzmán, Antofagasta	H. Leonardo Guzmán, Antofagasta / Centro Oncológico Norte, Antofagasta	Centro Oncológico Norte Antofagasta
Atacama		H San José del Carmen, Copiapó / H. Provincial del Huasco, Vallenar	H San José del Carmen, Copiapó / H. Provincial del Huasco, Vallenar	H San José del Carmen, Copiapó / H. Provincial del Huasco, Vallenar	H. Leonardo Guzmán, Antofagasta / Centro Oncológico Norte, Antofagasta	Centro Oncológico Norte Antofagasta
Coquimbo		H San Juan de Dios, La Serena / H. San Pablo, Coquimbo / H. Antonio Tirado, Ovalle / H. H. Elorza, Illapel	H San Juan de Dios, La Serena / H. San Pablo, Coquimbo / H. Antonio Tirado, Ovalle	H San Juan de Dios, La Serena / H. San Pablo, Coquimbo / H. Antonio Tirado, Ovalle	H San Juan de Dios, La Serena	Centro Regional Valparaíso (H.C. Van Buren)
Valparaíso San Antonio	E	H. Carlos Van Buren, Valparaíso / H. Claudio Vicuña, San Antonio / H. Eduardo Pereira, Valparaíso	H. Carlos Van Buren, Valparaíso / H. Claudio Vicuña, San Antonio / H. Eduardo Pereira, Valparaíso	H. Eduardo Pereira, Valparaíso	H. Carlos Van Buren, Valparaíso	Centro Regional Valparaíso (H.C. Van Buren)
Viña del Mar Quillota	T	H Gustavo Fricke, Viña del Mar / H. Quilpué / H. San Martín, Quillota	H Gustavo Fricke, Viña del Mar / H. Quilpué / H. San Martín, Quillota	H Gustavo Fricke, Viña del Mar / H. Quilpué / H. San Martín, Quillota	H. Carlos Van Buren, Valparaíso	Centro Regional Valparaíso (H.C. Van Buren)
Aconcagua	A	H. San Camilo, San Felipe / H. Sn. Juan de Dios, Los Andes	H. San Camilo, San Felipe / H. Sn. Juan de Dios, Los Andes	H. San Camilo, San Felipe / H. Sn. Juan de Dios, Los Andes	H. Carlos Van Buren, Valparaíso	H. Carlos Van Buren, Valparaíso
Metropolitano Norte	B	Hospital San José, M. Norte	Hospital San José, M. Norte	H. I San José, M. Norte / Inst. Nacional del Cáncer	Inst. Nacional del Cáncer	Inst. Nacional del Cáncer
Metropolitano Occidente	E	H. San Juan de Dios, M. Occidente / H. Félix Bulnes / CRS Salvador Allende	H. San Juan de Dios, M. Occidente / H. Félix Bulnes	H. San Juan de Dios, M. Occidente / H. Félix Bulnes	H. San Juan de Dios, M. Occidente / H. Félix Bulnes	H. San Juan de Dios, M. Occidente* / H. Félix Bulnes *
Metropolitano Central	C	H. San Borja Arriarán / H. El Carmen, Maipú	H. San Borja Arriarán / H. El Carmen, Maipú	H. San Borja Arriarán	H. San Borja Arriarán	H. San Borja Arriarán *
Metropolitano Oriente	M	H. del Salvador, M. Oriente / CRS Cordillera Oriente / H. Luis Tisné	H. del Salvador, M. Oriente / CRS Cordillera Oriente	H. del Salvador, M. Oriente / H. Luis Tisné	H. del Salvador, M. Oriente	H. del Salvador, M. Oriente *
Metropolitano Sur	I	Hospital San Luis de Buin / H. Barros Luco / H. El Pino	Hospital San Luis de Buin / H. Barros Luco / H. El Pino	H. Barros Luco / H. El Pino	H. Barros Luco	Inst. Nacional del Cáncer
Metropolitano Sur Oriente	E	H. Sótero del Río / H. La Florida / H. Padre Hurtado	H. Sótero del Río / H. La Florida / H. Padre Hurtado	H. Sótero del Río / H. La Florida / H. Padre Hurtado	H. Sótero del Río	H. Sótero del Río *
O'Higgins	T	H. Regional Rancagua / H. Sn. Juan de Dios, San Fernando / H. R. Valenzuela, Rengo	H. Regional Rancagua	H. Regional Rancagua / H. San Juan de Dios, San Fernando	H. Regional Rancagua	Inst. Nacional del Cáncer
Maule	O	H. César Garavagno, Talca / H. San Juan de Dios, Curicó / H. Carlos Ibañez, Linares / H. Constitución	H. César Garavagno, Talca / H. San Juan de Dios, Curicó / H. Carlos Ibañez, Linares / H. Constitución	H. César Garavagno, Talca / H. San Juan de Dios, Curicó / H. Carlos Ibañez, Linares	H. César Garavagno, Talca	Inst. Nacional del Cáncer / H. César Garavagno, Talca
Nuble	S	H. Hermida Martín, Chillán / H. San Carlos / H. Bulnes	H. Hermida Martín, Chillán / H. San Carlos	H. Hermida Martín, Chillán / H. San Carlos	H. Guillermo Grant, Concepción / H. Hermida Martín, Chillán	Centro Regional Concepción (H. G. Grant B. )
Concepción	D	H. Guillermo Grant, Concepción / H. Lota	H. Guillermo Grant, Concepción	H. Guillermo Grant, Concepción	H. Guillermo Grant, Concepción	Centro Regional Concepción (H. G. Grant B. )
Arauco	E	H. Curanilahue	H. Curanilahue	H. Guillermo Grant, Concepción	H. Guillermo Grant, Concepción	Centro Regional Concepción (H. G. Grant B. )
Talcahuano	L	H. Las Higueras, Talcahuano / H. Tomé	H. Las Higueras, Talcahuano	H. Las Higueras, Talcahuano	H. Las Higueras, Talcahuano	Centro Regional Concepción (H. G. Grant B. )
Bío Bío	A	H. Victor Ríos, Los Angeles	H. Victor Ríos, Los Angeles	H. Victor Ríos, Los Angeles	H. Victor Ríos, Los Angeles	H. Victor Ríos, Los Angeles *
Araucanía Norte	R	H. Mauricio Heyerman, Angol / H. San José, Victoria	H. Mauricio Heyerman, Angol / H. San José, Victoria	H. Hernán Henríquez, Temuco	H. Hernán Henríquez, Temuco	Centro Regional Valdivia (H. Valdivia)
Araucanía Sur	E	H. Hernán Henríquez, Temuco / H. Intercultural de Nueva Imperial / H. Villarrica / CRS Miraflores / H.	H. Hernán Henríquez, Temuco	H. Hernán Henríquez, Temuco	H. Hernán Henríquez, Temuco	Centro Regional Valdivia (H. Valdivia)
Valdivia	D	H. Regional Valdivia / H. La Unión	H. Regional Valdivia / H. Río Bueno / H. La Unión	H. Regional Valdivia	H. Regional Valdivia	Centro Regional Valdivia (H. Valdivia)
Osorno		H. Base Osorno	H. Base Osorno	H. Base Osorno	H. Base Osorno	Centro Regional Valdivia (H. Valdivia)
Reloncaví		H. Puerto Montt	H. Puerto Montt	H. Puerto Montt	H. Puerto Montt	Centro Regional Valdivia (H. Valdivia)
Chiloé		H. Castro / H. Ancud	H. Castro / H. Puerto Montt	H. Puerto Montt / H. Castro	H. Puerto Montt	Centro Regional Valdivia (H. Valdivia)
Aysén		H. Regional Coyhaique	H. Regional Coyhaique	H. Regional Coyhaique / H. Regional Valdivia	H. Regional Valdivia	Centro Regional Valdivia (H. Valdivia)
Magallanes		H. Lautaro Navarro, Pta. Arenas	H. Lautaro Navarro, Pta. Arenas	H. Lautaro Navarro, Pta. Arenas	H. Lautaro Navarro, Pta. Arenas	H. Lautaro Navarro, Pta. Arenas

**Conclusión:**

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

## 12. 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 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 de Sunitinib, los estudios presentados fueron financiados por el laboratorio productor, Pfizer.

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 ve que el efecto neto de Imatinib no aumenta la sobrevivencia 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.

### Repercusiones Jurídicas

Conforme a la información recibida por este Ministerio de Salud (excluye a ISAPRE ex Mas Vida, que no entregó información), es posible indicar que para los medicamentos Sunitinib y Regorafenib, desde el año 2012 a abril de 2017, no se registran acuerdos extracontractuales, ni litigios. Para el medicamento Imatinib, existen dos recursos en el sistema ISAPRE, uno allanado y el otro acogido, en ambos casos para indicaciones distintas a la evaluada.

Respecto a las ofertas económicas, de acuerdo a lo señalado en el acápite 10 “Análisis Económico” de esta evaluación, éstas se ajustan a los términos señalados en el inciso tercero del artículo 17, del decreto supremo N°13, de 2017, del Ministerio de Salud, que aprueba 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, norma que al efecto establece que “La condiciones y precios deberán estar expresados en pesos chilenos y su vigencia deberá exceder a lo menos en 60 días a la fecha de entrada en vigencia del siguiente decreto que corresponda dictar para determinar los diagnósticos y tratamientos que ingresan al sistema de protección financiera creado por la ley y no podrá estar sujeta a la

adquisición de determinado volumen por parte de la Central de Abastecimiento del Sistema Nacional de Servicios de Salud, la que para su proceso de adquisición se sujetará a lo dispuesto en la ley N° 19.886 y el Título VIII de la ley.”

Por otra parte, cabe indicar que no se obtuvo información respecto de patentes.

Asimismo, cabe señalar que, considerando que existe solo un medicamento registrado en el Instituto de Salud Pública con distintas presentaciones, para Sunitinib y Regorafenib, no se visualizan, por ahora, consideraciones especiales en la licitación que deba efectuar la CENABAST para la adquisición de los productos evaluados, en caso que éstos sean incorporados al sistema de protección financiera de la ley N°20.850. Sin perjuicio de lo anterior, se hace presente que, para el medicamento Regorafenib, dado que el precio máximo industrial fijado en esta instancia es levemente inferior a la oferta presentada conforme al artículo 17 del Reglamento citado, es posible prever que pueden existir dificultades en la adquisición, la que no puede realizarse por un precio superior al máximo industrial. Por lo anterior, se sugiere que la CENABAST adopte los resguardos pertinentes, en conformidad a las facultades especiales otorgadas por la ley N°20.850.

Por su parte, es dable tener presente que el medicamento Imatinib está bajo exigencia de bioequivalencia por el Instituto de Salud Pública, por lo que esta circunstancia se debe considerar en la compra (bioequivalentes y referentes en igualdad de condiciones de calidad, seguridad y eficacia). (Laboratorios Raffo S.A; Laboratorio Chile S.A; Eurofarma Chile S.A; Pharmatech Chile S.A; Galenicum Health Chile S.p.A; Synthon Chile Ltda; Pharma Investi de Chile S.A; Laboratorios Recalcine S.A). Así, la información consignada en el sitio electrónico <http://bioequivalentes.ispch.gob.cl/>, los medicamentos bioequivalentes son:

Registro Sanitario	Nombre Producto	Razón Social Titular
F-20533/13	KADIR CÁPSULAS 100 mg	SYNTHON CHILE LTDA.
F-20734/13	KADIR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg	SYNTHON CHILE LTDA.
F-20735/13	KADIR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg	SYNTHON CHILE LTDA.
F-22372/15	IMATINIB COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg	PHARMATECH CHILE S.A.
F-22373/15	IMATINIB COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg	PHARMATECH CHILE S.A.
F-22415/16	IMAVITAE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400mg (IMATINIB)	GALENICUM HEALTH CHILE S.p.A.
F-22416/16	IMAVITAE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100mg (IMATINIB)	GALENICUM HEALTH CHILE S.p.A.
F-22483/16	IMATINIB COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg	LABORATORIO CHILE S.A.
F-22484/16	IMATINIB COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg	LABORATORIO CHILE S.A.
F-20779/14	IMATINIB COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg	EUROFARMA CHILE S.A.
F-20961/14	IMATINIB COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg	EUROFARMA CHILE S.A.
F-22405/16	MEDIGEN CÁPSULAS 100 mg (IMATINIB)	LABORATORIOS RECALCINE S.A.

F-15844/16	ZEITE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg	LABORATORIOS RECALCINE S.A.
F-16197/17	ZEITE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg	LABORATORIOS RECALCINE S.A.
F-22505/16	MEDIGEN CÁPSULAS 400 mg (IMATINIB)	LABORATORIOS RECALCINE S.A.
F-17092/13	MATINAC COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg	PHARMA INVESTI DE CHILE S.A.
F-23494/17	IMATINIB COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg	LABORATORIOS RAFFO S.A.

Por otra parte, se recomienda para la adquisición de los medicamentos sunitinib y Regorafenib, se contemplen mecanismos de riesgo compartido, conforme a lo señalado en el presente informe.

Por último y sin perjuicio de lo antes señalado, es dable agregar que, conforme al análisis efectuado al presente informe, éste se ajusta a derecho.



### **13. 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.

## **14. 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.



## 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. AEMPS. Nota informativa. RIESGO DE REACTIVACIÓN DEL VIRUS DE LA HEPATITIS B EN PACIENTES TRATADOS CON IMATINIB, DASATINIB, NILOTINIB, BOSUTINIB Y PONATINIB (MEDICAMENTOS INHIBIDORES DE LA TIROSINA QUINASA BCR-ABL). Agencia española Medicam. 2014;October:1–4.
  18. Essat M, Cooper K. Imatinib as adjuvant therapy for gastrointestinal stromal tumors: a systematic review. *Int J Cancer*. 2011 May;128(9):2202–14.
  19. Reid T. Reintroduction of imatinib in GIST. *J Gastrointest Cancer*. 2013 Dec;44(4):385–92.
  20. 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.
  21. 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.
  22. 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.
  23. 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.
  24. 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.
  25. 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.



26. 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.
27. Crona DJ, Keisler MD, Walko CM. Regorafenib. *Ann Pharmacother.* 2013 Dec;47(12):1685–96.
28. 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.
29. 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.
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.* 2008;98(11):1762–8.
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.* 2007;27(2):85–93.
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.* 2008;14(3):105–12.
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.* 2009;12(7):A496.

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. 2010.
39. National Institute of Clinical Excellence (NICE). Sunitinib for the treatment of gastrointestinal stromal tumours. 2009.
40. pan-Canadian Oncology Drug Review (PCODR). Regorafenib (Stivarga) for Gastrointestinal Stromal Tumours. 2014.
41. National Institute of Clinical Excellence (NICE). Regorafenib for treating advanced gastrointestinal stromal tumours (In development). NICE; 2017.



## ANEXO SEGURIDAD

### Imatinib

#### Perfil de seguridad

Los pacientes en fases avanzadas de procesos malignos pueden tener múltiple sintomatología clínica que puede hacer difícil la atribución de causalidad de las reacciones adversas, dada la variedad de síntomas relacionados con la enfermedad subyacente, su progresión y la administración conjunta de numerosos medicamentos.

En los ensayos clínicos en LMC, la interrupción del tratamiento debido a las reacciones adversas relacionadas con el fármaco se observó en el 2,4% de los pacientes de diagnóstico reciente, el 4% de los pacientes en fase crónica tardía tras el fallo del tratamiento con interferón, el 4% de los pacientes en fase acelerada tras el fallo del tratamiento con interferón y el 5% de los pacientes en crisis blástica tras el fallo del tratamiento con interferón. En GIST el 4% de los pacientes interrumpió la medicación del estudio debido a reacciones adversas del fármaco.

Las reacciones adversas en todas las indicaciones fueron similares con dos excepciones. Se observó más mielosupresión en pacientes con LMC que con GIST, lo que probablemente sea debido a la enfermedad subyacente. En el estudio en pacientes con GIST no resecable y/o metastásico, 7 (5%) pacientes presentaron Criterios de Toxicidad Comunes (CTC) de grado 3 / 4: hemorragias gastrointestinales (3 pacientes), hemorragias intra-tumorales (3 pacientes) o ambas (1 paciente). La localización del tumor gastrointestinal podría haber sido la causa de las hemorragias gastrointestinales. Las hemorragias gastrointestinales y tumorales podrían ser graves y en ocasiones fatales. Las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento notificadas más comúnmente (□ 10%) en ambas patologías fueron leves: náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, fatiga, mialgia, calambres musculares y erupción. Un hallazgo común en todos los estudios fueron los edemas superficiales, siendo descritos principalmente como edemas periorbitales o de los miembros inferiores. Sin embargo, estos edemas raramente fueron severos y pudieron ser tratados con diuréticos, otras medidas de soporte o reduciendo la dosis de Glivec.

Cuando se combinó imatinib con quimioterapia a altas dosis en pacientes con LLA Ph+, se observó toxicidad hepática transitoria en forma de elevación de las transaminasas e hiperbilirrubinemia. Teniendo en cuenta la limitada base de datos de seguridad, las reacciones adversas notificadas hasta ahora en niños son consistentes con el perfil de seguridad conocido en pacientes adultos con LLA Ph+. La base de datos para niños con LLA Ph+ es muy limitada aunque no se han identificado nuevos problemas de seguridad.

Diversas reacciones adversas tales como efusión pleural, ascitis, edema pulmonar y aumento rápido de peso con o sin edema superficial pueden ser descritos de forma conjunta como «retención de líquidos». Estas reacciones pueden normalmente ser tratadas retirando temporalmente el tratamiento con Glivec, y administrando diuréticos y otras medidas terapéuticas de soporte. Sin embargo, algunas de estas reacciones pueden ser graves o comportar riesgo para la vida. Diversos pacientes con crisis blástica murieron con una historia clínica compleja de efusión pleural, insuficiencia cardíaca congestiva y fallo renal. En los ensayos clínicos pediátricos no se observaron hallazgos especiales respecto a la seguridad.

## Reacciones adversas

Se detallan a continuación las reacciones adversas notificadas, excepto los casos aislados, por órganos y sistemas y por frecuencia. Las categorías de frecuencias se definen utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de frecuencia dentro de cada intervalo de frecuencia.

Las reacciones adversas y sus frecuencias se presentan en la Tabla 1.

**Tabla 1. Tabla resumen de reacciones adversas**

<b>Infecciones e infestaciones</b>	
<i>Poco frecuentes:</i>	Herpes zoster, herpes simplex, nasofaringitis, neumonía <sup>1</sup> , 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*
<b>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)</b>	
<i>Raras</i>	Síndrome de lisis tumoral
<i>Frecuencia no conocida:</i>	Hemorragia tumoral/necrosis tumoral*
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	
<i>Frecuencia no conocida:</i>	Shock anafiláctico*
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	
<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



<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	
<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
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	
<i>Frecuentes:</i>	Insomnio
<i>Poco frecuentes:</i>	Depresión, disminución de la libido, ansiedad
<i>Raras:</i>	Confusión
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
<i>Muy frecuentes:</i>	Cefalea <sup>2</sup>
<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*
<b>Trastornos oculares</b>	
<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*
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>	
<i>Poco frecuentes:</i>	Vértigo, tinnitus, pérdida de audición
<b>Trastornos cardiacos</b>	
<i>Poco frecuentes:</i>	Palpitaciones, taquicardia, insuficiencia cardiaca congestiva <sup>3</sup> , edema pulmonar
<i>Raras:</i>	Arritmia, fibrilación auricular, paro cardiaco, infarto de miocardio, angina de pecho, derrame pericárdico
<i>Frecuencia no conocida:</i>	Pericarditis*, tamponamiento cardiaco*

<b>Trastornos vasculares</b> <sup>4</sup>	
<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*
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	
<i>Frecuentes:</i>	Disnea, epistaxis, tos
<i>Poco frecuentes:</i>	Derrame pleural <sup>5</sup> , dolor faringolaríngeo, faringitis
<i>Raras:</i>	Dolor pleural, fibrosis pulmonar, hipertensión pulmonar, hemorragia pulmonar
<i>Frecuencia no conocida:</i>	Insuficiencia respiratoria aguda <sup>11</sup> *, enfermedad pulmonar intersticial*
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
<i>Muy frecuentes:</i>	Náuseas, diarrea, vómitos, dispepsia, dolor abdominal <sup>6</sup>
<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 <sup>7</sup> , eructación, melena, esofagitis, ascitis, úlcera gástrica, hematemesis, queilitis, disfagia, pancreatitis
<i>Raras:</i>	Colitis, íleo, enfermedad inflamatoria intestinal
<i>Frecuencia no conocida:</i>	Obstrucción ílica/intestinal*, perforación gastrointestinal*, diverticulitis*, ectasia vascular antral gástrica (EVAG)*
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	
<i>Frecuentes:</i>	Aumento de enzimas hepáticas
<i>Poco frecuentes:</i>	Hiperbilirrubinemia, hepatitis, ictericia
<i>Raras:</i>	Insuficiencia hepática <sup>8</sup> , necrosis hepática
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
<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 eritrodisestesia palmoplantar*, queratosis liquenoide*, liquen plano*, necrosis epidérmica tóxica*, erupción por medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)*
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	
<i>Muy frecuentes:</i>	Espasmos y calambres musculares, dolor musculoesquelético incluyendo mialgia , artralgia, dolor óseo <sup>9 10</sup>
<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*
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	
<i>Poco frecuentes:</i>	Dolor renal, hematuria, insuficiencia renal aguda, aumento de frecuencia urinaria
<i>Frecuencia no conocida:</i>	Insuficiencia renal crónica
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>	
<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
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	
<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
<b>Exploraciones complementarias</b>	
<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 cardiacos, incluyendo insuficiencia cardiaca 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.*

### Anormalidades en las pruebas de laboratorio

#### *Hematología*

En todos los estudios en LMC se han observado citopenias, particularmente neutropenia y trombocitopenia, sugiriendo una mayor frecuencia a dosis elevadas  $\geq 750$  mg (estudio de fase I). Sin embargo, la presencia de citopenias fue también claramente dependiente de la fase de la enfermedad, la frecuencia de neutropenias ( $RAN < 1,0 \times 10^9/l$ ) y trombocitopenias (recuento de plaquetas  $< 50 \times 10^9/l$ ) de grado 3 ó 4, siendo entre 4 y 6 veces mayor en crisis blástica y en fase acelerada (59–64% y 44–63% para neutropenia y trombocitopenia, respectivamente) comparado con pacientes con LMC en fase crónica de diagnóstico reciente (16,7% neutropenia y 8,9% trombocitopenia). Se observó neutropenia ( $RAN < 0,5 \times 10^9/l$ ) y trombocitopenia (recuento de plaquetas  $< 10 \times 10^9/l$ ) de grado 4 en el 3,6% y en menos del 1% respectivamente, de los pacientes con diagnóstico reciente de LMC en fase crónica. La mediana de la duración de los episodios de neutropenia y trombocitopenia normalmente fue de 2 a 3 semanas y de 3 a 4 semanas, respectivamente. Estos efectos normalmente pueden ser tratados con reducción de dosis o con interrupción del tratamiento con Glivec, pero en casos raros puede llevar al cese definitivo del tratamiento. En pacientes pediátricos con LMC, las toxicidades observadas de forma más frecuente fueron citopenias de grado 3 ó 4 incluyendo neutropenia, trombocitopenia y anemia. Éstos generalmente ocurren durante los primeros meses de tratamiento.

En el estudio en pacientes con GIST no resecable y/o metastásico se notificaron anemias de grado 3 y 4 en el 5,4% y 0,7% de los pacientes, respectivamente, que pueden estar relacionadas con las hemorragias gastrointestinales o intratumorales al menos en alguno de estos casos. Se observó neutropenia de grado 3 y 4 en el 7,5% y 2,7% de los pacientes, respectivamente y trombocitopenia de grado 3 en el 0,7% de los pacientes. Ningún paciente desarrolló trombocitopenia de grado 4. El descenso de los leucocitos y recuento de neutrófilos tuvo lugar principalmente durante las primeras seis semanas de tratamiento, permaneciendo después los valores relativamente estables.

#### *Bioquímica*

Se observó un aumento severo de las transaminasas (< 5%) o de la bilirrubina (< 1%) en pacientes con LMC y normalmente se controló con reducción de dosis o interrupción (la mediana de duración de estos episodios fue aproximadamente de una semana). En menos del 1% de los pacientes con LMC el tratamiento se interrumpió de forma permanente debido a la alteración de las pruebas hepáticas de laboratorio. En pacientes con GIST (estudio B2222) se observaron un 6,8% de aumento de ALT (alanino aminotransferasa) de grado 3 ó 4 y un 4,8% de aumento de AST (aspartato aminotransferasa) de grado 3 ó 4. El aumento de la bilirrubina fue inferior al 3%.

Se han dado casos de hepatitis citolítica y colestásica y fallo hepático; en algunos de los cuales el desenlace fue fatal, incluyendo un paciente tratado con paracetamol a dosis alta.

### Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

#### Reactivación de la hepatitis B

Se ha notificado reactivación de la hepatitis B en relación con los inhibidores de la tirosina quinasa BCR-ABL. En algunos casos se ha producido insuficiencia hepática aguda o hepatitis fulminante que ha dado lugar a trasplante de hígado o a un desenlace mortal.

## Sunitinib

### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más graves asociadas a sunitinib, algunas de ellas con desenlace mortal, son insuficiencia renal, insuficiencia cardiaca, embolismo pulmonar, perforación gastrointestinal y hemorragias (por ejemplo, hemorragia del tracto respiratorio, gastrointestinal, tumoral, del tracto urinario y cerebral). Las reacciones adversas más frecuentes de cualquier grado (experimentadas por los pacientes en los ensayos para registro de CCR, GIST y pNET) incluyeron: disminución del apetito, alteración del gusto, hipertensión, fatiga, alteraciones gastrointestinales (por ejemplo, diarrea, náuseas, estomatitis, dispepsia y vómitos), decoloración de la piel y síndrome de eritrodismestesia palmo-plantar. Estos síntomas pueden disminuir a medida que el tratamiento continúa.

Durante el tratamiento se puede desarrollar hipotiroidismo. Entre las reacciones adversas más frecuentes se encuentran las alteraciones hematológicas (por ejemplo, neutropenia, trombocitopenia y anemia).

Otros acontecimientos mortales distintos que se consideraron como posiblemente relacionados con sunitinib incluyeron fallo multiorgánico, coagulación intravascular diseminada, hemorragia peritoneal, insuficiencia adrenal, neumotórax, shock y muerte súbita.

### Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas que se notificaron en pacientes con GIST, CCRM y pNET en una base de datos agrupada de 7.115 pacientes, se listan a continuación, según la clasificación por órganos y sistemas, frecuencia y gravedad (NCI-CTCAE). También se incluyen las reacciones adversas poscomercialización identificadas en los estudios clínicos. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1. Reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
<b>Infecciones e infestaciones</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Infecciones víricas<sup>a</sup></li> <li>- Infecciones respiratorias<sup>b,*</sup></li> <li>- Abscesos<sup>c,*</sup></li> <li>- Infecciones por hongos<sup>d</sup></li> <li>- Infección del tracto urinario</li> <li>- Infecciones cutáneas<sup>e</sup></li> <li>- Sepsis<sup>f,*</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fascitis necrotizante*</li> <li>- Infecciones bacterianas<sup>g</sup></li> </ul>	



<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	- Neutropenia - Trombocitopenia - Anemia - Leucopenia	- Linfopenia	- Pancitopenia	- Microangiopatía trombótica <sup>h,*</sup>
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>			Hipersensibilidad	Angioedema
<b>Trastornos endocrinos</b>	- Hipotiroidismo		- Hipertiroidismo	- Tiroiditis
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	- Disminución del apetito <sup>i</sup>	- Deshidratación Hipoglucemia		- Síndrome de lisis tumoral*
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	- Insomnio	- Depresión		
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	- Mareo Cefalea - Alteración del gusto <sup>j</sup>	- Neuropatía periférica - Parestesia - Hipoestesia - Hiperestesia	- Hemorragia cerebral* - Accidente cerebrovascular* - Accidente isquémico transitorio	- Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible*
<b>Trastornos oculares</b>		- Edema periorbital - Edema del párpado - Aumento del lagrimeo		
<b>Trastornos cardíacos</b>		- Isquemia de miocardio <sup>k,*</sup> - Disminución de la fracción de eyección <sup>l</sup>	- Insuficiencia cardíaca congestiva - Infarto de miocardio <sup>m,*</sup> - Insuficiencia cardíaca* - Cardiomiopatía* - Derrame pericárdico - Intervalo QT del electrocardiograma prolongado.	- Insuficiencia ventricular izquierda* - <i>Torsade de pointes</i>
<b>Trastornos vasculares</b>	- Hipertensión	- Trombosis venosa profunda - Sofocos - Rubefacción	- Hemorragia tumoral*	
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	- Disnea - Epistaxis - Tos	- Embolismo pulmonar* - Derrame pleural* - Hemoptisis - Disnea de esfuerzo - Dolor orofaríngeo <sup>n</sup> - Congestión nasal - Sequedad nasal	- Hemorragia pulmonar* - Insuficiencia respiratoria*	

<b>Trastornos gastrointestinales</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Estomatitis<sup>o</sup></li> <li>- Dolor abdominal<sup>p</sup></li> <li>- Vómitos</li> <li>- Diarrea</li> <li>- Dispepsia</li> <li>- Náuseas</li> <li>- Estreñimiento</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Enfermedad de reflujo gastroesofágico</li> <li>- Disfagia</li> <li>- Hemorragia gastrointestinal*</li> <li>- Esofagitis*</li> <li>- Distensión abdominal</li> <li>- Molestia abdominal</li> <li>- Hemorragia rectal</li> <li>- Sangrado gingival</li> <li>- Ulceración de la boca</li> <li>- Proctalgia</li> <li>- Queilitis</li> <li>- Hemorroides</li> <li>- Glosodinia</li> <li>- Dolor bucal</li> <li>- Sequedad de boca</li> <li>- Flatulencia</li> <li>- Molestias orales</li> <li>- Eructos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Perforación gastrointestinal<sup>q,*</sup></li> <li>- Pancreatitis</li> <li>- Fístula anal</li> </ul>	
<b>Trastornos hepatobiliares</b>			<ul style="list-style-type: none"> <li>- Insuficiencia hepática*</li> <li>- Colecistitis<sup>r,*</sup></li> <li>- Función hepática anormal</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hepatitis</li> </ul>
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cambio de color de la piel<sup>s</sup></li> <li>- Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar</li> <li>- Erupción<sup>t</sup></li> <li>- Cambio de coloración del pelo</li> <li>- Sequedad de piel</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Exfoliación de la piel</li> <li>- Reacción cutánea<sup>u</sup></li> <li>- Eczema</li> <li>- Ampollas</li> <li>- Eritema</li> <li>- Alopecia</li> <li>- Acné</li> <li>- Prurito</li> <li>- Hiperpigmentación de la piel</li> <li>- Lesión de la piel</li> <li>- Hiperqueratosis</li> <li>- Dermatitis</li> <li>- Trastornos en las uñas<sup>v</sup></li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Eritema multiforme*</li> <li>- Síndrome de Stevens-Johnson*</li> <li>- Pioderma gangrenoso</li> <li>- Necrosis epidérmica tóxica*</li> </ul>
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dolor en las extremidades</li> <li>- Artralgia</li> <li>- Dolor de espalda</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dolor musculoesquelético</li> <li>- Espasmos musculares</li> <li>- Mialgia</li> <li>- Debilidad muscular</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Osteonecrosis mandibular</li> <li>- Fístula*</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Rabdomiolisis*</li> <li>- Miopatía</li> </ul>
<b>Trastornos renales y urinarios</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fallo renal*</li> <li>- Insuficiencia renal aguda*</li> <li>- Cromaturia</li> <li>- Proteinuria</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hemorragia del tracto urinario</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Síndrome nefrótico</li> </ul>



<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Inflamación de las mucosas</li> <li>- Fatiga<sup>w</sup></li> <li>- Edema<sup>x</sup></li> <li>- Pirexia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dolor torácico</li> <li>- Dolor</li> <li>- Enfermedad similar a la influenza</li> <li>- Escalofríos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Alteración en la cicatrización</li> </ul>	
<b>Exploraciones complementarias</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Disminución del peso</li> <li>- Disminución del recuento de glóbulos blancos</li> <li>- Lipasa elevada</li> <li>- Recuento disminuido de plaquetas</li> <li>- Disminución de la hemoglobina</li> <li>- Amilasa elevada<sup>y</sup></li> <li>- Aumento de la aspartato aminotransferasa</li> <li>- Aumento de la alanina aminotransferasa</li> <li>- Aumento de la creatinina en sangre</li> <li>- Aumento de la presión sanguínea</li> <li>- Aumento del ácido úrico en sangre</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Creatinina fosfoquinasa sanguínea elevada</li> <li>- Aumento de la hormona estimulante de la tiroides en sangre</li> </ul>	

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 séptico
- 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 silencioso
- 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.

### Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

#### *Infecciones e infestaciones*

Se han notificado casos de infección grave (con o sin neutropenia), incluyendo casos mortales. Se han notificado casos de fascitis necrotizante, incluyendo del perineo, en ocasiones mortal.

#### *Trastornos de la sangre y del sistema linfático*

Se han notificado casos de microangiopatía trombótica, en algunos casos con desenlace mortal.

#### *Trastornos del sistema inmunológico*

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad incluyendo angioedema.

#### *Trastornos del sistema nervioso*

Se han notificado pocos casos, algunos mortales, de sujetos con convulsiones y evidencia radiológica del SLPR.

#### *Trastornos del metabolismo y de la nutrición*

En pacientes con pNET se notificó una incidencia más alta de acontecimientos de hipoglucemia en comparación con CCRM y GIST. Sin embargo, la mayoría de estas reacciones adversas observadas en ensayos clínicos no se consideraron relacionadas con el tratamiento en estudio.

#### *Trastornos hepatobiliares*

Se ha notificado disfunción hepática que puede incluir anomalías en las pruebas de función hepática, hepatitis o insuficiencia hepática.

#### *Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo*

Se han notificado casos de pioderma gangrenoso, generalmente reversible tras el cese del tratamiento con sunitinib.

#### *Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo*

Se han notificado casos de miopatía y/o rabiomiolisis, algunos con insuficiencia renal aguda.



El tratamiento de pacientes con signos o síntomas de toxicidad muscular debe hacerse de acuerdo a la práctica médica habitual.

Se han notificado casos de formación de fístulas algunas veces asociados con necrosis y regresión del tumor, en algunos casos con desenlace mortal.

Se han notificado casos de ONM en pacientes tratados con SUTENT, la mayor parte de los cuales ocurrieron en pacientes que tenían factores de riesgo identificados para la ONM, en particular la exposición a bifosfonatos por vía intravenosa y/o antecedentes de enfermedad dental con necesidad de procedimientos dentales invasivos.

### Población pediátrica

Se realizó un estudio fase I de escalado de dosis con sunitinib oral en 35 pacientes pediátricos y adultos jóvenes (de 2 a 21 años de edad) con tumores sólidos refractarios, la mayoría de los cuales tenían un diagnóstico primario de tumor cerebral. Todos los participantes del estudio experimentaron reacciones adversas, y en aquellos pacientes previamente tratados con antraciclinas o radiación cardíaca, la mayor parte de éstas fueron graves (grado de toxicidad  $\geq 3$ ) e incluyeron cardiotoxicidad. El riesgo de reacciones adversas cardíacas parece mayor en los pacientes pediátricos tratados previamente con radiación cardíaca y antraciclinas, en comparación con aquellos pacientes pediátricos sin exposición previa. No se ha identificado una dosis máxima tolerada de sunitinib para esta población de pacientes debido a las toxicidades limitantes de la dosis. En los pacientes pediátricos sin tratamiento previo con antraciclinas o radiación cardíaca, las reacciones adversas más frecuentes fueron la toxicidad gastrointestinal, neutropenia, fatiga y aumento de la ALT.

Según un análisis farmacocinético/farmacodinámico (PK/PD) y farmacocinético (PK) poblacional, sunitinib en dosis de  $25 \text{ mg/m}^2$  al día en el régimen 4/2 en pacientes pediátricos (de 6 a 11 años de edad y de 12 a 17 años de edad) con GIST podría proporcionar exposiciones plasmáticas de sunitinib y, en consecuencia, perfiles de seguridad y eficacia, comparables a los de los pacientes adultos con GIST tratados con 50 mg al día en el régimen 4/2.

## Regorafenib

### Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad global de Stivarga se basa en los datos obtenidos de más de 4.800 pacientes tratados en ensayos clínicos, incluidos los datos de fase III controlados con placebo de 636 pacientes con cáncer colorrectal (CCR) metastásico, 132 pacientes con tumores del estroma gastrointestinal (GIST) y 374 pacientes con carcinoma hepatocelular (CHC).

El perfil de seguridad de regorafenib en estos estudios fue consistente con los resultados de seguridad del estudio fase III B realizado en 2872 pacientes con cáncer colorrectal metastásico cuya enfermedad había progresado tras el tratamiento con las terapias estándar.

Las reacciones adversas **más graves** en los pacientes tratados con Stivarga son lesión hepática grave, hemorragia, perforación gastrointestinal e infección.

Las reacciones adversas **más frecuentemente** observadas ( $\geq 30\%$ ) en los pacientes tratados con Stivarga son dolor, reacción cutánea mano-pie, astenia/fatiga, diarrea, disminución del apetito y de la ingesta de alimentos, hipertensión e infección.

### Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos en los pacientes tratados con Stivarga se indican en la Tabla 3, 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.

Las reacciones adversas se agrupan conforme a sus frecuencias. Los grupos de frecuencia se definen de acuerdo con la siguiente convención: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); y raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ).

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 3: Reacciones Adversas al Medicamento (RAM) notificadas en los ensayos clínicos en los pacientes tratados con Stivarga

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 cardiacos			- 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 gastroesofágico - Gastroenteritis	- Perforación gastrointestinal* - Fístula gastrointestinal - Pancreatitis	
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 - Necrolisis 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**

### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

En la mayoría de los casos de lesiones hepáticas graves, la disfunción hepática se inició dentro de los primeros 2 meses de tratamiento, y se caracterizó por un patrón de lesión hepatocelular con elevación de las transaminasas > 20xULN, seguido de un aumento de la bilirrubina. En los ensayos clínicos, se observó una mayor incidencia de lesiones hepáticas graves con desenlace mortal en pacientes japoneses (~ 1,5%) tratados con Stivarga en comparación con los pacientes no japoneses (<0,1%).

En los ensayos de fase III controlados con placebo, la incidencia global de hemorragia fue del 18,2% en los pacientes tratados con Stivarga y 9,5% en pacientes que recibieron placebo. La mayoría de los casos de acontecimientos hemorrágicos en los pacientes tratados con Stivarga fueron de intensidad leve a moderada (grados 1 y 2: 15,2%), con la epistaxis como acontecimiento más notorio (6,1%). Los desenlaces mortales en los pacientes tratados con Stivarga fueron poco frecuentes (0,7%) e incluyeron acontecimientos cerebrales, respiratorios, gastrointestinales y genitourinarios.

En los ensayos de fase III controlados con placebo, se observaron infecciones con mayor frecuencia en los pacientes tratados con Stivarga que en los que recibieron placebo (todos los grados: 31,6% frente a 17,2%). La mayoría de las infecciones de los pacientes tratados con Stivarga fueron de intensidad leve a moderada (grados 1 y 2: 23,0%) e incluyeron infecciones del tracto urinario (5,7%), nasofaringitis (4,0%), infecciones micóticas mucocutáneas y sistémicas (3,3%) así como neumonía (2,6%). Se observaron, de forma más frecuente, desenlaces mortales asociados con infección en pacientes tratados con Stivarga (1,0%), en comparación con pacientes que recibieron placebo (0,3%), que fueron principalmente acontecimientos respiratorios.

En ensayos de fase III controlados con placebo, la incidencia global de reacción cutánea mano-pie fue mayor en los pacientes tratados con Stivarga, frente a los que recibieron placebo (todos los grados: 51,4% vs. 6,5% CCR, 66,7% vs. 15,2% GIST y 51,6% vs. 7,3% CHC). La mayoría de los casos de reacción cutánea mano-pie en los pacientes tratados con Stivarga aparecieron durante el primer ciclo de tratamiento y fueron de intensidad leve a moderada (grados 1 y 2: 34,3% en los pacientes con CCR, 44,7% en los pacientes con GIST y 39,9% CHC). La incidencia de reacción cutánea mano-pie de grado 3 fue del 17,1% (CCR), el 22,0% (GIST) y 12,3% (CHC). La incidencia global de reacción cutánea mano-pie (74,8% CCR, 88,2% GIST y 67,1% CHC) fue superior en los pacientes asiáticos tratados con Stivarga comparados con otras etnias. La incidencia de reacción cutánea mano-pie de grado 3 en asiáticos fue del 20,5% (CCR), el 23,5% (GIST) y 13,5% (CHC).

En el ensayo de fase III controlado con placebo, la incidencia global de hipertensión fue más alta en pacientes tratados con Stivarga, en comparación con pacientes que recibieron placebo (29,6% vs. 7,5% CRC, 60,6% vs. 25,8% GIST y 31,0% vs. 6,2% CHC). La mayoría de los casos de hipertensión en los pacientes tratados con Stivarga aparecieron durante el primer ciclo de tratamiento y fueron de intensidad leve a moderada (grados 1 y 2: 20,9% en los pacientes con CCR, 31,1% en los pacientes con GIST y 15,8% CHC). La incidencia de hipertensión de grado 3 fue del 8,7% (CCR), 27,3% (GIST) y 15,2% (CHC). En el ensayo en GIST se notificó un caso de hipertensión de grado 4.

En el ensayo de fase III controlado con placebo, la incidencia global de proteinuria surgida durante el tratamiento fue de 9,1% en pacientes tratados con Stivarga, comparado con 1,9% en pacientes que recibieron placebo. De estos eventos, 35,6% de los del grupo tratado con Stivarga y 54,5% de los del grupo tratado con placebo se han notificado como no recuperados/no resueltos.

En todos los ensayos clínicos, los acontecimientos correspondientes a trastornos cardiacos (de todos los grados) se notificaron con mayor frecuencia (13,7% frente a 6,5%) en los pacientes tratados con Stivarga de edad igual o superior a 75 años (N=410) que en los pacientes tratados con Stivarga de edad inferior a 75 años (N=4108).

#### Anomalías de las pruebas analíticas

En la Tabla 4 y la Tabla 4a se indican las anomalías analíticas observadas durante el tratamiento en los ensayos de fase III controlados con placebo .

Tabla 4. Alteraciones de las pruebas analíticas durante el tratamiento comunicadas en ensayos de fase III controlados con placebo en pacientes con CCR metastásico (CORRECT), GIST (GRID) y CHC (RESORCE)

Parámetro de Laboratorio	mCCR (CORRECT)				GIST (GRID)				CHC (RESORCE)			
	Stivarga más BSC (n=500)	Placebo más BSC (n=253)	Stivarga más BSC (n=500)	Placebo más BSC (n=253)	Stivarga más BSC (n=132)	Placebo más BSC (n=66)	Stivarga más BSC (n=132)	Placebo más BSC (n=66)	Stivarga más BSC (n=374)	Placebo más BSC (n=193)	Stivarga más BSC (n=374)	Placebo más BSC (n=193)
	Grado <sup>a</sup>				Grado <sup>b</sup>				Grado <sup>b</sup>			
	Todos los grados %		Grado 3/4 %		Todos los grados %		Grado 3/4 %		Todos los grados %		Grado 3/4 %	
<b>Trastornos de la sangre y del Sistema linfático</b>												
Disminución de la hemoglobina	78.5	66.3	5.3	2.8	75.0	72.7	3.0	1.5	72.5	71.3	6.0	4.8
Trombocitopenia	40.5	16.8	2.8	0.4	12.9	1.5	0.8	1.5	63.1	50.0	5.4	0
Neutropenia	2.8	0	0.6	0	15.9	12.1	3.1	3.0	13.6	14.9	3.0	1.0
Linfopenia	54.1	34.8	9.3	4.0	29.9	24.2	7.6	3.0	67.8	58.5	17.4	11.7
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>												
Disminución del calcio	59.3	18.3	1.2	1.2	16.7	4.5	1.5	0	23.4	10.1	0.3	0
Disminución del potasio	25.7	8.3	4.3	0.4	20.5	3.0	3.0	0	30.7	9.0	4.3	2.1
Disminución del fosfato	57.4	11.1	31.1	3.6	54.5	3.1	21.2	1.5	70.4	31.4	33.9	6.9
<b>Trastornos hepato biliares</b>												
Hiperbilirrubinemia	44.6	17.1	12.2	8.4	33.3	12.1	3.8	1.5	78.2	54.5	15.9	15.7
Aumento de la AST	65.0	45.6	5.9	5.2	58.3	47.0	3.8	3.0	92.7	84.3	17.8	19.9
Aumento de la ALT	45.2	29.8	5.5	3.2	39.4	39.4	4.6	1.5	70.4	58.6	6.2	4.7
<b>Trastornos renales y urinarios</b>												
Proteinuria	83.6	61.0	1.8	0.8	59.2	52.5	3.1	3.4	50.8	36.7	16.7	3.2
<b>Exploraciones complementarias</b>												
Aumento del INR*	23.7	16.6	4.2	1.6	9.3	12.5	1.6	4.7	44.2	35.4	0.7	2.1
Aumento de la lipasa	46.0	18.7	11.4	4.4	14.4	4.6	0.8	0	40.5	27.0	14.2	8.7
Aumento de la amilasa	25.5	16.7	2.6	2.4	-	-	-	-	23.0	19.0	2.8	2.7

<sup>a</sup> Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 3.0

<sup>b</sup> Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.0

\* Relación internacional normalizada

BSC = Mejor tratamiento de soporte (Best Supportive Care)

En comparación con el ensayo global de fase III en CCR (CORRECT) con inclusión de pacientes predominantemente caucásicos (aproximadamente el 80%), se observó una incidencia más alta de aumento de las enzimas hepáticas en los pacientes tratados con Stivarga del ensayo asiático de fase III en CCR (CONCUR) con inclusión de pacientes predominantemente de asia oriental (> 90%).

Tabla 4ª. Anomalías de las pruebas enzimáticas hepáticas durante el tratamiento comunicadas en el ensayo de fase III controlado con placebo en pacientes asiáticos con CCR metastásico (CONCUR)

Parámetro analítico (en % de muestras investigadas)	carga más BSC <sup>§</sup> (N=136)			placebo más BSC <sup>§</sup> (N=68)		
	Todos los grados*	Grado 3*	Grado 4*	Todos los grados*	Grado 3*	Grado 4*
Aumento de la bilirrubina	66,7	7,4	4,4	32,8	4,5	0,0
Aumento de la AST	69,6	10,4	0,7	47,8	3,0	0,0
Aumento de la ALT	54,1	8,9	0,0	29,9	1,5	0,0

<sup>§</sup> Mejor tratamiento de soporte (best supportive care, BSC)

\* Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), versión 4.0

En los ensayos de fase III controlados con placebo, los análisis de la hormona estimulante del tiroides (TSH) mostraron resultados > ULN con posterioridad a la situación basal en el 34,6% de los pacientes tratados con Stivarga y en el 17,2% de los que recibieron el placebo. Se notificaron valores de TSH > 4 veces por encima del ULN con posterioridad a la situación basal en el 6,5% de los pacientes tratados con Stivarga y en el 1,3% de los que recibieron el placebo. Se notificó una concentración de triyodotironina libre (FT3) por debajo del límite inferior de la normalidad (< LLN) con posterioridad a la situación basal en el 29,2% de los pacientes tratados con Stivarga y en el 20,4% de los que recibieron el placebo. Se notificó una concentración de tiroxina libre (FT4) < LLN con posterioridad a la situación basal en el 8,1% de los pacientes tratados con Stivarga y en el 5,6% de los que recibieron el placebo. En general, aproximadamente el 4,6% de los pacientes tratados con Stivarga desarrollaron hipotiroidismo requiriendo tratamiento de sustitución hormonal.