



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN – IETSI



**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA
SANITARIA N. ° 052-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017
EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DE REGORAFENIB PARA EL
TRATAMIENTO DE TUMOR ESTROMAL DEL TRACTO
GASTROINTESTINAL (GIST) METASTÁSICO CON PROGRESIÓN DE
ENFERMEDAD LUEGO DE IMATINIB Y SUNITINIB**



**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACEÚTICOS Y
OTRAS TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPFYOTS**

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN-IETSI**

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD

Octubre, 2017



IETSI
INSTITUTO
DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS
EN SALUD E
INVESTIGACIÓN

EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
2. Maribel Marilú Castro Reyes - Sub Gerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías - IETSI – ESSALUD.
3. Verónica Victoria Peralta Aguilar – Directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – IETSI – ESSALUD.
4. Paula Alejandra Burela Prado – Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y otras Tecnologías-IETSI-ESSALUD
5. Manuel Humberto Leiva Gálvez – Médico Oncólogo, Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren - ESSALUD.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al producto farmacéutico evaluado.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud-EsSalud.

CITACIÓN

IETSI-EsSalud. Seguridad y eficacia de regorafenib para el tratamiento de tumor estromal del tracto gastrointestinal (GIST) metastásico con progresión de enfermedad luego de imatinib y sunitinib. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N. ° 052-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017. Lima, Perú. 2017.

LISTA DE ABREVIATURAS

ASCO	Sociedad Americana de Oncología Clínica
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas
ECA	Ensayo Clínico Aleatorizado
ECOG	Escala de la Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	European Medicines Agency
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
ESMO	Sociedad Europea de Oncología Médica
ETS	Evaluación de Tecnología Sanitaria
FDA	U.S Food and Drug Administration
GEIS	Grupo Español de Investigación en Sarcomas
GPC	Guía de Práctica clínica
HR	Hazard Ratio
IQR	Rango intercuartil
IC	Intervalo de Confianza
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
pERC	pCODR Expert Review Committee
SEOM	Sociedad Española de oncología Médica
SMC	Scottish Medicines Consortium



CONTENIDO

I. RESUMEN EJECUTIVO	5
II. INTRODUCCIÓN.....	7
A. ANTECEDENTES.....	7
B. ASPECTOS GENERALES.....	8
C. TECNOLOGIA SANITARIA DE INTERÉS: REGORAFENIB	10
III. METODOLOGIA	11
A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	11
B. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD	11
C. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA	12
IV. RESULTADOS.....	13
A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA.....	14
B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA.....	16
i. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA	16
ii. EVALUACIONES DE TECNOLOGIAS SANITARIAS	19
iii. ENSAYOS CLÍNICOS	21
V. DISCUSIÓN	26
VI. CONCLUSIONES.....	30
VII. RECOMENDACIONES	32
VIII. BIBLIOGRAFÍA.....	33



I. RESUMEN EJECUTIVO

- Los tumores estromales del tracto gastrointestinal (GIST, por sus siglas en inglés) son tumores mesenquimales que se encuentran en el tracto gastrointestinal, representando al tipo de tumor mesenquimal más común y el tipo de sarcoma gastrointestinal más frecuente. El estudio de Soreide et al., 2016, encontró una incidencia por cada mil habitantes que fluctúa entre 4.3 a 21.1, incluyendo Estados Unidos y países de Europa y Asia. En Perú, se encontró un estudio realizado por Manrique M.N et al., 2012 en relación a la población atendida en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, donde se identificaron 103 casos desde el año 2002 hasta el 2010, es de notar que el objetivo de dicho estudio no fue estimar prevalencias ni incidencias.
- El tratamiento estándar de primera línea para GIST metastásico o irreseccable es imatinib en dosis 400 mg y se menciona la dosis de 800 mg como una alternativa adicional. Asimismo, luego de progresión a imatinib se menciona el uso de sunitinib. Sin embargo, en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N. ° 051-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017 el cual tuvo como objetivo evaluar la eficacia y seguridad del uso de sunitinib para el tratamiento de GIST que ha progresado a imatinib, se decidió no aprobar el uso de sunitinib para el tratamiento de GIST metastásico que ha progresado a imatinib debido a que la razón riesgo beneficio no era clara. Por lo tanto, en la actualidad imatinib es el único tratamiento incluido dentro del Petitorio Farmacológico de EsSalud. A pesar de ello, existen pacientes que luego de haber progresado a altas dosis de imatinib, adquirieron sunitinib fuera de EsSalud, progresando también a esta alternativa. Así, existe un grupo de pacientes que en la actualidad ha progresado a ambos tratamientos, por lo que surge la necesidad de evaluar alternativas que podrían ser de beneficio para dichos pacientes.
- El presente dictamen preliminar tiene como objetivo evaluar la eficacia y seguridad del uso de regorafenib para el tratamiento de GIST metastásico con progresión de enfermedad luego de imatinib y sunitinib.
- A la fecha, la evidencia de uso de regorafenib en pacientes con GIST metastásico que han progresado a imatinib y sunitinib, recaen en los resultados del ensayo GRID, publicados por Demetri et al., 2013. Así, las cuatro guías de práctica clínica y las dos ETS incluidas basan sus recomendaciones en los resultados de este ensayo. El ensayo GRID es un ensayo de fase III, aleatorizado, y doble ciego contra placebo. Este ensayo tuvo como objetivo principal evaluar eficacia en términos de sobrevida libre de progresión, y seguridad y tolerancia del fármaco. Se observaron diferencias significativas con respecto a la sobrevida libre de progresión (HR: 0.27; IC95 %: 0.19-0.39; valor p <0.001), con una mediana de 4.8



meses (rango intercuartil (IQR) 1.4-9.2) para el grupo de regorafenib y de 0.9 meses (IQR 0.9-1.8) para el grupo placebo. Sin embargo, esta diferencia no se tradujo en una diferencia en el análisis interino de la sobrevida global (HR: 0.77; IC95 %: 0.42-1.4; valor $p=0.199$). Asimismo, el rango intercuartil de las medianas de sobrevida libre de progresión se cruzan entre si y no se presenta una prueba estadística de las diferencias de dichas medianas, que permita concluir que esta diferencia de 3.9 meses es estadísticamente significativa.



- Debido a que solo se observa diferencias en relación a la sobrevida libre de progresión, un desenlace cuya relevancia clínica no es del todo convincente; la evaluación de la calidad de vida toma mayor relevancia. Con ello, tal como se menciona en el documento de Scottish Medicines Consortium (SMC) en torno a evaluación de la calidad de vida del ensayo GRID, no se muestran diferencias entre los grupos en relación al deterioro del estado de salud, adicionalmente, en la sub-escala del cumplimiento de la función de rol (*role function subscale*) si se encuentra un deterioro clínico significativo en el grupo de regorafenib.



- Además, en relación a los eventos adversos se observa una mayor proporción de eventos en el grupo de regorafenib, donde si bien las pérdidas por eventos adversos son similares, las disminuciones de dosis son bastante más frecuentes en el grupo de regorafenib (72 %), con un 29 % de eventos adversos serios versus a 21 % de eventos adversos serios de placebo. Así, no queda claro la razón riesgo beneficio en relación al uso de regorafenib en la población de interés del presente dictamen.



- Por último, es de notar que las ETSs, las cuales utilizan la misma evidencia en relación a eficacia y seguridad, consideran que, al precio ofertado, regorafenib no resulta ser una alternativa costo-efectiva, con lo cual condicionan su aprobación a un descuento confidencial ofrecido por la compañía farmacéutica que permita que regorafenib alcance la costo-efectividad dentro de sus sistemas de salud.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias-IETSI no aprueba el uso de regorafenib para el tratamiento de GIST metastásico con progresión de enfermedad luego de imatinib y sunitinib.

II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación de la eficacia y seguridad del uso de regorafenib para el tratamiento de GIST metastásico con progresión a enfermedad luego de imatinib y sunitinib. Se realiza esta evaluación a solicitud del médico oncólogo Rodrigo Auqui Flores; a través del Comité Farmacoterapéutico del Hospital Alanzor Aguinaga Asenjo de la Red Asistencial de Lambayeque.

Así, en concordancia con la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**, la Red Asistencial Lambayeque envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI la solicitud de autorización uso del producto farmacéutico regorafenib no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, según la siguiente pregunta PICO:

Red Asistencial Lambayeque:

P	Pacientes mayores de 18 años con GIST (tumor estromal gastrointestinal) resistente a tratamiento previo con imatinib y sunitinib ECOG 0-2. Sin alteraciones orgánicas y metabólicas clínicamente significativas respecto a los exámenes auxiliares de función hepática, renal, y hematológica.
I	Regorafenib 160 mg vía oral en esquema de tres semanas “on” seguido de una semana de descanso “off” para completar un ciclo de cuatro semanas hasta progresión de enfermedad y/o toxicidad limitante.
C	Placebo
O	<p>La sobrevida libre de progresión es favorable a regorafenib frente a placebo (mediana de 4.8 meses versus 0.9 meses) (Demetri et al, Lancet 2013; 381:295-302).</p> <p>Sobrevida global (no evaluable) el 84% de pacientes en placebo hicieron cross-over a regorafenib en régimen abierto tras detectarse progresión de la enfermedad (Demetri et al, Lancet 2013; 381:295-302).</p>

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO, se llevaron reuniones técnicas con la médica oncóloga Patricia Pimentel Álvarez, Asesora Clínica del Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias e Investigación-

IETSI- ESSALUD, el médico oncólogo Manuel Leiva Gálvez de la Red Asistencial Sabogal, y representantes del equipo evaluador del IETSI- ESSALUD. Estas reuniones permitieron la formulación de la pregunta PICO final, con el objetivo de poder satisfacer la necesidad del paciente que inspiró la solicitud, así como las necesidades de otros pacientes con la misma condición clínica. Por otro lado, dicha pregunta PICO también facilitará la búsqueda de la evidencia científica de manera sistemática y consistente. Esto permitirá que se disminuya el riesgo de sesgo de selección de estudios y publicaciones. Así, la versión final de la pregunta PICO con la que se ha realizado la presente evaluación es la siguiente:

P	Paciente adulto con diagnóstico de GIST (tumor estromal gastrointestinal) metastásico con progresión de enfermedad luego tratamiento previo con imatinib y sunitinib.
I	Regorafenib
C	Mejor terapia de soporte
O	Sobrevida global Sobrevida libre de progresión Calidad de vida Eventos adversos

B. ASPECTOS GENERALES

En el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.° 051-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017(Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) Seguro Social de Salud del Perú (EsSalud). 2017) se describe a mayor detalle los aspectos generales de los tumores gastrointestinales (GIST). Brevemente, estos son tumores mesenquimales que se encuentran en el tracto gastrointestinal, representado al tipo de tumor mesenquimal más común y el tipo de sarcoma gastrointestinal más frecuente (“Gastrointerstinal Stromal Tumor (GIST)” 2017). El estudio de Soreide et al., 2016, encontró una incidencia por cada mil habitantes que fluctúa desde 4.3 a 21.1, incluyendo Estados Unidos y países de Europa y Asia.(Søreide et al. 2016) En Perú, se encontró un estudio realizado por Manrique M.N et al., 2012 en relación a la población atendida en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins donde se identificaron 103 casos desde el año 2002 hasta el 2010(Manrique et al. 2012). Es de notar que el objetivo de dicho estudio no fue estimar prevalencias ni incidencias.

De igual manera, tal como se mencionó en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N. ° 051-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017, y como se evidenció en las guías de práctica clínica, de NCCN (National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2017), GEIS (Andrés Poveda et al. 2017), SEOM(A. Poveda et al. 2016), y

ESMO (European Society for Medical Oncology (ESMO)/European Sarcoma Network Group 2014), incluidas en dicho dictamen, el tratamiento estándar de primera línea para GIST metastásico o irreseccable es imatinib en dosis 400 mg y se menciona la dosis de 800 mg como una alternativa adicional. Asimismo, luego de progresión a imatinib se menciona el uso de sunitinib. Sin embargo, en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N. ° 051-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017 el cual tuvo como objetivo evaluar la eficacia y seguridad del uso de sunitinib para el tratamiento de GIST que ha progresado a imatinib, se observó que la razón riesgo beneficio no era clara, por lo cual se decidió no aprobar el uso de sunitinib para el tratamiento de GIST metastásico que ha progresado a imatinib.

Brevemente, en dicho dictamen preliminar, se incluye como evidencia principal los resultados del ensayo publicado por dos artículos de Demetri et al., cuyo objetivo es evaluar el uso de sunitinib en pacientes que han progresado a imatinib. Así, en la publicación de Demetri et al., 2006 se observa que, al momento de realizar el análisis interino con respecto al tiempo hasta la progresión, los datos de sobrevida global eran bastante inmaduros, con lo cual no se puede calcular una mediana de tiempo de sobrevida. Adicionalmente, en el artículo de seguimiento de sobrevida global, luego de que los pacientes de placebo cruzaran al grupo de sunitinib, no se observa una diferencia estadísticamente significativa en relación al riesgo instantáneo de morir de sunitinib en comparación a placebo. Y a pesar de que los autores utilizan un modelo estadístico que toma en cuenta el cruzamiento, no se logra observar significancia estadística. Adicional a esto, según lo descrito en la evaluación de tecnología realizada por NICE, no se observa diferencia en calidad de vida, y más aún en la publicación del ensayo dentro del grupo de sunitinib se observa una mayor proporción de eventos adversos serios.

Por lo tanto, en la actualidad imatinib es el único tratamiento incluido dentro del Petitorio Farmacológico de EsSalud. A pesar de ello, existen pacientes que luego de haber progresado a altas dosis de imatinib, adquirieron sunitinib fuera de EsSalud, progresando también a esta alternativa. Así, existe un grupo de pacientes que en la actualidad ha progresado a ambos tratamientos, por lo que surge la necesidad de evaluar alternativas que podrían ser de beneficio para dichos pacientes.

Así, el presente dictamen preliminar tiene como objetivo evaluar la eficacia y seguridad del uso de regorafenib para el tratamiento de GIST metastásico con progresión de enfermedad luego de imatinib y sunitinib.



C. TECNOLOGIA SANITARIA DE INTERÉS: REGORAFENIB

Regorafenib es un inhibidor multiquinasa de los receptores de tirosina quinasa intracelulares y de membrana, con actividad antitumoral y anti angiogénica (Thangaraju, Singh, and Chakrabarti 2015). Este posee acción inhibitoria frente a receptores de tirosina quinasa claves en la angiogénesis, oncogénesis, el mantenimiento del microambiente tumoral, y en las vías de señalización de crecimiento y proliferación del tumor (Crona, Keisler, and Walko 2013), tales como el VEGFR1-3, BRAF, RET (Ferraro and Zalberg 2014).

Regorafenib con nombre comercial de Stivarga está aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) como tratamiento para pacientes con GIST localmente avanzando, irreseccable o metastásico que hayan sido previamente tratados con imatinib y sunitinib (“*Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products-Regorafenib*” 2017). Asimismo, la *European Medicines Agency* (EMA) también ha aprobado este medicamento con nombre comercial Stivarga para su uso en pacientes con GIST irreseccable o metastásico que hayan recibido tratamiento previo con imatinib y sunitinib (“*European Medicines Agency - Find Medicine - Stivarga*” 2017). Es de notar que este producto farmacéutico está etiquetado como un producto sujeto a monitoreo adicional, esto suele darse cuando aún hay poca evidencia de largo plazo en relación a los efectos del tratamiento. La dosis recomendada es de 160 mg (4 tabletas de 40 mg) tomadas de forma diaria por tres semanas (21 días), seguidas de una semana de descanso, considerando estas cuatro semanas (28 días) como un ciclo de tratamiento.

Según la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID); regorafenib con nombre comercial Stivarga cuenta en la actualidad con registro sanitario dentro del mercado peruano (EE00145), vigente hasta el 28 de octubre del 2018. Regorafenib se encuentra en presentación de comprimidos recubiertos¹ (vía oral) de 40 mg, cada caja contiene un frasco o tres frascos con 28 comprimidos recubiertos en cada frasco. Este medicamento es fabricado y distribuido por Bayer Pharmaceuticals AG Alemania. Según el sistema informático SAP R/3-EsSalud, regorafenib en tableta de 40 mg se adquirió por última vez en el 2016 a un precio por tableta de S/ 219.48. Como se mencionó previamente, la dosis es de 160 mg diarios por 21 días o tres semanas para cada ciclo de tratamiento. Así, el precio por ciclo de tratamiento sería de S/ 18,436.32 soles por paciente.

¹ Para fines de este documento comprimidos recubiertos hace referencia a tabletas.



III. METODOLOGIA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad del uso de regorafenib para el tratamiento de GIST metastásico con progresión de enfermedad luego de imatinib y sunitinib. Esta búsqueda se realizó utilizando los meta-buscadores: Translating Research into Practice (TRIPDATABASE) y National Library of Medicine (Pubmed-Medline). Adicionalmente, se realizó una búsqueda manual del listado de referencias bibliográficas de los estudios seleccionados a fin de identificar otros estudios que pudieran ser útiles para la presente evaluación. Por otro lado, se amplió la búsqueda revisando la evidencia generada por grupos internacionales que realizan revisiones sistemáticas (RS), evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC), tales como la Cochrane Group, The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), the Agency for Health care Research and Quality (AHRQ), The Scottish Medicines Consortium (SMC), y The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Esta búsqueda se completó revisando publicaciones de grupos dedicados a la educación, investigación y mejora de la práctica clínica oncológica dentro de América y Europa, como The National Comprehensive Cancer Network (NCCN), The American Society of Clinical Oncology (ASCO) y The European Society of Medical Oncology (ESMO). Por último, se completó la búsqueda ingresando a la página web www.clinicaltrials.gov, para así poder identificar ensayos clínicos en elaboración o que no hayan sido publicados aún, y así disminuir el riesgo de sesgo de publicación.

B. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

Se priorizó la selección de guías de práctica clínica (GPC), evaluación de tecnologías sanitarias (ETS), revisiones sistemáticas (RS) con o sin meta-análisis (MA), y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III que permitieran responder a la pregunta PICO formulada. En el caso de encontrar RS, se realizó una revisión de los ensayos clínicos incluidos dentro de dichas RS, para así corroborar que el presente dictamen incluyera todos los ensayos clínicos que pudieran responder a la pregunta PICO de interés. En el caso que las RS y/o MA identificados en la presente evaluación fueran de baja calidad o no solo incluyeran ensayos clínicos de fase III, se optó por extraer y evaluar de forma independiente los ensayos clínicos de fase III identificados en dichas RS. Por último, con respecto a las GPC se priorizaron aquellas consideradas de referencia para la especialidad; y/o cuya metodología incluyera la gradación de las recomendaciones brindadas y mostrara la evidencia utilizada para dichas recomendaciones.

C. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Con la finalidad de realizar una búsqueda específica pero lo suficientemente sensible (tomando en cuenta la pregunta PICO y los criterios de elegibilidad), los términos de búsqueda utilizados consideraron la población de interés, la intervención y el diseño del estudio. Para ello se utilizaron términos Mesh², lenguaje libre y filtros específicos para cada buscador.

- GIST:
 - GIST
 - "gastrointestinal stromal tumor"
 - "Gastrointestinal Stromal Tumors"(Mesh)

- Regorafenib:
 - Stivarga
 - regorafenib"
 - regorafenib (Mesh)

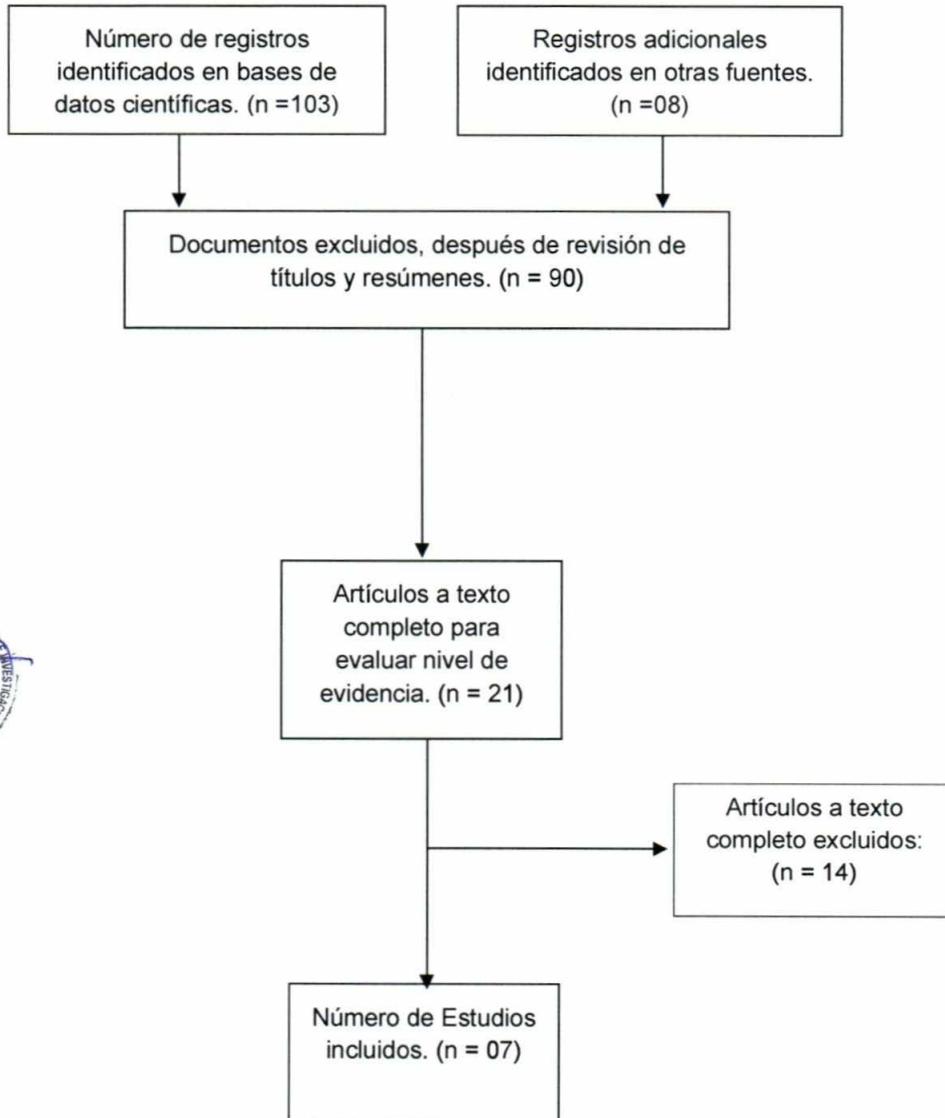
- Tipos de publicación considerados (incluyendo diseños de estudios):
 - clinical trial
 - systematic review
 - meta-analysis



² Los términos Mesh (Medical Subject Headings, en castellano "encabezados de temas médicos") es un vocabulario controlado de términos de la librería nacional de Medicina de los Estados Unidos (NLM, por sus siglas en inglés), los cuales permiten indexar artículos según temas de interés. Por lo tanto, suponen una herramienta fundamental para la búsqueda de artículos publicados.

IV. RESULTADOS

FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE BIBLIOGRAFÍA ENCONTRADA



A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

Se realizó la búsqueda bibliográfica y de evidencia científica hasta octubre 2017 para el sustento del uso de regorafenib para el tratamiento de GIST metastásico con progresión a enfermedad luego de imatinib y sunitinib. Se presenta la evidencia disponible según el tipo de publicación priorizada en los criterios de inclusión (i.e., GP, ETS, RS y ECA fase III).

Guías Clínicas (GPC):

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- National Comprehensive Cancer Network (NCCN), Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) - Soft Tissue Sarcoma V 2.2017.
- Poveda et al., 2017 Grupo Español de investigación en Sarcomas (GEIS) guidelines for gastrointestinal sarcomas (GIST).
- Poveda et al., 2016; Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM)-Clinical Guideline for gastrointestinal sarcomas (GIST).
- European Society for Medical Oncology (ESMO)-Gastrointestinal stromal tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines 2014.

Evaluaciones de Tecnología Sanitaria (ETS):

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación

- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) – pCODR expert review committee (pERC). Stivarga for Gastrointestinal Stromal Tumours. 2014.
- Scottish Medicines Consortium (SMC) - Regorafenib (Stivarga). Treatment of adult patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors (GIST) who progressed on or are intolerant to prior treatment with imatinib and sunitinib. 2015.

Publicaciones **NO** incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- The National Institute for Health and Care Excellence (NICE)-Regorafenib for treating advanced gastrointestinal stromal tumour.



En la actualidad NICE se encuentra realizando una evaluación de tecnología en relación al uso de regorafenib para GIST avanzando. Esta evaluación tiene una fecha tentativa de publicación para el 15 de noviembre del presente año. Antes de la publicación de este dictamen de revisó la página web y aun no estaba la ETS.



Revisiones sistemáticas (RS):

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

No se incluyeron revisiones sistemáticas



Publicaciones NO incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- Abdel-Rahman et al., 2015- Systemic therapy options for advanced gastrointestinal stromal tumors beyond first-line imatinib: a systematic review.

No se incluyó esta RS debido a que los ensayos clínicos de fase III que incluye dicha RS, solo uno se ajusta a la pregunta PICO de interés del presente dictamen, el cual es incluido de manera individual en la sección de ensayos clínicos del presente dictamen (ensayo GRID, publicado por Demetri et al., 2013).

- Wu et al., 2014- Clinical efficacy of second-generation tyrosine kinase inhibitors in imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumors: a meta-analysis of recent clinical trials.

No se incluyó esta RS por el mismo motivo por el cual no se incluyó la revisión de Abdel-Rahman et al., 2015, descrito líneas más arriba. De los ensayos incluidos el único ensayo de fase III que se ajusta a la pregunta PICO es del ensayo GRD publicado por Demetri et al., 2013 el cual se incluye en el presente dictamen.



Ensayos Clínicos (EC):

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- Demetri et al., 2013-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.

Publicaciones NO incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- Poolo et al., 2015-Health utility of patients with advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST) after failure of imatinib and sunitinib: findings from GRID, a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study of regorafenib versus placebo.(Poole et al. 2015).

No se incluyó esta publicación porque el objetivo fue medir los valores de utilidad del estado de salud según el estado de la enfermedad, sin tomar en cuenta el grupo de tratamiento. Así, que ambos grupos de tratamientos fueron combinados. De hecho, en este artículo se menciona que más adelante se publicará un artículo adicional donde se describan los resultados de calidad de vida según el tratamiento recibido.

- Komatsu et al., 2015 Regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumors following imatinib and sunitinib treatment: a subgroup analysis evaluating Japanese patients in the phase III GRID trial.(Komatsu et al. 2015).

No se incluyó esta publicación porque presenta solo los resultados del análisis por subgrupo de la población japonesa del ensayo GRID, cuyos resultados globales son incluidos en el presente dictamen.

- Son et al., 2017- Efficacy and Safety of Regorafenib in Korean Patients with Advanced Gastrointestinal Stromal Tumor After Failure of Imatinib and Sunitinib: A Multicenter Study Based on the Management Access Program.(Son et al. 2017)

No se incluyó esta publicación ya que esta describe los resultados del uso de regorafenib en pacientes enrolados en un programa de acceso Koreano cuyo objetivo fue comparar si los resultados obtenidos eran similares a los obtenidos por los pacientes del brazo que recibió regorafenib en el ensayo GRID.

B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

European Society for Medical Oncology (ESMO)-Gastrointestinal stromal tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines 2014 (European Society for Medical Oncology (ESMO)/European Sarcoma Network Group 2014)

La descripción metodológica de esta guía, tomando en cuenta las características consideradas en el dominio de rigor metodológico del instrumento AGREE II, y sus recomendaciones en torno al tratamiento se describen de manera detallada en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N. ° 051-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017. Brevemente, en relación al tratamiento de GIST, para la enfermedad metastásica o localmente avanzada e irresecable, esta guía recomienda el uso de imatinib como tratamiento estándar (IIIA). Luego de progresión o intolerancia a imatinib se recomienda el uso sunitinib como segunda línea de tratamiento (IB).

Con respecto a la PICO de interés del presente dictamen, se menciona que de presentarse progresión a sunitinib para dichos pacientes, se recomienda el uso de regorafenib a una dosis de 160 mg por tres semanas en un ciclo de cuatro semanas. Esta recomendación está gradada como IB, es decir que se basan en evidencia de por lo menos un ensayo clínico aleatorizado y controlado, grande, y de buena calidad, o en un meta análisis de ensayos clínicos aleatorizados sin heterogeneidad y que la evidencia de eficacia es fuerte a moderada, pero con un limitado beneficio clínico y por lo tanto es generalmente recomendada. La recomendación del uso de regorafenib para progresión o falla a respuesta luego de imatinib y sunitinib se basa en los resultados de un ensayo clínico publicado por Demetri et al., 2013, el cual se describe a detalle en la sección de ensayos clínicos del presente documento.

Poveda et al., 2016; Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM)- Clinical Guideline for gastrointestinal sarcomas (GIST)(A. Poveda et al. 2016)

La descripción metodológica de esta guía, tomando en cuenta las características consideradas en el dominio de rigor metodológico del instrumento AGREE II, y sus recomendaciones en torno al tratamiento se describen de manera detallada en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N. ° 051-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017. Brevemente, con respecto a la enfermedad metastásica esta guía recomienda el uso de imatinib con una dosis estándar de 400 mg u 800 mg al día, en casos como mutaciones en el exón 9 (IA). En pacientes que han fallado a imatinib 400 mg se recomienda subir la dosis a 800 mg (IIIB) o iniciar uso de sunitinib (IIB).

En relación a la PICO de interés, en los casos de resistencia imatinib y sunitinib, esta guía recomienda el uso de regorafenib. Esta recomendación esta gradada como IIB, es decir que la evidencia utilizada para dar esta recomendación proviene de al menos un estudio experimental bien diseñado, o de ensayos clínicos aleatorizados, pero con una alta incidencia de falsos negativos o positivos. La evidencia detrás de la recomendación del uso de regorafenib tras resistencia a imatinib y sunitinib, al igual que la guía de ESMO, también se basa en resultados de un ensayo clínico publicado por Demetri et al., 2013, el cual se describe más adelante a detalle en la sección de ensayos clínicos del presente documento.



Poveda et al., 2017 Grupo Español de Investigación en Sarcomas (GEIS) guidelines for gastrointestinal sarcomas (GIST)(Andrés Poveda et al. 2017)

La descripción metodológica de esta guía, tomando en cuenta las características consideradas en el dominio de rigor metodológico del instrumento AGREE II, y sus recomendaciones en torno al tratamiento se describen de manera detallada en el dictamen preliminar de evaluación de tecnología sanitaria N°051-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017. Brevemente, para el tratamiento de enfermedad irresecable o metastásica, en pacientes cuya enfermedad ha progresado luego de falla con imatinib, primero se recomienda revisar adherencia al tratamiento con imatinib y discontinuar cualquier otro medicamento que pueda hacer interacción con este, luego se recomienda aumento de dosis a 800mg (IIIB). Adicionalmente, como terapia subsecuente a imatinib se recomienda el uso de sunitinib (IA).

En relación a la PICO de interés, en pacientes que ha progresado a imatinib y sunitinib, se recomienda el uso de regorafenib (IIA). La evidencia detrás de la recomendación del uso de regorafenib tras resistencia a imatinib y sunitinib, al igual que la guía de ESMO y SEOM también se basa en resultados de un ensayo clínico publicado por Demetri et al., 2013, el cual se describe más adelante a detalle en la sección de ensayos clínicos del presente documento.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN), Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) - Soft Tissue Sarcoma V 2.2017(National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2017)

La descripción metodológica de esta guía, tomando en cuenta las características consideradas en el dominio de rigor metodológico del instrumento AGREE II, y sus recomendaciones en torno al tratamiento se describen de manera detallada en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N. ° 051-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017. Brevemente, para el tratamiento de GIST en pacientes con enfermedad irresecable o metastásica, con un estado de desempeño 0-2 se recomienda escalar en la dosis de imatinib según como sea tolerada por el paciente (2A). Asimismo, también otra opción recomendada es cambiar a sunitinib (categoría 1).

En relación a la pregunta PICO de interés, en caso de progresión a sunitinib o imatinib se recomienda el uso de regorafenib. Esta recomendación está gradada con categoría 1. Las recomendaciones de categoría 1 se basan en un alto nivel de evidencia y existe consenso uniforme por parte del panel de NCCN de que la intervención es apropiada. La evidencia detrás de la recomendación del uso de regorafenib tras resistencia a imatinib y sunitinib, al igual que en la guía de ESMO, SEOM, y GEIS se basa en resultados de un ensayo clínico publicados por Demetri et al., 2013, el cual se describe más adelante a detalle en la sección de ensayos clínicos del presente documento.



ii. EVALUACIONES DE TECNOLOGIAS SANITARIAS

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) – pCODR expert review committee (pERC). Stivarga for Gastrointestinal Stromal Tumours. 2014 (Pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR) 2014)

En esta ETS se evaluó el uso de regorafenib como tratamiento para pacientes con GIST metastásico y/o irresecable que hubieran progresado o presentaran intolerancia a imatinib y sunitinib. Luego de hacer dicha evaluación se menciona que el comité revisor experto de pCODR (pERC) decide recomendar el financiamiento de regorafenib en dicha población dentro de Canadá. Sin embargo, esta decisión está sujeta a que se mejore la costo-efectividad del tratamiento. Adicionalmente, se menciona que los pacientes que utilicen regorafenib en esta condición deben tener un ECOG 0 a 1.

El pERC toma dicha decisión porque considera que hay un beneficio clínico y estadístico en términos de supervivencia libre de progresión. Sin embargo, considera que al precio ofertado y con los mejores estimados de la razón de costo efectividad incremental (ICER), los cuales consideran regorafenib mejor terapia de soporte, dicha intervención no podría ser considerada costo-efectiva en comparación a solo mejor terapia de soporte.

Esta ETS incluye un único estudio, el ensayo GRID, cuyos resultados principales son publicados por Demetri et al., 2013. Este ensayo es la evidencia central del presente dictamen preliminar y se describe más adelante en la presente sección. En relación a la evaluación económica realizada para la ETS de CADTH, se menciona que esta consideró los costos de adquisición de regorafenib, el costo del manejo, el costo por eventos adversos, el costo de la mejor terapia de soporte en combinación con el tratamiento, y los costos de una condición terminal (*end of life*). El efecto clínico se extrapoló de los resultados del ensayo GRID ajustado por el cruce del grupo de placebo hacia el grupo de regorafenib.

Scottish Medicines Consortium (SMC) - Regorafenib (Stivarga). Treatment of adult patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors (GIST) who progressed on or are intolerant to prior treatment with imatinib and sunitinib. 2015 (“Scottish Medicines Consortium Regorafenib (Stivarga)” 2017)

Este SMC *advice*³ tuvo como objetivo evaluar el uso de regorafenib para el tratamiento de pacientes adultos con GIST irresecable o metastásica que hubiesen progresado o

³ Es un documento donde se realiza una evaluación acerca del uso de un producto para una condición específica y a partir de dicha evaluación se genera una recomendación hacia el panel del servicio nacional de salud de Escocia (NHS Scotland) y al comité terapéutico y de drogas (ADTC, por sus siglas en inglés) sobre el uso de ese fármaco dentro de Escocia.

fueran intolerantes a tratamientos previos con imatinib y sunitinib. La evaluación de se realizó bajo el proceso de *ultra-orphan* y *end of life process*. Con lo cual se tomó en cuenta las opiniones obtenidas en las reuniones entre los clínicos y pacientes (PACE), así como el esquema de acceso a los pacientes (PAS). Tomando en consideración todo lo previamente mencionado y considerado una mejora por parte de regorafenib en la mediana de supervivencia libre de progresión de 3.9 meses en comparación a placebo, la SMC decide aceptar el uso de regorafenib dentro del servicio nacional de salud de Escocia.



El PAS es un esquema propuesto por la compañía farmacéutica con la finalidad de mejorar la costo-efectividad del tratamiento. La evaluación de este esquema propuesto se da de manera independiente a la evaluación de la tecnología realiza por SMC. Así, el PAS propuesto para regorafenib consistió en un descuento confidencial, el cual fue considerado factible por el grupo revisor del PAS (PASAG). Por otro lado, cuando un medicamento es considerado como un tratamiento para el final de la vida (*end of life*) o para tratar enfermedades raras (*orphan* o *ultra-orphan*), las compañías farmacéuticas pueden solicitar que se convoque un PACE, el cual da la opción de que las opiniones de los pacientes y especialistas tengan un mayor peso en la evaluación realizada por SMC. El objetivo final del PACE es tener información que permita la discusión de los potenciales beneficios, que podría tener el fármaco que está siendo evaluado en los pacientes. Por último, para que un medicamento sea considerado por SMC como medicina para el final de la vida esta debe ser utilizada en una condición cuyo estado normalmente llevaría a la muerte dentro de tres años con los tratamientos actualmente disponibles. Por otro lado, una medicina ultra huérfana se considera a una medicina utilizada para tratar una condición con una prevalencia de 1 en 50,000 o menos (aproximadamente 100 personas dentro de Escocia). Así, los fármacos evaluados mediante este proceso incluyen un marco de decisión más amplio que los fármacos evaluados por el proceso regular.



No obstante, la evidencia detrás de esta evaluación en relación a eficacia y seguridad proviene del ensayo GRID, cuyos resultados principales son reportados por Demetri et al., 2013 el cual es detallado en el presente dictamen más adelante en esta sección. Asimismo, también se mencionan los resultados de calidad de vida obtenidos, los cuales fueron exploratorios y no fueron publicados en el artículo de Demetri et al., 2013. En relación a ello la SMC cita el reporte de evaluación de la indicación de uso de regorafenib realizado por la EMA, sin embargo, no se ha encontrado ese documento. Así, la SM describe lo siguiente en torno a calidad de vida: "se evaluó la calidad de vida utilizando el cuestionario de calidad de vida EORTC QLQ-C30 y las herramientas de EuroQol EQ-5D. El porcentaje de culminación de la evaluación de calidad de vida pasó de 92 % en la línea basal a 64 % al tercer ciclo de tratamiento. Se observó que el estado global de salud y las cinco dimensiones funcionales se deterioraron en el tiempo de manera similar en ambos grupos. Sin embargo, en la sub-escala de función de rol si hubo un deterioro clínico significativo en el grupo de regorafenib. Utilizando el

EQ-5D se midió un deterioro en el estado de salud similar para ambos grupos, pero solo fue clínicamente significativo para el cambio de la línea basal al final del tratamiento cegado”.

En resumen, la decisión de SMC de aceptar el uso de regorafenib para GIST irresecable o metastásica que hubiesen progresado o fueran intolerantes a tratamientos previos con imatinib y sunitinib dentro del servicio nacional de salud de Escocia se basa en el ensayo GRID en terminos de eficacia, calidad de vida (reportando por en documento de la EMA) y seguridad. Sin embargo, la evaluación toma en consideración para la decisión un marco más amplio por considerarse una medicina *end of life* y *ultra orphan*, dándole mayor peso a las opciones de los clínicos y pacientes. Adicional a ello, su aprobación queda sujeta al descuento ofrecido por la compañía farmacéutica a través del PAS, donde se tiene que asegurar que el fármaco permanezca al costo pactado o a un costo menor.

iii. ENSAYOS CLÍNICOS

Demetri et al., 2013-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 (Demetri et al. 2013)

En la página de registros de ensayos clínicos *clinicaltrials.gov*, se menciona que este ensayo aún está activo, pero ya no se encuentra reclutando pacientes. Actualizado al 5 de octubre del 2017. NTC01271712.

Es un ensayo de fase III, aleatorizado, controlado, doble ciego y multicéntrico (incluyó 17 países entre América del norte, Europa y Asia). El objetivo de este ensayo fue evaluar la eficacia y seguridad del uso de regorafenib en pacientes que hubiesen progresado luego de falla a por lo menos a imatinib o sunitinib.

Entre algunos de los principales criterios de inclusión y exclusión, se menciona que se incluyeron a pacientes que presentaran GIST metastásico o irresecable confirmado histológicamente, con falla a imatinib ya sea por progresión o intolerancia; y falla a sunitinib por progresión. Dichos pacientes habían podido recibir otras terapias sistémicas con la excepción de inhibidores VEGFR distintos a sunitinib. Asimismo, también se requirió que los pacientes tuvieran por lo menos una lesión medible, que se hubieran resueltos los efectos tóxicos de las terapias previas con grados de severidad 1 o menos, con función hematológica, hepática, cardíaca, y renal adecuada. Por último, solo se incluyeron pacientes con ECOG 0-1.

Se aleatorizó a un total de 199 pacientes a una razón de 2:1 a recibir regorafenib (n=133) o placebo (n=66), respectivamente. Para dicha aleatorización se utilizó



bloques de 12 y se estratificó por línea de tratamiento y región geográfica. Se consideraron dos grupos de línea de tratamiento, 1) los pacientes que estuvieran en tercera línea, es decir que hubieran fallado previamente a imatinib y sunitinib; y 2) los pacientes con falla a más líneas de tratamiento adicionales a imatinib y sunitinib. En relación a región geográfica, se consideraron dos grupos, 1) los pacientes de los centros ubicados en Asia; y 2) los pacientes en los centros ubicados en el resto del mundo.



Para el grupo que recibió regorafenib, se utilizó una dosis 160 mg diarios por tres semanas en un ciclo de cuatro semanas. Asimismo, esto se replicó para el grupo que recibió placebo de tal forma que se respetara el cegamiento, el cual se mantuvo hasta progresión de enfermedad según evaluación central, toxicidad inaceptable o hasta que el paciente saliera del estudio. Adicionalmente a las dosis recibidas se administró mejor terapia de soporte para ambos grupos. A los pacientes en los cuales se levantó el cegamiento a causa de progresión, se les ofreció pasar a recibir regorafenib (de estar en el grupo placebo), o continuar con regorafenib (de estar en el grupo de regorafenib), en ambos casos según criterio del investigador. Por otro lado, para todos los pacientes que recibieran regorafenib la dosis de 160 mg diarios puede retrasarse o reducirse de acuerdo a toxicidad inaceptable.



El desenlace principal de eficacia fue la sobrevida libre de progresión (SLP). Así, se calculó realizar el análisis final de SLP luego de 144 eventos, considerando un poder de 0.94 y un nivel de significancia de una cola de 0.01. Además, se planeó un análisis interino de sobrevida global al momento que se realizara este análisis final de SLP. Luego de realizarse el análisis final de SLP se abrió el ciego para todos los pacientes.

Así, de los 133 que fueron asignados a recibir regorafenib, un paciente falleció antes de empezar a recibir regorafenib, y 38 discontinuaron tratamiento. De los que discontinuaron tratamiento, 21 fueron por progresión de enfermedad; y el resto fue por eventos adversos (n=8), o porque optaron por retirarse del estudio (n=4), por muerte (n=2) por violación de protocolo (n=2), y por falta de eficacia (n=1). De los 94 pacientes que continuaron recibiendo regorafenib, 54 lo recibieron en el periodo de cegamiento y 41 continuaron recibéndolo luego de romper el ciego. Por otro lado, para los pacientes asignados a placebo 7 discontinuaron su uso, de los cuales 4 fueron por eventos adversos. De los 59 que siguieron con tratamiento, 56 pasaron a recibir regorafenib una vez que se abrió el ciego. Finalmente, al momento de cierre administrativo, del grupo de regorafenib, 77 pacientes seguían recibiendo tratamiento y del grupo de placebo, 3 seguían recibiendo placebo y 33 regorafenib.

El desenlace de principal fue la sobrevida libre de progresión según RECIST 1.1 modificado. Este fue definido según evaluación central (i.e., por radiólogos, distintos a los investigadores del estudio, cegados a la asignación e información de los pacientes), la cual consistió de dos radiólogos y un tercero en caso de discrepancia o

de que las evaluaciones de los dos radiólogos no fueran realizadas en la misma fecha. Los desenlaces secundarios fueron la sobrevida global, el tiempo hasta la progresión, la tasa de respuesta objetiva, la tasa de control de enfermedad, seguridad, y tolerabilidad. Adicional a estos desenlaces se menciona que se evaluó la calidad de vida, la farmacocinética, biomarcadores, y la sobrevida libre de progresión en pacientes en quienes se levantó el cegamiento. Los análisis de eficacia se realizaron en la población por intención a tratar. Por otro lado, los análisis de seguridad se realizaron en la población que hubiera recibido por lo menos una dosis de tratamiento (ya sea regorafenib o placebo). Finalmente, se planeó un análisis interino de sobrevida global al momento de análisis sobrevida libre de progresión.



A continuación se describen los resultados en relación a los desenlaces de la pregunta PICO de interés del presente documento.

Sobrevida libre de progresión

Este desenlace fue el principal para este estudio y se definió utilizando RECIST 1.1 modificado específicamente para evaluar GIST. Los criterios utilizados fueron los siguientes: Los ganglios linfáticos no se seleccionaron como lesiones target, las lesiones en hueso tampoco se seleccionaron como lesiones target, y PET (tomografía de emisión de positrones por sus siglas en inglés) no fue aceptado para la evaluación radiológica. En relación a un nuevo nódulo tumoral dentro de una masa tumoral preexistente este solo se consideró como evidencia de progresión si la lesión era de la menos dos centímetros de tamaño y era definitivamente una nueva lesión activa de GIST; o la lesión se encontraba expandida en por lo menos dos evaluaciones imagenológicas seguidas. Este análisis se realizó luego de que se alcanzaron 144 eventos, tal como se calculó inicialmente, considerando un poder de 0.94 y un nivel de significancia de una cola de 0.01.



Así, al momento del análisis (considerando solo la data sin levantar el doble ciego), de 133 pacientes asignados a regorafenib el 40 % seguía recibiendo regorafenib y de 66 paciente en el grupo de placebo 5 % seguían recibiendo placebo. Por otro lado, como se mencionó previamente existe un grupo que luego de haber progresado se les ofreció la opción de cruzar al grupo de regorafenib (de estar en el grupo de placebo) o se seguir utilizando regorafenib (de estar en el grupo de regorafenib). Del total de pacientes de regorafenib (n=41) que continuaron con regorafenib, 24 seguían recibéndolo al momento del análisis. En el grupo de placebo de los 56 pacientes que cruzaron a recibir regorafenib, 33 lo siguieron recibiendo al momento del análisis. Según la evaluación por revisión central, la mediana de sobrevida libre de progresión en los pacientes que seguían recibiendo el tratamiento de forma doblemente cegada fue de 4.8 meses (IQR 1.4-9.2) para el grupo de regorafenib y de 0.9 meses (IQR 0.9-1.8) para el grupo placebo. Es de notar que no se reporta si la diferencia de las medianas fue estadísticamente significativa, lo cual no se puede determinar de forma

visual debido a que los intervalos de IQR se cruzan. Se observó que el riesgo instantáneo de muerte para el grupo que recibió regorafenib fue 73 % menor en comparación al grupo placebo, siendo esta diferencia estadísticamente significativa (HR:0.27; IC95 %: 0.19-0.39; valor $p < 0.001$). El beneficio observado en términos de sobrevida libre de progresión evaluado de manera central fue similar en los subgrupos evaluados menos en el subgrupo de pacientes que recibieron imatinib por menos de seis meses, donde en el grupo que recibió menos de seis meses imatinib no hubo una diferencia estadísticamente significativa.

Sobrevida global

Se realizó un análisis interino de sobrevida global al momento de evaluar la sobrevida libre de progresión encontrándose que el porcentaje de muertes fue bastante similar entre ambos grupos (22 % para el grupo de regorafenib en comparación a 26 % para el grupo placebo). Asimismo, no se encontró diferencias estadísticamente significativas en relación a la razón de riesgo instantáneo (HR: 0.77; IC95 %: 0.42-1.4; valor $p = 0.199$). A pesar de que el valor p está muy por encima del punto de corte de significancia estadística (con lo cual es claro que no es significativo estadísticamente), no se menciona que se haya utilizado algún método que tomara en consideración el desgaste del alfa al momento de hacer el análisis interino de la sobrevida global.

Calidad de vida

No se reportan los resultados de calidad de vida.

Seguridad y tolerabilidad

En el periodo de doble cegamiento todos los pacientes del grupo de regorafenib presentaron eventos adversos. Esto también se observó en el grupo placebo donde el 92 % de los pacientes también presentó algún evento adverso por más de que no estuvieran recibiendo un tratamiento activo adicional a mejor terapia de soporte. En relación a los eventos adversos considerados asociados al fármaco, éstos se reportaron en el 98 % de los pacientes en el grupo de regorafenib y en el 68 % del grupo placebo. El evento adverso de cualquier grado más común fue el síndrome mano-pie (56 % para el grupo de regorafenib y 14 % para el grupo placebo), seguido por hipertensión (49 % y 17 %, respectivamente), diarrea (40 % y 5 %, respectivamente), fatiga (39% y 27 %, respectivamente), y mucositis oral (39 % y 8 %, respectivamente). Eventos adicionales a estos se presentaron en menos del 25 % para el grupo de regorafenib y en menos del 10 % para el grupo de placebo. Eventos adversos de grado 3 se presentaron en el 58 % de los pacientes, siendo el síndrome mano-pie, e hipertensión los eventos adversos de grado 3 más frecuentes para el grupo de regorafenib. En relación a los otros eventos adversos estos se presentaron en 5 % o menos para el grupo de regorafenib y en 2 % o menos para el grupo de



placebo. Con relación a e eventos adversos de grado 4 estos dieron menos del 3 % para ambos grupos y para eventos adverso de grado 5 se reportó en el 5 % de paciente para ambos grupos; sin embargo, se menciona que solo el 2 % para ambos grupos fueron eventos relacionados a la droga. Finalmente, en relación a eventos adversos serios, estos se reportaron en el 29 % del grupo de regorafenib, siendo dolor abdominal (4 %), fiebre (2 %) y deshidratación (2 %) los eventos más comunes; en el grupo placebo, el 21 % de los pacientes presentaron algún evento adverso serio siendo fatiga (3 %) y dolor (3 %) los más comunes. La pérdida final de pacientes en el estudio por eventos adversos fue similar para ambos grupos, sin embargo, la modificación de dosis fue más frecuente en el grupo de regorafenib que en el grupo de placebo (72 % en comparación a 26 %).



V. DISCUSIÓN

Se realizó una revisión en relación a la evidencia disponible hasta octubre 2017 con respecto al uso de regorafenib para el tratamiento de GIST metastásico con progresión de enfermedad luego tratamiento con imatinib y sunitinib. Así, se identificaron cuatro GPC, dos ETS, y un ensayo clínico de fase III, el ensayo GRID, publicado por Demetri et al., 2013. Este ensayo es la principal evidencia utilizada en las cuatro GPC revisadas y la principal evidencia para eficacia y seguridad evaluada en las dos ETS identificadas.



En relación a las GPC, las cuatro guías de manera homogénea recomiendan regorafenib para GIST metastásico o irresecable luego de progresión a imatinib y sunitinib. A pesar de que los sistemas de gradación varían según las guías, la gradación dada para esta recomendación no condice entre las guías, puesto que una guía la gradúan con su categoría más alta (NCCN), mientras las demás no. Más allá de que la valoración de la calidad de evidencia y fuerza de recomendación varíe según la guía y su sistema de gradación, es de notar que todas se basan en los resultados del ensayo GRID publicados por Demetri et al., 2013 el cual es la principal evidencia en torno al uso de regorafenib para GIST metastásico luego de uso de imatinib y sunitinib.



Con respecto a las evaluaciones realizadas por pCODR y SMC, se observa que si bien ambas instituciones recomiendan o aprueban el financiamiento de regorafenib en pacientes con GIST irresecable y/o metastásico que ha progresado a imatinib y sunitinib, estas aprobaciones están sujetas a un descuento en el costo del tratamiento. Así, el PERC decide recomendar regorafenib condicional a que se mejore la costo-efectividad del mismo. De igual manera, la SMC además de realizar la evaluación de regorafenib bajo la modalidad del proceso para tratamientos *ultra-orphan* y *end-of-life*, en el cual las opiniones del grupo de pacientes y clínicos (PACE) toma especial relevancia; esta agencia solo aprueba el uso de regorafenib con la condición de que se mantenga el acuerdo establecido en el PAS. El PAS es un esquema de tratamiento para el paciente propuesto por la empresa farmacéutica donde se considera una reducción en el costo del medicamento. Con lo cual, ambas agencias evaluadoras coinciden en que, al costo ofertado, sin descuentos pactados con la empresa farmacéutica, regorafenib no es un tratamiento costo-efectivo.



El ensayo GRID, cuyos resultados publicados por Demetri et al., 2013 son la evidencia para las recomendaciones de uso de regorafenib, es un ensayo de fase III aleatorizado, multicéntrico, doble ciego contra placebo. Este ensayo tuvo como objetivo principal evaluar eficacia en términos de sobrevida libre de progresión, y seguridad y tolerancia del fármaco. Asimismo, al momento de evaluar la sobrevida libre de progresión se realizó un análisis interino para evaluar la sobrevida global, la

cual fue considera un desenlace secundario para este ensayo. Adicionalmente como desenlace exploratorio se evaluó la calidad de vida; sin embargo, los resultados obtenidos de esa evaluación no se presentan en el artículo realizado por Demetri et al., 2013. Así, en relación a eficacia se observaron diferencias significativas con respecto a la sobrevida libre de progresión (HR:0.27; IC95 %: 0.19-0.39; valor $p < 0.001$), con una mediana de 4.8 meses (IQR 1.4-9.2) para el grupo de regorafenib y de 0.9 meses (IQR 0.9-1.8) para el grupo placebo. Es de notar los intervalos de los RIQ de las medianas se cruzan y que no se presenta los intervalos de confianza ni el valor p de la diferencia de dichas medianas, con lo cual no es posible saber si la modesta diferencia de 3.9 meses sería significativa estadísticamente. Por otro lado, al momento de hacer en análisis de sobrevida libre de progresión, se realizó un análisis interino de sobrevida global. Así, se observó que la diferencia obtenida en sobrevida libre de progresión no de tradujo en una diferencia en sobrevida global (HR: 0.77; IC95 %: 0.42-1.4; valor $p = 0.199$).

Así, como se mencionó en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N°051-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017, a la fecha el argumento de que los desenlaces como sobrevida libre de progresión sean desenlaces de eficacia clínicamente relevante no es del todo convincente. Esto se debe a que no es claro que las diferencias en la carga tumoral, las cuales pueden ser transitorias, se traduzcan en diferencias en desenlaces clínicamente relevantes para el paciente como la sobrevida global. Adicionalmente, también se debe tener en cuenta que, si bien un retraso en la ocurrencia de la progresión de la enfermedad puede brindar al paciente un periodo transitorio de beneficio traducido a una mejoría en el estado de bienestar del paciente, dicho beneficio puede verse mermado de manera importante e inclusive anularse por la presencia de los eventos adversos derivados del mismo tratamiento, con lo cual la calidad de vida del paciente podría verse afectada sustancialmente. Por lo tanto, desenlaces como sobrevida libre de progresión pueden ser interpretados con mayor claridad cuando van de la mano con una evaluación de la calidad de vida del paciente; siempre y cuando esta última este hecha de manera apropiada y tenga un bajo riesgo de sesgo.

En relación a la evaluación de la calidad de vida, si bien esta es mencionada como un desenlace exploratorio, sus resultados no se reportan en la publicación de Demetri et al., 2013. De hecho, se encontró una publicación de Poolo et al., 2015 la cual se describe en la lista de artículo no incluidos en la sección de sinopsis, en la cual se toma los datos de la evaluación de calidad de vida del ensayo GRID, sin embargo, sus resultados no son considerados en el presente dictamen ya que no permiten evaluar la calidad de vida en torno a los diferentes grupos de intervención (regorafenib vs placebo), sino en relación a la condición de la enfermedad (progresión vs no progresión) para establecer las utilidades según el estado de transición de la condición. Sin embargo, en ese mismo artículo se menciona que en otro artículo posterior se publicaran los resultados de la evaluación de calidad de vida en torno a los grupos de intervención. No se ha identificado dicho artículo. Sin embargo, en la evaluación



realizada por SMC se presenta un breve resumen de los resultados, mencionando que se evaluó la calidad de vida utilizando el cuestionario de calidad de vida EORTC QLQ-C30 y las herramientas de EuroQol EQ-5D. Con un porcentaje de culminación de la evaluación que empezó en 92 % en la línea basal y bajó a 64 % al tercer ciclo de tratamiento. Con esta data se observó que el estado global de salud y las cinco dimensiones funcionales se deterioraron en el tiempo de manera similar en ambos grupos. Sin embargo, en la sub-escala de función de rol si hubo un deterioro clínico significativo en el grupo de regorafenib a comparación del grupo placebo. Por último, utilizando el EQ-5D se midió un deterioro en el estado de salud similar para ambos grupos, pero solo fue clínicamente significativo para el cambio de la línea basal hasta el final del tratamiento cegado. Adicionalmente, en relación a la seguridad y tolerancia de regorafenib se observó eventos adversos que serían considerados asociados a regorafenib en ambos grupos; sin embargo, en el grupo de regorafenib la proporción fue considerablemente mayor (98 % en comparación a 69 %), siendo el síndrome mano-pie y la hipertensión los de mayor frecuencia para todos los grados de severidad y también para grado 3 de severidad. Por otro lado, a pesar de que la pérdida final de pacientes en el estudio por eventos adversos fue similar para ambos grupos, la modificación de dosis fue más frecuente en el grupo de regorafenib que en el grupo de placebo (72 % en comparación a 26 %). Finalmente, en relación a eventos adversos serios, estos se reportaron en el 29 % del grupo de regorafenib y en el 21 % del grupo placebo.



En resumen, observamos que, si bien las GPCs recomiendan el uso de regorafenib como tratamiento luego de imatinib y sunitinib, estas recomendaciones se basan en evidencia proveniente únicamente de los hallazgos del ensayo GRID, publicado por Demetri et al., 2013. Los cuales, como bien se menciona solo lograron demostrar una modesta diferencia en términos de sobrevida libre de progresión en relación a la disminución de riesgo instantáneo, más no se observa un análisis que permita afirmar que la diferencia de 3.9 meses de las medianas a favor de regorafenib, sea estadísticamente significativa, lo cual no puede concluirse observando solo los IQR presentados, ya que estos se cruzan entre sí. Asimismo, esta diferencia en la sobrevida libre de progresión no llega a traducirse en diferencias en sobrevida global al momento de su análisis interino. Debido a que solo se observa diferencias en el riesgo en relación a sobrevida libre de progresión, un desenlace cuya relevancia clínica no es del todo convincente, la evaluación de la calidad de vida toma mayor relevancia. Con ello, tal como se menciona en la evaluación de SMC en torno a la calidad de vida, no se muestran diferencias entre los grupos en relación al deterioro del estado de salud, adicionalmente, en la sub-escala de función de rol si se encuentra un deterioro clínico significativo en el grupo de regorafenib. Además, en relación a los eventos adversos se observa una mayor proporción de eventos adversos en el grupo de regorafenib, donde si bien las pérdidas por eventos adversos son similares, las disminuciones de dosis son bastante más frecuente en el grupo de regorafenib (72 %), con un 29 % de eventos adversos serios versus a 21 % de eventos adversos serios de

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N. ° 052-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017
EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DE REGORAFENIB PARA EL TRATAMIENTO DE TUMOR ESTROMAL DEL TRACTO
GASTROINTESTINAL (GIST) METASTÁSICO CON PROGRESIÓN DE ENFERMEDAD LUEGO DE IMATINIB Y SUNITINIB

placebo. Por último, las ETSs utilizan la misma evidencia y deciden aprobar el uso de regorafenib solo cuando la empresa fabricante brinda un descuento confidencial en el precio que permite que el uso de regorafenib llegue a ser costo-efectivo para ambos servicios de salud.



VI. CONCLUSIONES

- En el presente documento evaluó la evidencia científica publicada hasta octubre 2017 en relación al uso de regorafenib para el tratamiento de GIST metastásico con progresión de enfermedad luego de imatinib y sunitinib.
- El tratamiento estándar de primera línea para GIST metastásico o irresecable es imatinib en dosis 400 mg y se menciona la dosis de 800 mg como una alternativa adicional. Asimismo, luego de progresión a imatinib se menciona el uso de sunitinib. Sin embargo, en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N. ° 051-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017 el cual tuvo como objetivo evaluar la eficacia y seguridad del uso de sunitinib para el tratamiento de GIST que ha progresado a imatinib, se decidió no aprobar el uso de sunitinib para el tratamiento de GIST metastásico que ha progresado a imatinib.
- A la fecha, la evidencia de uso de regorafenib en pacientes con GIST metastásico que han progresado a imatinib y sunitinib, recaen en los resultados del ensayo GRID, publicados por Demetri et al., 2013. Así, las cuatro guías de práctica clínica y las dos ETS incluidas basan sus recomendaciones en los resultados de este ensayo. El ensayo GRID es un ensayo de fase III, aleatorizado, y doble ciego contra placebo. Este ensayo tuvo como objetivo principal evaluar eficacia en términos de sobrevida libre de progresión, y seguridad y tolerancia del fármaco. Se observaron diferencias significativas con respecto a la sobrevida libre de progresión (HR:0.27; IC95 %: 0.19-0.39; valor p <0.001), con una mediana de 4.8 meses (IQR 1.4-9.2) para el grupo de regorafenib y de 0.9 meses (IQR 0.9-1.8) para el grupo placebo. Sin embargo, esta deferencia no se tradujo en una diferencia en el análisis interino de la sobrevida global (HR: 0.77; IC95 %: 0.42-1.4; valor p =0.199). Asimismo, el rango intercuartil de las medianas de sobrevida libre de progresión se cruzan entre si y no se presenta una prueba estadística de las diferencias de dichas medianas, que permita concluir que esta diferencia de 3.9 meses es estadísticamente significativa.
- Debido a que solo se observa diferencias en el riesgo en relación a sobrevida libre de progresión, un desenlace cuya relevancia clínica no es del todo convincente, la evaluación de la calidad de vida toma mayor relevancia. Con ello, tal como se menciona en el documento de Scottish Medicines Consortium (SMC) en torno a evaluación de la calidad de vida del ensayo GRID, no se muestran diferencias entre los grupos en relación al deterioro del estado de salud, adicionalmente, en la sub-escala de función de rol si se encuentra un deterioro clínico significativo en el grupo de regorafenib.



DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.° 052-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017
EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DE REGORAFENIB PARA EL TRATAMIENTO DE TUMOR ESTROMAL DEL TRACTO
GASTROINTESTINAL (GIST) METASTÁSICO CON PROGRESIÓN DE ENFERMEDAD LUEGO DE IMATINIB Y SUNITINIB



- En relación a los eventos adversos se observa una mayor proporción de eventos en el grupo de regorafenib, donde si bien las pérdidas por eventos adversos son similares, las disminuciones de dosis son bastante más frecuente en el grupo de regorafenib (72 %), con un 29 % de eventos adversos serios versus a 21 % de eventos adversos serios de placebo. Así, no queda claro la razón riesgo beneficio en relación al uso de regorafenib en la población de interés del presente dictamen.



- Por último, es de notar que las ETSs, las cuales utilizan la misma evidencia en relación a eficacia y seguridad, consideran que, al precio ofertado, regorafenib no resulta ser una alternativa costo-efectiva, con lo cual condicionan su aprobación a un descuento confidencial ofrecido por la compañía farmacéutica que permita que regorafenib alcance la costo-efectividad dentro de sus sistemas de salud.

- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias-IETSI no aprueba el uso de regorafenib para el tratamiento de GIST metastásico con progresión de enfermedad luego de imatinib y sunitinib.



VII. RECOMENDACIONES

El equipo desarrollador de esta evaluación recomienda reevaluar la evidencia cuando se concluya el ensayo NTC01271712, con la finalidad de identificar artículos donde pueden publicarse resultados de seguimiento. Asimismo, NICE a la fecha se encuentra trabajando una ETS en relación al uso de regorafenib en la población de interés del presente dictamen, la cual podría incluir información adicional a la incluida en el presente dictamen. No obstante, los médicos especialistas de identificar otras alternativas existentes a ser empleadas en casos similares como éstos pueden enviar sus propuestas para ser evaluadas por el IETSI bajo el contexto de la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016.



VIII. BIBLIOGRAFÍA

Crona, Daniel J., Meredith D. Keisler, and Christine M. Walko. 2013. "Regorafenib: A Novel Multitargeted Tyrosine Kinase Inhibitor for Colorectal Cancer and Gastrointestinal Stromal Tumors." *The Annals of Pharmacotherapy* 47 (12): 1685–96. doi:10.1177/1060028013509792.

Demetri, George D., Peter Reichardt, Yoon-Koo Kang, Jean-Yves Blay, Piotr Rutkowski, Hans Gelderblom, Peter Hohenberger, et al. 2013. "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)* 381 (9863): 295–302. doi:10.1016/S0140-6736(12)61857-1.

"Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products-Regorafenib." 2017. Accessed April 25. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process>.

"European Medicines Agency - Find Medicine - Stivarga." 2017. Accessed April 25. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002573/human_med_001684.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.

European Society for Medical Oncology (ESMO)/European Sarcoma Network Group. 2014. "Gastrointestinal Stromal Tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up." <http://www.esmo.org/Guidelines/Sarcoma-and-GIST/Gastrointestinal-Stromal-Tumours>.

Ferraro, Danielle, and John Zalcborg. 2014. "Regorafenib in Gastrointestinal Stromal Tumors: Clinical Evidence and Place in Therapy." *Therapeutic Advances in Medical Oncology* 6 (5): 222–28. doi:10.1177/1758834014544892.

"Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST)." 2017. *Sarcoma Foundation of America*. Accessed April 26. <http://www.curesarcoma.org/patient-resources/sarcoma-subtypes/gist/>.

Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) Seguro Social de Salud del Perú (EsSalud). 2017. "Eficacia Y Seguridad Del Uso de Sunitinib Para El Tratamiento de GIST Metastásico Con Progresión de Enfermedad Al Tratamiento Con Imatinib. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 051-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017. Lima, Perú. 2017."

Komatsu, Yoshito, Toshihiko Doi, Akira Sawaki, Tatsuo Kanda, Yasuhide Yamada, Iris Kuss, George D. Demetri, and Toshiro Nishida. 2015. "Regorafenib for Advanced Gastrointestinal Stromal Tumors Following Imatinib and Sunitinib Treatment: A Subgroup Analysis Evaluating Japanese Patients in the Phase III GRID Trial." *International Journal of Clinical Oncology* 20 (5): 905–12. doi:10.1007/s10147-015-0790-y.



Manrique, María Nelly, César Soriano, Alejandro Yábar, Oscar Frisancho, and Alaciél Melissa Palacios. 2012. "Tumores Estromales Gastrointestinales: Evaluación Clinicopatológica Y Sobrevida En El Hospital Rebagliati." *Revista de Gastroenterología Del Perú* 32 (4): 357–65.



National Comprehensive Cancer Network (NCCN). 2017. "Soft Tissue Sarcoma V 2.2017-Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines)."

Pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR). 2014. "Stivarga for Gastrointestinal Stromal Tumours-pCODR Expert Review committee(pERC)-Final Recommendation." <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr-stivarga-gist-fn-rec.pdf>.



Poole, Chris D., Mark P. Connolly, Jane Chang, and Craig J. Currie. 2015. "Health Utility of Patients with Advanced Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST) after Failure of Imatinib and Sunitinib: Findings from GRID, a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Study of Regorafenib versus Placebo." *Gastric Cancer: Official Journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association* 18 (3): 627–34. doi:10.1007/s10120-014-0391-x.

Poveda, A., V. Martínez, C. Serrano, I. Sevilla, M. J. Lecumberri, R. D. de Beveridge, A. Estival, D. Vicente, J. Rubió, and J. Martín-Broto. 2016. "SEOM Clinical Guideline for Gastrointestinal Sarcomas (GIST) (2016)." *Clinical & Translational Oncology: Official Publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico* 18 (12): 1221–28. doi:10.1007/s12094-016-1579-9.

Poveda, Andrés, Xavier García Del Muro, Jose Antonio López-Guerrero, Ricardo Cubedo, Virginia Martínez, Ignacio Romero, César Serrano, Claudia Valverde, Javier Martín-Broto, and GEIS (Grupo Español de Investigación en Sarcomas/Spanish Group for Sarcoma Research). 2017. "GEIS Guidelines for Gastrointestinal Sarcomas (GIST)." *Cancer Treatment Reviews* 55 (April): 107–19. doi:10.1016/j.ctrv.2016.11.011.

"Scottish Medicines Consortium Regorafenib (Stivarga)." 2017. Accessed May 8. https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/1031_15_regorafenib_Stivarga/regorafenib_Stivarga.

Son, Myoung Kyun, Min-Hee Ryu, Joon Oh Park, Seock-Ah Im, Tae-Yong Kim, Su Jin Lee, Baek-Yeol Ryoo, Sook Ryun Park, and Yoon-Koo Kang. 2017. "Efficacy and Safety of Regorafenib in Korean Patients with Advanced Gastrointestinal Stromal Tumor after Failure of Imatinib and Sunitinib: A Multicenter Study Based on the Management Access Program." *Cancer Research and Treatment: Official Journal of Korean Cancer Association* 49 (2): 350–57. doi:10.4143/crt.2016.067.



Søreide, Kjetil, Oddvar M. Sandvik, Jon Arne Søreide, Vanja Giljaca, Andrea Jureckova, and V. Ramesh Bulusu. 2016. "Global Epidemiology of Gastrointestinal Stromal Tumours (GIST): A Systematic Review of Population-Based Cohort Studies." *Cancer Epidemiology* 40 (Supplement C): 39–46. doi:10.1016/j.canep.2015.10.031.



Thangaraju, P., H. Singh, and A. Chakrabarti. 2015. "Regorafenib: A Novel Tyrosine Kinase Inhibitor: A Brief Review of Its Therapeutic Potential in the Treatment of Metastatic Colorectal Carcinoma and Advanced Gastrointestinal Stromal Tumors." *Indian Journal of Cancer* 52 (3): 257–60. doi:10.4103/0019-509X.176690.

