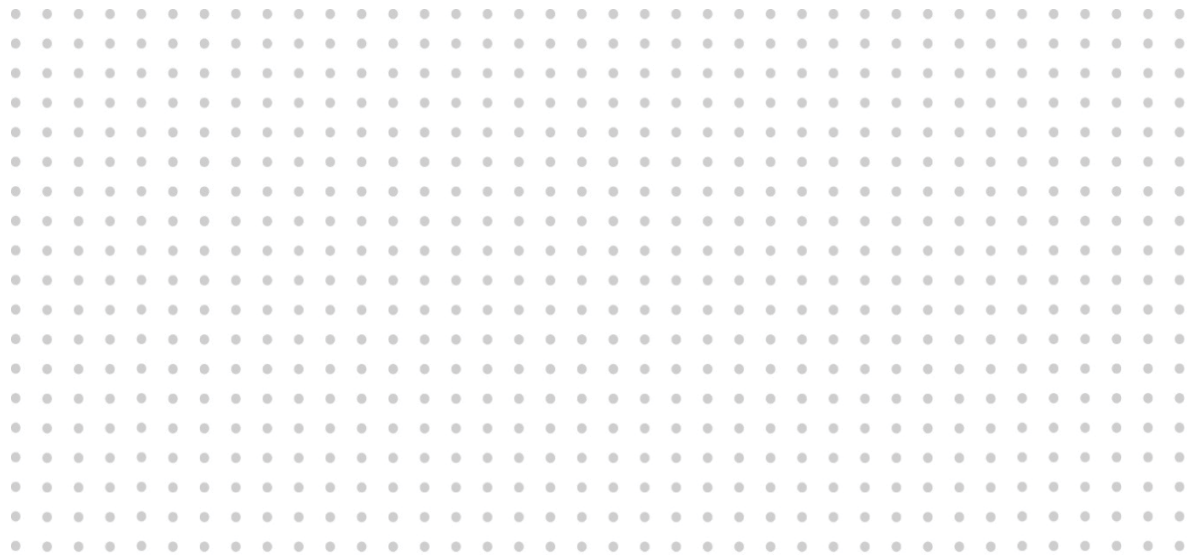


## INFORME DE INTERVENCIONES NO FAVORABLES 2018

Condición de Salud: Sarcoma del Tejido Blando

Tecnología Sanitaria Evaluada: Imatinib

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



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

Ministerio de Salud. Informe de Intervenciones No favorables. Sarcoma del tejido blando.  
Santiago, MINSAL 2018.

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

Fecha 1ª Edición: 2017

Fecha 2ª Edición: 2018

## ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN .....	4
2. SOLICITUD EN EVALUACIÓN .....	4
3. CONDICIÓN DE SALUD ANALIZADA .....	4
4. TECNOLOGÍAS SANITARIAS ANALIZADAS .....	4
5. RESUMEN EJECUTIVO .....	4
Descripción de la patología y datos epidemiológicos .....	4
Eficacia de los tratamientos .....	5
6. DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD .....	5
Diagnóstico e identificación de subgrupos .....	6
7. ALTERNATIVAS DISPONIBLES.....	6
8. DESCRIPCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS .....	7
9. ANÁLISIS CRITERIOS DE INGRESO .....	8
10. EFICACIA Y SEGURIDAD DE LOS TRATAMIENTOS .....	9
10.a. Efectividad de los tratamientos .....	9
10.b. Seguridad de los tratamientos .....	13
11. ANÁLISIS ECONÓMICO .....	16
12. IMPLEMENTACIÓN Y EFECTOS EN LAS REDES ASISTENCIALES .....	16
13. REPERCUSIONES ÉTICAS, JURÍDICAS Y SOCIALES.....	16
14. ALCANCE Y PLAZO DE LA EVALUACIÓN .....	16
15. CONCLUSIÓN .....	16
16. REFERENCIAS .....	17
17. AGRADECIMIENTOS.....	19

## SARCOMA DEL TEJIDO BLANDO

### 1. INTRODUCCIÓN

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

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

### 2. SOLICITUD EN EVALUACIÓN

Imatinib para el tratamiento de Sarcoma del tejido blando.

### 3. CONDICIÓN DE SALUD ANALIZADA

Pacientes adultos con diagnóstico de sarcoma del tejido blando, con dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) de carácter irreseccable, recidivante o metastásico que no son de elección para cirugía.

### 4. TECNOLOGÍAS SANITARIAS ANALIZADAS

Imatinib.

### 5. RESUMEN EJECUTIVO

#### Descripción de la patología y datos epidemiológicos

Este informe evalúa imatinib para pacientes con dermatofibrosarcoma protuberans de carácter irreseccable, recidivante o metastásico que no son de elección para cirugía, los cuales no están cubiertos por la Ley 20.850.

El dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) es un sarcoma de tejido blando infiltrante(1), poco frecuente y agresivo (2). Se presenta clínicamente en forma de placa indurada de crecimiento lento sobre la que aparecen nódulos a medida que el tumor progresa (3), se localiza inicialmente en la piel, desde donde invade tejidos más profundos (4).

La prevalencia se estima en 1 entre 10.000, y la incidencia anual es alrededor de 1 entre 200.000(1). Es más frecuente en adultos y jóvenes, pero también se presenta en niños (5).

El pronóstico general del DFSP es bueno, con una tasa de supervivencia a 10 años del 99,1%. La edad mayor de 50 años es un factor de riesgo de recurrencia local. Los pacientes con enfermedad metastásica viven en promedio dos años después del momento del diagnóstico (6).

### Eficacia de los tratamientos

Dado que el grado de la certeza en la evidencia es muy baja para una patología poco frecuente no cumple con el Título III De las Evaluaciones Favorables de la Norma Técnica N° 0192 del Ministerio de Salud, sobre el proceso de evaluación científica de la Evidencia establecido en el artículo 7° de la ley N°20.850, por lo que no se continúa con la evaluación.

### Cuadro resumen cumplimiento etapas de evaluación

Problema de Salud	Tratamiento solicitado	¿Fue evaluado?	Favorable/ No favorable	Etapas en que se excluye	Observaciones
Dermatofibrosarcoma	Imatinib	Si	No favorable	Efectividad	

## 6. DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD

El dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) es un sarcoma de tejido blando infiltrante(1), poco frecuente y agresivo (2) (1% del total de sarcomas), caracterizado por una alta tasa de recurrencia local y un bajo riesgo de metástasis a distancia. Se presenta clínicamente en forma de placa indurada de crecimiento lento sobre la que aparecen nódulos a medida que el tumor progresa (3). El DFSP inicialmente se presenta como una pequeña placa de color de piel normal, pardusca, marrón, rosada o violácea (3), a menudo de un tamaño de varios centímetros (5). Se localiza inicialmente en la piel, desde donde invade tejidos más profundos (4). Macroscópicamente esta neoformación dérmica no encapsulada, tiene bordes mal definidos, de crecimiento infiltrativo, de color gris, con áreas focales amarillas, de consistencia firme (7), aparece con mayor frecuencia en tronco y proximal en extremidades, y entre la segunda y quinta década de la vida. El tumor crece lentamente, típicamente a lo largo de años. Histológicamente se describen múltiples variantes, siendo la mayoría consideradas de bajo grado (a excepción de la variante con áreas

fibrosarcomatosas). El DFSP se caracteriza genéticamente por la translocación t (17;22) (q22; q13), que da como resultado la fusión del gen de la cadena alfa del colágeno tipo 1 con el gen del factor de crecimiento derivado de las plaquetas beta (PDGF-b). Este cambio genético está en el 90% de los DFSP, siendo útil para el diagnóstico diferencial con otros tumores de similar histología y asimismo dando base teórica para el funcionamiento de algunas terapias biológicas (que inhiban la vía de PDGF). La evolución de esta patología es crónica.

La prevalencia se estima en 1 entre 10.000, y la incidencia anual es alrededor de 1 entre 200.000(1). Es más frecuente en adultos y jóvenes, pero también se presenta en niños (5).

El pronóstico general del DFSP es bueno, con una tasa de supervivencia a 10 años del 99,1%. La edad mayor de 50 años es un factor de riesgo de recurrencia local. Los pacientes con enfermedad metastásica viven en promedio dos años después del momento del diagnóstico (6).

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

El diagnóstico se realiza mediante examen de piel, hallazgos histológicos, mediante una biopsia del tejido, el cual deberá presentar propiedades de un tumor fibroblástico bien diferenciado, y con una apariencia microscópica característica de fascículos entretejidos de células formando un patrón en remolino, así como tinción positiva para CD34.

Por otra parte, los estudios de imágenes como resonancia magnética nuclear o tomografía axial computarizada son los más útiles para evaluar la profundidad de la invasión tumoral o identificar los sitios de metástasis.

El subgrupo que se evaluará corresponde a pacientes adultos con dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) de carácter irresecable, recidivante o metastásico que no son de elección para cirugía.

## **7. ALTERNATIVAS DISPONIBLES**

Las alternativas de tratamiento para este subgrupo de pacientes son las siguientes:

1. Radioterapia, se utiliza para tumores irresecables, aunque con mayor frecuencia como terapia adyuvante después de la cirugía.
2. Quimioterapia para aliviar los síntomas.
3. Cirugía de las metástasis como tratamiento paliativo.

## 8. DESCRIPCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS

El imatinib mesilato es una terapia molecularmente dirigida de administración oral; funciona como inhibidor de tirosina kinasa con actividad contra varias vías de señalización, entre las cuales se cuenta la del receptor del factor de crecimiento plaquetario activado. Como la activación de esta vía de señalización es un evento genético muy frecuente en DFSP, podría tener actividad en esta enfermedad, lo cual sería de utilidad en el pequeño número de pacientes con enfermedad irresecable (3).

### Imatinib

#### Registro e Indicación

Imatinib cuenta con registro en el Instituto de Salud Pública para la condición evaluada.

**Tabla 1. Registro de imatinib en Instituto de Salud Pública**

Registro	Nombre	Fecha Registro ISP	Empresa	Principio Activo
F-20076/18	Glivec comprimidos recubiertos 100 mg (Imatinib Mesilato forma Cristalina Beta)	27/06/2013	Novartis Chile S.A.	Imatinib
F-23288/17	Glivec comprimidos recubiertos 400 Mg (Imatinib)	24/01/2017	Novartis Chile S.A.	Imatinib Mesilato forma Cristalina Beta
F-23494/17	Imatinib comprimidos recubiertos 400 Mg	08/06/2017	Laboratorios Raffo S.A.	Imatinib Mesilato
F-20779/14	Imatinib comprimidos recubiertos 100 Mg	23/01/2014	Eurofarma Chile S.A.	Imatinib
F-22373/15	Imatinib comprimidos recubiertos 100 Mg	29/12/2015	Pharmatech Chile S.A.	Imatinib
F-22483/16	Imatinib comprimidos recubiertos 100 Mg	07/03/2016	Laboratorio Chile S.A.	Imatinib
F-23589/17	Imatinib comprimidos recubiertos 100 Mg	28/08/2017	Laboratorios Raffo S.A.	Imatinib Mesilato
F-20961/14	Imatinib comprimidos recubiertos 400 Mg	17/03/2014	Eurofarma Chile S.A.	Imatinib
F-22372/15	Imatinib comprimidos recubiertos 400 Mg	29/12/2015	Pharmatech Chile S.A.	Imatinib
F-22484/16	Imatinib comprimidos recubiertos 400 Mg	07/03/2016	Laboratorio Chile S.A.	Imatinib
F-22416/16	Imavitae comprimidos recubiertos 100mg (Imatinib)	26/01/2016	Galenicum Health Chile S.P.A.	Imatinib

F-22415/16	Imavitae comprimidos recubiertos 400mg (Imatinib)	26/01/2016	Galenicum Health Chile S.P.A.	Imatinib
F-20533/13	Kadir Cápsulas 100 Mg	15/11/2013	Synthon Chile Ltda.	Imatinib
F-20734/13	Kadir Comprimidos recubiertos 100 Mg	27/12/2013	Synthon Chile Ltda.	Imatinib
F-20735/13	Kadir comprimidos recubiertos 400 Mg	27/12/2013	Synthon Chile Ltda.	Imatinib
F-17092/13	Matinac comprimidos recubiertos 400 Mg	24/09/2008	Pharma Investi de Chile S.A.	Imatinib
F-22405/16	Medigen cápsulas 100 Mg (Imatinib)	19/01/2016	Laboratorios Recalcine S.A.	Imatinib
F-22505/16	Medigen cápsulas 400 Mg (Imatinib)	14/03/2016	Laboratorios Recalcine S.A.	Imatinib
F-16197/17	Zeite comprimidos recubiertos 100 Mg	27/07/2007	Laboratorios Recalcine S.A.	Imatinib
F-15844/16	Zeite comprimidos recubiertos 400 Mg	29/12/2006	Laboratorios Recalcine S.A.	Imatinib

### Posología

La dosis recomendada para pacientes adultos con dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) es de 800 mg/día.

## 9. ANÁLISIS CRITERIOS DE INGRESO

Las tecnologías evaluadas en el presente informe cumplen los criterios establecidos en el artículo nº 6 del Reglamento que establece el proceso destinado a determinar los diagnósticos y tratamientos de alto costo con sistema de protección financiera, según lo establecido en los artículos 7° y 8° de la Ley N° 20.850. Éstos son:

1. Cobertura por la Ley 20.850: Las solicitudes de incorporación sólo pueden versar sobre diagnósticos o tratamientos basados ambos en exámenes diagnósticos y de seguimiento y, en el caso de tratamientos, además en medicamentos, elementos de uso médico o alimentos.
2. Pertinencia de la indicación: Los diagnósticos y tratamientos evaluados deberán, al momento de la solicitud, contar con registro o autorización con la indicación para la que ha sido propuesta la evaluación, en algún país que cuente con una autoridad regulatoria de alta vigilancia sanitaria (Instituto de Salud Pública, Agencia Europea de Medicamentos, FDA). Esta información fue extraída con fecha máxima el 29 de junio de 2018, del sitio electrónico del Instituto de Salud Pública.
3. Seguridad: Los diagnósticos y tratamientos evaluados no deberán tener reportes de reacciones adversas serias que hayan implicado una recomendación de restricción de uso



en el grupo de pacientes a evaluar o hayan sido cancelados o suspendidos los permisos o registros por alguna autoridad regulatoria de referencia (Instituto de Salud Pública, Agencia Europea de Medicamentos, FDA). Esta información fue provista por el Instituto de Salud Pública mediante Ordinario N° 591 del 05 de junio de 2018.

4. Umbral: Sólo podrán ser objeto de evaluación aquellos diagnósticos y tratamientos cuyo costo sea igual o superior al umbral nacional al que se refiere el artículo 6º de la ley y que se encuentra fijado, a la fecha de elaboración de este informe, en \$2.418.399, según consta en el Decreto N° 80 del 23 de octubre de 2015, de los Ministerios de Salud y Hacienda.
5. Disponibilidad del Fondo: Los presupuestos estimados de diagnósticos y tratamiento evaluados no deben superar el 110% del fondo disponible que fija el Ministerio de Hacienda, previo al proceso de solicitud de información a proveedores. Para efectos de la determinación del cumplimiento de este criterio, se utilizó la disponibilidad presupuestaria preliminar informada por el Ministerio de Hacienda a través del Ordinario N° 659 del 24 de abril de 2018, fijándose un gasto máximo de \$5.905 Millones de pesos (110% del fondo disponible) para el año 2019.

## 10. EFICACIA Y SEGURIDAD DE LOS TRATAMIENTOS

### 10.a. Efectividad de los tratamientos

En esta etapa se evaluó la eficacia de imatinib para el tratamiento de pacientes adultos con diagnóstico de dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) de carácter irreseccable, recidivante o metastásico que no son de elección para cirugía.

#### **Imatinib**

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

Población	Pacientes adultos con diagnóstico de dermatofibrosarcoma protuberans irreseccable.
Intervención	Imatinib
Comparación	Placebo
Desenlaces (outcomes)	Sobrevida global, sobrevida libre de progresión, disminución del tamaño de masa tumoral en imágenes, efectos adversos grado 3 y 4.

Resultados de la búsqueda de evidencia

- No se identificaron revisiones sistemáticas evaluando imatinib en DFSP.
- Tampoco se identificaron ensayos relevantes en la búsqueda adicional.
- Una búsqueda en revisiones no sistemáticas y mediante la técnica de cross-citation se identificó un reporte (8) de dos estudios no aleatorizados (9,10).

**Tabla 2. Características de la evidencia encontrada**

<p>Cuál es la evidencia seleccionada.</p>	<p>No se identificaron revisiones sistemáticas ni ensayos controlados aleatorizados. Fueron detectados dos estudios no aleatorizados, SWOG-S0345 (9) y EORTC 62027 (10), ambos detenidos precozmente por bajo reclutamiento. Para mayores detalles consultar Matriz de Evidencia<sup>1</sup>.</p>
<p>Qué tipos de pacientes incluyeron los estudios</p>	<p><b>Criterios de inclusión SWOG-S0345 (9)</b>                  Adultos (&gt;18 años) con dermatofibrosarcoma protuberans o DFSP fibrosarcomatoso transformado confirmado histológicamente, irreseccable o bien imposible de resear con un resultado cosmético o funcional aceptable; al menos un sitio de enfermedad medible y 12 semanas o más desde cirugía; estado funcional ECOG ≤2, leucocitos ≥ 2.000/uL, recuento absoluto de neutrófilos ≥ 1.500/uL, plaquetas ≥ 100.000/uL, bilirrubina ≤ 1,5 veces el valor normal, SGOT o SGPT) ≤ 2,5 veces el valor normal y albúmina sérica ≥ 2,5 mg/dl. La presencia del rearreglo de PDGF-b no era criterio de inclusión pero fue confirmado tras el reclutamiento por PCR o secuenciación de ADN.</p> <p><b>Criterios de inclusión EORTC 62027 (10)</b>                  Adultos (&gt;18 años) con dermatofibrosarcoma protuberans o fibroblastoma de células gigantes confirmado histológicamente; enfermedad metastásica o avanzada no susceptible de cirugía o radioterapia con intención curativa, de acuerdo a la evaluación de un equipo multidisciplinario; enfermedad medible, tiempo desde cirugía, estado funcional y parámetros de laboratorio iguales a SWOG-S0345. La presencia del rearreglo de PDGF-b era criterio de inclusión y confirmada externamente por FISH.</p> <p><b>Características basales SWOG-S0345 (9)</b>                  Incluyeron 8 pacientes. Mediana de edad 48 años; 38% hombres; ECOG 0=87%, 1=12%, 2=1%; sin quimioterapia previa el 75%; ubicación primaria del tumor cabeza y cuello 37,5%, tronco y tórax 50% y extremidades 12,5%. 87% tenía el rearreglo de PDGF-b.</p> <p><b>Características basales EORTC 62027 (10)</b>                  Incluyeron 16 pacientes. Mediana de edad 47 años; 68% hombres; ECOG 0=62%,1=31%, 2=7%; ningún paciente había recibido quimioterapia previa; ubicación primaria del tumor cabeza y cuello 25%, tronco y tórax 43% y extremidades 31%. 100% de los pacientes tenía el rearreglo de PDGF-b.</p>
<p>Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios</p>	<p><b>Imatinib</b></p> <p>Dosis inicial de 400 mg al día (9) ó 400 mg dos veces al día (10).</p> <p>En el estudio SWOG, se permitía aumentar la dosis a 400 mg dos veces al día en caso</p>

<sup>1</sup> Imatinib para dermatofibrosarcoma protuberans <http://www.epistemonikos.org/matrixes/5b49f0927aac83589b260c6>

	<p>de progresión; hacían evaluaciones imagenológicas cada 8 semanas. La duración del protocolo de tratamiento era de 48 semanas (9).</p> <p>En el estudio de la EORTC, la duración mínima de tratamiento sin progresión documentada era de 14 semanas (con evaluaciones imagenológicas en semanas 2, 4, 6, 10 y 14). Si tras las 14 semanas las lesiones eran resecables logrando R0 se detenía la droga en estudio; si no lo eran, se mantenía el tratamiento con imatinib hasta la progresión de enfermedad (10).</p>
Qué tipo de desenlaces se midieron	<p><b>Desenlace primario</b></p> <p>Tasa de respuesta objetiva por RECIST (9);</p> <p>Tasa de pacientes sin progresión a las 14 semanas, definida por RECIST (imagenológica) (10).</p> <p><b>Desenlaces secundarios</b></p> <p>Sobrevida libre de progresión tras 1 año de tratamiento, frecuencia y severidad de efectos adversos (9).</p> <p>Sobrevida global, tasa de respuesta, tiempo a la progresión, efectos adversos (10).</p>
Financiamiento de los estudios	El estudio fue financiado por National Cancer Institute (NCI), Estados Unidos (9,10).

Resumen de resultados

**Tabla 3. Resumen de evidencia para imatinib en pacientes con dermatofibrosarcoma protuberans.**

Imatinib para dermatofibrosarcoma				
Pacientes	Dermatofibrosarcoma protuberans irresecable			
Intervención	Imatinib			
Comparación	No tratamiento			
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%)	Efecto	Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
<b>Mortalidad</b> Mediana de seguimiento 2,6 años	Medida de efecto no estimable (estudios no comparativos (2 estudios/ 24 pacientes) [5],[6])	6 de 24 pacientes (25%) fallecieron durante el seguimiento. En 5 casos se estimó que la causa del fallecimiento fue por progresión de la enfermedad. En 1 caso por causa cardiovascular.	⊕○○○ <sup>1</sup> Muy baja	No está claro si imatinib tiene un efecto sobre la mortalidad, porque la certeza de la evidencia es muy baja.
<b>Efectos adversos severos</b> Mediana de seguimiento 2,6 años	Medida de efecto no estimable (estudios no comparativos (2 estudios/	No se reportó el total de efectos adversos severos (grado 3 o superior). Por separado, los efectos adversos más frecuentes fueron	⊕○○○ <sup>1</sup> Muy baja	No está clara la frecuencia de efectos adversos atribuibles a imatinib, porque

	24 pacientes) [5],[6]	neutropenia (16%) y fatiga (16%).		la certeza de la evidencia es muy baja.
<p><b>GRADE:</b> grados de evidencia del GRADE Working Group (ver más adelante).  <sup>1</sup> Los estudios no corresponden a ensayos aleatorizados. Se disminuyó la certeza de la evidencia adicionalmente por tratarse de estudios no controlados.</p>				

Otras consideraciones para la toma de decisión

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

Esta evidencia se aplica a pacientes con dermatofibrosarcoma protuberans irresecable, con buena función de órganos y buen estado funcional, en los cuales se detecta el rearrreglo de PDGF-b. Como ya se señaló, esta es una condición muy rara (hay un 2% de metástasis a distancia a 10 años, y ese porcentaje considera pacientes resecables e irresecables).

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

Se seleccionó el desenlace mortalidad total porque se considera el desenlace adecuado para la toma de decisiones en pacientes metastásicos, si bien ésta es una condición rara y de baja mortalidad. No identificamos información sobre la validez de la sobrevida libre de progresión u otros desenlaces sustitutos en esta patología, sin embargo, las conclusiones de este informe no se modificarían en caso de haberse considerado la sobrevida libre de progresión dada la muy baja certeza de la evidencia encontrada. El periodo de seguimiento se seleccionó por ser el único disponible, aunque reconocemos que puede ser insuficiente en esta patología de curso larvado. No incluimos la tasa de respuesta objetiva, 37% de respuesta parcial confirmada en imágenes a las 14-16 semanas, reportada por los autores, por ser un desenlace imagenológico y que no considera los síntomas ni calidad de vida de los pacientes.

▪ **Diferencia entre este resumen y otras fuentes**

Las conclusiones de este informe no coinciden con el reporte identificado, que entrega una conclusión más optimista sobre el efecto de esta intervención, en base al efecto en otros desenlaces (tasa de respuesta en imágenes y resecciones).

Dado que el grado de la certeza en la evidencia es muy baja para una patología poco frecuente no cumple con el Título III De las Evaluaciones Favorables de la Norma Técnica N° 0192 del Ministerio de Salud, sobre el proceso de evaluación científica de la Evidencia establecido en el artículo 7° de la ley N°20.850, por lo que no se continúa con la evaluación.

## 10.b. Seguridad de los tratamientos

**Tabla 4. Reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos reportados por la European Medicines Agency.**

<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>	Hipocalcemia, 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 cardíacos</b>	
<i>Poco frecuentes:</i>	Palpitaciones, taquicardia, insuficiencia cardíaca congestiva <sup>3</sup> , edema Pulmonar.
<i>Raras:</i>	Arritmia, fibrilación auricular, paro cardíaco, infarto de miocardio, angina de pecho, derrame pericárdico.
<i>Frecuencia no conocida:</i>	Pericarditis*, tamponamiento cardíaco*.
<b>Trastornos vasculares<sup>4</sup></b>	
<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, disfgia, 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 hepáticos.
<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 <sup>9</sup> , artralgia, dolor óseo <sup>10</sup> .
<i>Frecuentes:</i>	Hinchazón de las articulaciones.
<i>Poco frecuentes:</i>	Rigidez de articulaciones y músculos.
<i>Raras:</i>	Debilidad muscular, artritis, rabiomilosis/miopatía.
<i>Frecuencia no conocida:</i>	Necrosis avascular/necrosis de cadera*, retraso en el crecimiento en niños*.
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	
<i>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 creatinofosfoquinasa sérica, aumento de la lactatodeshidrogenasa sérica, aumento de la fosfatasa alcalina sérica.
<i>Raras:</i>	Aumento de amilasa sérica.

Fuente: Anexo 1. Ficha técnica o resumen de las características de European Medicines Agency

## **11. ANÁLISIS ECONÓMICO**

No se evaluó esta dimensión, en conformidad con el Título III De las Evaluaciones Favorables de la Norma Técnica N° 0192 del Ministerio de Salud, sobre el proceso de evaluación científica de la evidencia establecido en el artículo 7° de la Ley N°20.850.

## **12. IMPLEMENTACIÓN Y EFECTOS EN LAS REDES ASISTENCIALES**

No se evaluó esta dimensión, en conformidad con el Título III De las Evaluaciones Favorables de la Norma Técnica N° 0192 del Ministerio de Salud, sobre el proceso de evaluación científica de la evidencia establecido en el artículo 7° de la Ley N°20.850.

## **13. REPERCUSIONES ÉTICAS, JURÍDICAS Y SOCIALES**

No se evaluó esta dimensión, en conformidad con el Título III De las Evaluaciones Favorables de la Norma Técnica N° 0192 del Ministerio de Salud, sobre el proceso de evaluación científica de la evidencia establecido en el artículo 7° de la Ley N°20.850.

## **14. ALCANCE Y PLAZO DE LA EVALUACIÓN**

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

## **15. CONCLUSIÓN**

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



## 16. REFERENCIAS

1. Orpha.net [Internet]. Available from: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease\\_Search.php?lng=ES&data\\_id=9285&MISSING\\_CONTENT=Dermatofibrosarcoma-protuberans&title=Dermatofibrosarcoma-protuberans&search=Disease\\_Search\\_Simple%0A%0A](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=9285&MISSING_CONTENT=Dermatofibrosarcoma-protuberans&title=Dermatofibrosarcoma-protuberans&search=Disease_Search_Simple%0A%0A)
2. William M Mendenhall, MD Mark T Scarborough, MD Franklin P Flowers M. Uptodate. Dermatofibrosarcoma protuberans: Epidemiology, pathogenesis, clinical presentation, diagnosis, and staging [Internet]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/dermatofibrosarcoma-protuberans-epidemiology-pathogenesis-clinical-presentation-diagnosis-and-staging>
3. Serra-Guillén C, Llombart B, Sanmartín O. Dermatofibrosarcoma protuberans. Actas Dermosifiliogr [Internet]. 2012 Nov;103(9):762–77. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0001731011005217>
4. Sanmartín O, Llombart B, López-Guerrero JA, Serra C, Requena C, Guillén C. Dermatofibrosarcoma protuberans. Actas Dermosifiliogr [Internet]. 2007 Mar;98(2):77–87. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0001731007700194>
5. Kempf W, Hantschke, Kutzner H BW. Dermatopathology [Internet]. Springer, editor. Germany; Available from: <https://books.google.cl/books?id=PwjuTamXGmkC&pg=PA244&dq=dermatofibrosarcoma&hl=es&sa=X&ved=0ahUKEwjzrqHA1eDbAhWTnJAKHYbCAXkQ6AEIXTAH#v=onepage&q&f=false>
6. Brooks J, Ramsey ML. Cancer, Dermatofibrosarcoma Protuberans [Internet]. StatPearls. 2018. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30020677>
7. Rodríguez M, González M R-GA. Dermatofibrosarcoma protuberans. Rev Cent Dermatológico Pascua [Internet]. 2003;12(2). Available from: <http://www.medigraphic.com/pdfs/derma/cd-2003/cd032j.pdf>
8. Rutkowski P, Van Glabbeke M, Rankin CJ, Ruka W, Rubin BP, Debiec-Rychter M, et al. Imatinib mesylate in advanced dermatofibrosarcoma protuberans: pooled analysis of two phase II clinical trials. J Clin Oncol [Internet]. 2010 Apr 1;28(10):1772–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20194851>
9. (NCI) National Cancer Institute. Imatinib Mesylate in Treating Patients With Locally Recurrent or Metastatic Dermatofibrosarcoma Protuberans [Internet]. 2004. Available

from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00084630>

10. European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC. Imatinib Mesylate in Treating Patients With Locally Advanced or Metastatic Dermatofibrosarcoma Protuberans or Giant Cell Fibroblastoma [Internet]. 2004. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00085475>

## **17. AGRADECIMIENTOS**

Se agradece a los especialistas que participaron en la discusión sobre la efectividad del tratamiento.