



**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. ° 051-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017 EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DE SUNITINIB PARA EL TRATAMIENTO DE GIST METASTÁSICO CON PROGRESIÓN DE ENFERMEDAD AL TRATAMIENTO CON IMATINIB**

**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*



## **EQUIPO REDACTOR**

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias- IETSI-ESSALUD.
2. Maribel Marilú Castro Reyes - Sub Gerente, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
3. Verónica Victoria Peralta Aguilar – Directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
4. Paula Alejandra Burela Prado - Equipo Técnico Evaluador, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - 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. 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.

## LISTA DE ABREVIATURAS

ASCO	American Society of Clinical Oncology
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos, Insumos, y Drogas del Perú
ECA	Ensayo Clínico Aleatorizado y controlado
ECOG	Eastern cooperative oncology Group
EMA	European Medicines Agency
ESMO	European Society for Medical oncology
ETS	Evaluación de Tecnología Sanitaria
FDA	Food and Drug Administration (US)
GIST	Tumores estromales gastrointestinales
GPC	Guías de Práctica Clínica
ICER	Incremental Cost-Effectiveness ratio
MA	Meta-Análisis
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
QALY	Quality-adjusted life-year
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RS	Revisión sistemática
SMC	Scottish Medicines Consortium

## CONTENIDO

<b>I. RESUMEN EJECUTIVO .....</b>	<b>5</b>
<b>II. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>7</b>
A. ANTECEDENTES .....	7
B. ASPECTOS GENERALES .....	8
C. TECNOLOGIA SANITARIA DE INTERÉS: SUNITINIB .....	9
<b>III. METODOLOGIA .....</b>	<b>11</b>
A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	11
B. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD.....	11
C. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA .....	12
D. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD.....	12
<b>IV. RESULTADOS .....</b>	<b>13</b>
A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA.....	14
B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA .....	15
i. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA.....	15
ii. EVALUACIONES DE TECNOLOGIAS SANITARIAS .....	19
iii. ENSAYOS CLÍNICOS .....	21
<b>V. DISCUSIÓN.....</b>	<b>25</b>
<b>VI. CONCLUSIONES.....</b>	<b>29</b>
<b>VII. RECOMENDACIONES .....</b>	<b>31</b>
<b>VIII. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>32</b>

## I. RESUMEN EJECUTIVO

- Los tumores estromales gastrointestinales, conocidos como GIST por sus siglas en inglés, son tumores mesenquimales que se encuentran en el tracto gastrointestinal, representando al tipo de tumor mesenquimal más común. Asimismo, GIST también es el tipo de sarcoma gastrointestinal más frecuente. A nivel mundial, incluyendo Estados Unidos y países de Europa y Asia, la incidencia por cada mil habitantes fluctúa entre los 4.3 y 21.1. En Perú, la información en relación a la frecuencia de GIST es escasa; sin embargo, 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, aunque el objetivo de dicho estudio no fue estimar la prevalencia.
- El tratamiento de primera línea para GIST metastásico es imatinib, en la actualidad, este se encuentra incluido dentro del Petitorio Farmacológico de EsSalud. Sin embargo, hay pacientes que progresan a imatinib, surgiendo la necesidad de evaluar otras posibles alternativas de tratamiento. Así, el presente dictamen preliminar tiene como objetivo evaluar la eficacia y seguridad de uso de sunitinib para el tratamiento de GIST metastásico con progresión a enfermedad luego de imatinib.
- Sunitinib con nombre comercial SUTENT y comercializado por Pfizer, es una terapia dirigida de tipo molécula pequeña que inhibe la actividad tirosina quinasa en distintas proteínas como VEGFR-1, VEGFR-2, FLT3, KIT, PDGFRa, y PDGFRb, con lo cual presentaría actividad antitumoral y antiangiogénica. Se encuentra aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) y la *European Medicines Agency* (EMA) para su uso en *tumor estromal gastrointestinal* (GIST) luego de progresión de enfermedad o intolerancia a imatinib.
- A la fecha la evidencia detrás del uso de sunitinib recae en los resultados del ensayo publicado por Demetri et al., 2006, el que es la evidencia principal utilizada detrás de las recomendaciones realizadas en relación al uso de sunitinib por las GPCs identificadas y también como evidencia central de eficacia evaluada por la ETS realizada por NICE. En dicho ensayo se observó que la mediana de dosis de imatinib utilizada en ambos grupos fue de 800 mg (rango de 300 mg a 1600 mg y 400 mg a 1600 mg para placebo) con lo cual, el 50 % de la población habría progresado a la misma dosis o una dosis más elevada, lo cual es de relevancia ya que la población PICO de interés no solo ha progresado a imatinib a 400 mg, sino también a imatinib a 800 mg.

- En relación a los desenlaces de interés del presente dictamen, se presentan los resultados del interino de tiempo hasta la progresión del tumor y sobrevida global. Observándose una diferencia estadísticamente significativa en relación al tiempo hasta la progresión de tumor, beneficiando al grupo de sunitinib. Sin embargo, es de notar, que a pesar de que se tomó en cuenta el método de Lan-DeMets utilizando los límites de detenimiento de O'Brien–Fleming, como aproximación para estimar el gasto del alfa por ser un análisis interino, según Bassler et al., 2010, habría una sobreestimación de alrededor del 30 % del riesgo observado en relación al riesgo esperado de no haberse truncado el ensayo. Asimismo, no se menciona si la sobrevida global fue estadísticamente significativa considerando el punto de corte de significancia luego de haber considerado el desgaste del alfa al ser un análisis interino. Por otro lado, en el artículo donde se publican los resultados de seguimiento Demetri et al., 2012, el cual incluye la fase abierta, no se encuentra una diferencia en la sobrevida global estadísticamente significativa aún después de utilizar un método que tomara en cuenta el cruce del grupo placebo a sunitinib.
- Adicionalmente, el argumento de que desenlaces como *tiempo hasta la progresión* sea un desenlace de eficacia clínicamente relevante no es del todo convincente, más cuando el posible beneficio obtenido, debido al retraso en la ocurrencia de la progresión, puede disminuirse de manera importante e inclusive anularse por la presencia de los eventos adversos derivados del mismo tratamiento, los cuales podrían impactar sustancialmente en la calidad de vida del paciente. Esto es de especial importancia en ensayos donde no se observa una diferencia en la calidad de vida, tal como menciona la ETS de NICE, o donde no existe un reporte detallado que permita evaluar la calidad de vida. Adicional a esto, la proporción de pacientes que presentó eventos adversos serios en el grupo de sunitinib fue del 20 %.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias-IETSI no aprueba el uso de sunitinib para el tratamiento de GIST metastásico con progresión a enfermedad luego de imatinib.

## II. INTRODUCCIÓN

### A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación de la eficacia y seguridad del uso de sunitinib para el tratamiento de GIST metastásico con progresión a enfermedad luego de imatinib. Se realiza esta evaluación a solicitud del médico oncólogo Rodrigo Auqui Flores; a través del Comité Farmacoterapéutico del Hospital Almanzor 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 de uso del producto farmacéutico sunitinib no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, según la siguiente pregunta PICO:

#### Red Asistencial Lambayeque:

<b>P</b>	Pacientes mayores de 18 años con GIST (tumor estromal gastrointestinal) resistente a tratamiento previo con imatinib ECOG 0-2. Sin alteraciones orgánicas y metabólicas clínicamente significativas respecto a los exámenes auxiliares de función hepática, renal, y hematológica.
<b>I</b>	Sunitinib 50 mg vía oral en esquema de cuatro semanas “on” seguido de dos semanas de descanso “off” para completar un ciclo de seis semanas hasta progresión de enfermedad y/o toxicidad limitante.
<b>C</b>	No hay comparador disponible en EsSalud.
<b>O</b>	La mediana de tiempo a la progresión (TTP) es de 27.3 semanas para sunitinib comparado a 6.4 semanas para el placebo.  La sobrevida libre de progresión es favorable a sunitinib frente a placebo por criterios RECIST (mediana de 5.6 meses versus 1.4 meses).  Sobrevida global (16.8 meses para sunitinib vs 15 meses para placebo), la mayoría de pacientes en placebo hicieron crossover a sunitinib en la fase de apertura del estudio.

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO, se llevaron reuniones técnicas con el médico oncólogo Manuel Leiva Gálvez del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren; 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:

<b>P</b>	Paciente adulto con diagnóstico de GIST (tumor estromal gastrointestinal) metastásico con progresión de enfermedad a imatinib (dosis óptimas 400, 800)
<b>I</b>	Sunitinib
<b>C</b>	Mejor terapia de soporte
<b>O</b>	Sobrevida global Sobrevida libre de progresión Calidad de vida Eventos adversos

## **B. ASPECTOS GENERALES**

Los tumores estromales gastrointestinales, conocidos como GIST por sus siglas en inglés, son reconocidos como un tipo de específico de tumor, que se diferencia de los tumores del músculo liso y tumores neurales del tracto gastrointestinal (Rammohan et al. 2013). Estos son tumores mesenquimales que se encuentran en el tracto gastrointestinal, representado al tipo de tumor mesenquimal más común. Asimismo, GIST también es el tipo de sarcoma gastrointestinal más frecuente (“Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST)” n.d.). La mayoría de GIST (alrededor del 60 %) se presentan en el estómago (Miettinen and Lasota 2001; Miettinen, Sarlomo-Rikala, and Lasota 1999) seguido por el intestino delgado (30 %)(Rammohan et al. 2013).

El estudio de Soreide et al., 2016, cuyo objetivo fue hacer una revisión sistemática de los estudios epidemiológicos de GIST encontró una incidencia por cada mil habitantes desde 4.3 a 21.1, incluyendo Estados Unidos y países de Europa y Asia.(Søreide et al. 2016) En Perú, la información en relación a la frecuencia de GIST es escasa. Sin embargo, 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 debido a que el objetivo de dicho estudio no fue estimar prevalencias ni incidencias, no se tiene claro si ese número representa el total de casos atendidos durante ese periodo o estos fueron seleccionados de manera arbitraria.



El tratamiento estándar de primera línea para GIST metastásico o irresecable es imatinib. En artículos de revisión sobre GIST y su tratamiento se menciona el uso de imatinib en dosis de 400 mg y 800 mg (Maki 2007)(Rammohan et al. 2013). De igual forma en la etiqueta de uso de *Food and Drug Administration* (FDA) si bien está indicada la dosis de 400 mg de imatinib para GIST, en la sección completa de prescripción, se menciona que esta puede incrementarse a 800 mg en pacientes que progresen a dosis menores y a su vez no presentan eventos adversos severos (Food and Drug Administration (FDA) 2017)

En la actualidad, imatinib se encuentra dentro del Petitorio Farmacológico de EsSalud. A pesar de ello, existen pacientes que progresan inclusive a altas dosis de imatinib, quedándose sin opciones de tratamiento, con lo cual surge la necesidad de evaluar nuevas alternativas. Así, el presente dictamen preliminar tiene como objetivo evaluar la eficacia y seguridad de uso de sunitinib para el tratamiento de GIST metastásico con progresión a enfermedad luego de imatinib.

### **C. TECNOLOGIA SANITARIA DE INTERÉS: SUNITINIB**

Con nombre comercial SUTENT y comercializado por Pfizer. Sunitinib es una terapia dirigida de tipo molécula pequeña que inhibe la actividad tirosina quinasa en distintas proteínas, específicamente se ha identificado que inhibe al VEGFR-1, VEGFR-2, FLT3, KIT, PDGFRa, y PDGFRb. Se ha observado que los receptores de tirosina quinasa, los PDGFRs, los receptores de factor de crecimiento de fibroblasto, los VEGFR y sus ligandos tienen un papel importante en el crecimiento del tumor y la angiogénesis, con lo cual sunitinib presentaría actividad antitumoral y antiangiogénica (Le Tourneau, Raymond, and Faivre 2007).

Sunitinib está aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) para su uso en tumor estromal gastrointestinal (GIST) luego de progresión de enfermedad o intolerancia a imatinib (Food and Drug Administration (FDA) 2015). Asimismo, la *European Medicines Agency* (EMA) aprueba el uso de sunitinib para el tratamiento de adultos con GIST irresecable o metastásico, luego de falla a tratamiento con imatinib debido a resistencia o intolerancia (European Medicines Agency (EMA) 2017). La dosis recomendada es de 50 mg vía oral/diarios por cuatro semanas, seguidas de dos semanas sin tratamiento, comprendiendo un ciclo de seis semanas.

Según la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID); sunitinib con nombre comercial SUTENT cuenta en la actualidad con registro sanitario dentro del mercado peruano. El registro sanitario para su presentación de 25 mg es EE04377, y para su presentación de 50 mg es EE04382 y E19082 con fechas de vencimiento 18 de enero del 2022 y 15 de enero del 2022, respectivamente según presentación. En el detalle de ambos registros figura que el distribuidor es Pfizer Italia S.R.L. Según el

sistema informático SAP R/3-EsSalud, sunitinib ha sido adquirido previamente por EsSalud solo en presentación de 25 mg, siendo la última fecha de adquisición en setiembre del 2017 a un costo unitario de S/ 232.80. No se encuentra registro en el observatorio de precios de la DIGEMID para ninguna de las dos presentaciones. Por lo tanto, se considera el costo según el sistema informático SAP R/3-EsSalud para la presentación de 25 mg. Tomando en consideración la dosis de uso de 50 mg diarios por cuatro semanas (i.e., 28 días) para cada ciclo de tratamiento de seis semanas, que incluyen dos semanas de descanso, el precio por ciclo de tratamiento sería de S/ 13,036.60 por persona.

### **III. METODOLOGIA**

#### **A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA**

Se realizó una búsqueda de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad del uso de sunitinib para el tratamiento de GIST metastásico con progresión a enfermedad luego de imatinib. 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](http://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 Mesh<sup>1</sup>, lenguaje libre y filtros específicos para cada buscador.

- GIST:
  - GIST
  - "Gastrointestinal stromal tumor"
  - "Gastrointestinal Stromal Tumors"(Mesh)
  
- Sunitinib:
  - Sunitinib
  - Sutent
  
- Tipos de publicación considerados (incluyendo diseños de estudios):
  - clinical trial
  - systematic review
  - meta-analysis

## D. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

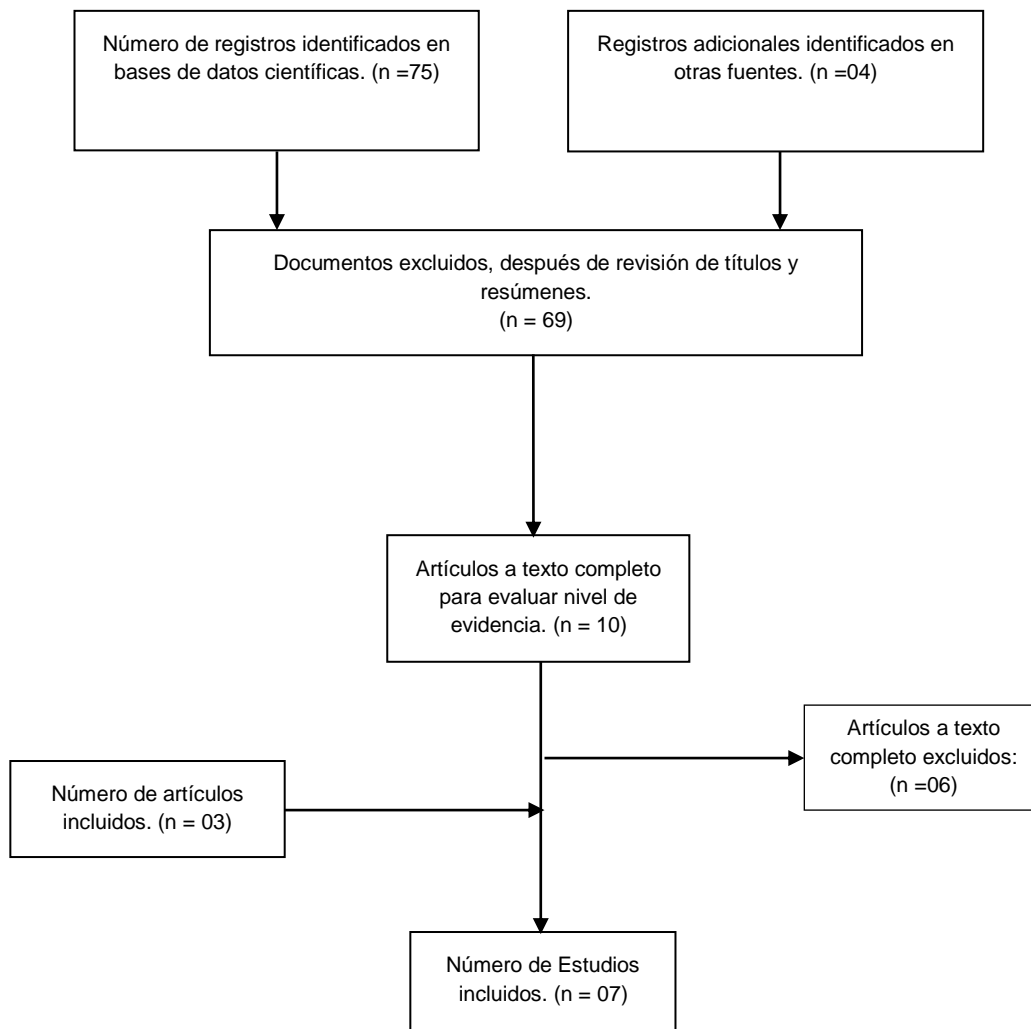
La selección de evidencia estuvo orientada a identificar ensayos clínicos (EC) fase III en relación al uso de sunitinib para el tratamiento de GIST metastásico con progresión a enfermedad luego de imatinib. Se revisaron también estudios secundarios como guías de práctica clínica (GPC), sinopsis de síntesis (SS), revisiones sistemáticas (RS) y evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) que evaluaran sunitinib en un marco similar al de la pregunta PICO planteada en el presente documento. Finalmente, de ser el caso, se incluyó resultados preliminares de ensayos clínicos en desarrollo que aún no contaran con publicaciones, pero estuviesen relacionados a la pregunta PICO del presente dictamen.

---

<sup>1</sup> 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 BIBLIOGRAFIA ENCONTRADA



## **A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA**

Se realizó la búsqueda bibliográfica y de evidencia científica hasta setiembre 2017 para el sustento del uso de sunitinib para el tratamiento de GIST metastásico con progresión a enfermedad luego de imatinib. 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:

- The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) -Sunitinib for the treatment of gastrointestinal stromal tumours TA179-2009.

### **Revisiones sistemáticas (RS):**

No se incluyen revisiones sistemáticas.

### **Ensayos Clínicos (EC):**

#### Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- Demetri et al., 2006 Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial.

- Demetri et al., 2012 Complete Longitudinal Analyses of the Randomized, Placebo-controlled, Phase III Trial of Sunitinib in Patients with Gastrointestinal Stromal Tumor Following Imatinib Failure

## **B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA**

### **i. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA**

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

Dentro del tratamiento para GIST, en pacientes con enfermedad irreseccable, recurrente, o metastásica que han progresado a imatinib, ya sea una progresión limitada o generalizada, se recomienda aumentar la dosis de imatinib mientras esta sea tolerada, o cambiar a sunitinib. La recomendación de uso de sunitinib tiene la gradación más alta de esta GPC “categoría 1”. Es decir que esta recomendación se basa en evidencia de alta calidad y que existe consenso uniforme por parte de panel de NCCN de que la intervención es apropiada. La población de interés del presente dictamen ya ha escalado en la dosis recomendada de imatinib de 400 mg a 800 mg y a pesar de ello hay progresión de enfermedad, con lo cual la intervención de interés de la PICO es sunitinib. Sin embargo, es de notar que en esta guía se menciona el uso de sunitinib como un tratamiento alternativo al aumento de dosis de imatinib no como un tratamiento subsecuente.

En relación al rigor metodológico de esta guía, siguiendo los criterios considerados en el instrumento AGREE II del dominio de rigor metodológico, se observa que esta GPC se actualiza anualmente; y que adicionalmente puede haber actualizaciones en un periodo menor de tiempo de 1) presentarse nueva evidencia, 2) aprobaciones de nuevos fármacos, 3) o cambios en relación a la evidencia de los fármacos previamente aprobados. Se menciona que la evidencia utilizada se obtiene de una revisión realizada con el motor de búsqueda PubMed y de literatura adicional que pueda ser considerada de relevancia. Sin embargo, en relación a la búsqueda no se especifica si la revisión es sistemática y si es realizada por más de un revisor. Dentro de los tipos de estudios considerados en la revisión realizada por NCCN se incluyen ensayos clínicos de fase II, fase III o ensayos clínicos aleatorizados y controlados, ensayos de fase IV, otras GPC, meta-análisis, revisiones sistemáticas y estudios de validación. Se menciona que esta GPC ha sido revisada por el panel de NCCN, pero no se menciona que exista una revisión externa adicional. Se considera que las recomendaciones de la guía en relación al uso de sunitinib guardan relación parcial con la evidencia utilizada, así la evidencia detrás de la recomendación de uso de sunitinib proviene de los resultados del ensayo registrado en clinicaltrial.gov con número NCT00075218, los cuales fueron publicados por Demetri et al., 2006, artículo que es descrito a detalle y

discutido más adelante dentro del presente documento. Adicionalmente, dentro de los miembros del panel que forman parte de esta guía, existen algunos que han declarado tener conflicto de interés con Pfizer, la empresa farmacéutica desarrolladora de sunitinib.

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

Para el tratamiento de enfermedad irreseccable 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 (IIB). Luego como terapia subsecuente se recomienda el uso de sunitinib 50 mg diarios durante cuatro semanas seguidos de dos semanas de descanso (IA). Asimismo, también se menciona que antes de utilizar sunitinib, imatinib a 800 mg diarios también podría ser una opción considerada, con especial énfasis en pacientes con mutaciones de KIT en el exón 9 (IIB). En esta guía a diferencia de la NCCN, sunitinib también es considerada luego de un aumento de dosis de imatinib. Es de notar que no se describen las definiciones de las gradaciones. Sin embargo, en la página web se encuentran también las guías de SEOM, de hecho, el autor principal de la guía de SEOM es autor principal de esta guía, con lo cual se podría inferir que esta guía utiliza el mismo sistema de gradación que las guías de SEOM. Basándonos en dicha premisa, las recomendaciones IIB hacen referencia a que la evidencia en la que se basa las recomendaciones proviene de ensayos clínicos bien diseñados, pero no aleatorizados como ensayos fase I/II, o estudios de cohortes, o de caso control. Mientras que la recomendación IA de uso de sunitinib hace referencia a que se basa en evidencia proveniente de un meta-análisis basado en ensayos clínicos controlados, bien diseñados y conducidos; o de ensayos clínicos aleatorizados con baja incidencia de falsos negativos o positivos.

En relación al rigor metodológico, tomando en cuenta los criterios considerados en el dominio III de rigor metodológico del instrumento AGREE II, esta guía no cuenta con una sección metodológica y tampoco se ha identificado un documento adicional en la página de GEIS, con lo cual no se puede valorar la metodología de esta guía. Sin embargo, si se mencionan las referencias bibliográficas de acorde a las recomendaciones realizadas, donde se observa que la evidencia utilizada detrás de la recomendación de uso de sunitinib proviene, al igual que en la guía de NCCN, del artículo Demetri et al., 2006, el cual es descrito y discutido más adelante dentro del presente documento. Por último, en relación a conflicto de interés, los autores al final del documento declaran no tener ningún conflicto con la realización del mismo. Si bien algunos artículos de esta guía están con fecha de publicación del 2017 en otras la fecha de publicación es del 2016.



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

En el tratamiento de GIST metastásico, esta guía recomienda el uso de imatinib con una dosis estándar de 400 mg diarios, a excepción de los pacientes con mutaciones en el exón 9 en los cuales la dosis sería de 800 mg al día. Esta recomendación esta gradada como IA, es decir que se basa en evidencia proveniente de un meta-análisis basando en ensayos clínicos controlados, bien diseñados y conducidos; o de ensayos clínicos aleatorizados con baja incidencia de falsos negativos o positivos. Por otro lado, en pacientes que han fallado a imatinib 400 mg se recomienda subir la dosis a 800 mg o iniciar uso de sunitinib. La recomendación de aumento de dosis esta gradada como IIIB, es decir que la evidencia en la que se basa esta recomendación proviene de ensayos clínicos bien diseñados pero no aleatorizados como ensayos fase I/II, o estudios de cohortes, o de caso control; mientras que la evidencia para el uso de sunitinib 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. Debido a que la población de interés ya ha recibido dosis aumentadas de imatinib (i.e., 800 mg), el presente dictamen tiene como intervención de interés el uso de sunitinib. Sin embargo, es de notar que, en esta guía, al igual que en la de NCCN, se menciona el uso de sunitinib como un tratamiento alternativo al aumento de dosis de imatinib no como un tratamiento subsecuente.

En relación al rigor metodológico, siguiendo los criterios del dominio de rigor metodológico del instrumento AGREE II, en la página de SEOM, en el contenido de acceso público, se describe de forma general que SEOM elabora de forma periódica las guías con estándares y criterios de calidad para la buena práctica bajo supervisión de la junta directiva de SEOM. Las recomendaciones realizadas por los diversos autores de SEOM se publican en la revista científica *Clinical & Translational Oncology* (CTO). La guía se realiza en colaboración con otros grupos de investigación siendo estas de libre acceso. Específicamente en relación a la guía descrita, se menciona que esta guía ha sido realizada de manera conjunta por un panel de expertos de SEOM y GEIS los cuales realizaron una revisión sistemática de la literatura, con revisión por pares entre los mismos miembros, los niveles de evidencia y grados de recomendación se dieron siguiendo los de The American Society of Clinical Oncology (ASCO), las recomendaciones son el resultado de un consenso de expertos basándose en evidencia y literatura disponible al momento de la realización de esta guía. Específicamente, la evidencia detrás del uso de sunitinib proviene del artículo de Demetri et al., 2006, el mismo considerado por NCCN y GEIS (con el cual trabajaron de manera conjunta) el cual se encuentra descrito y discutido a mayor detalle dentro del presente dictamen. Finalmente, los autores de esta guía, declaran no tener conflicto de interés.

**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)

Esta guía recomienda el uso de imatinib como tratamiento estándar para GIST, tanto en enfermedad metastásica como localmente avanzada e irreseccable. Esta recomendación esta gradada como IIIA, es decir que se basa en evidencia proveniente de estudios de cohorte prospectivos y que existe evidencia fuerte de eficacia con un beneficio clínico importante y por lo tanto es fuertemente recomendada. Asimismo, recomienda como dosis estándar de imatinib 400 mg diarios. Esta recomendación esta gradada como IA, es decir que se basa en evidencia de por lo menos un ensayo clínico aleatorizado y controlado grande de buena calidad o en un meta-análisis de ensayos clínicos aleatorizados sin heterogeneidad y que existe evidencia fuerte de eficacia con un beneficio clínico importante y por lo tanto es fuertemente recomendada. Además, en esta guía, al igual que en la guía de SEOM y GEIS, también recomienda el aumento de dosis de imatinib a 800 mg en el caso de progresión a imatinib de 400 mg (IIIB), mencionando que existe evidencia que sugiere que el aumento de dosis sería particularmente útil en pacientes con mutaciones en el exón 9 de gen KIT y que además la dosis de 800 mg diarios sería la dosis estándar de tratamiento en éstos casos (IIIA). La recomendación de aumento de dosis a 800 mg esta gradada como IIIB, es decir que la evidencia proviene de estudios de cohorte prospectivos y que existe evidencia moderada a fuerte en relación a la eficacia, pero con beneficio clínico limitando siendo generalmente recomendada. Por otro lado, la recomendación para pacientes con mutación en el exón 9 esta gradada como IIIA, es decir que se basa en evidencia proveniente de estudios de cohorte prospectivos y que existe evidencia fuerte de eficacia con un beneficio clínico importante y por lo tanto es fuertemente recomendada. Luego de progresión o intolerancia a imatinib se recomienda el uso sunitinib como segunda línea de tratamiento estándar. La recomendación de uso de sunitinib está gradada como IB, es decir que se basan en evidencia de por lo menos un ensayo clínico aleatorizado y controlado grande de buena calidad o en un meta análisis de enyesaos 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 población de interés del presente dictamen ya ha recibido dosis aumentadas de imatinib (i.e., 800 mg), y es interés evaluar la alternativa de sunitinib. En esta guía se menciona el uso de sunitinib como tratamiento de segunda línea más no se hace mención de que este sea una alternativa al aumento de dosis de imatinib o sea de uso subsecuente.

Con respecto al rigor metodológico, tomando en cuenta los criterios considerados en el dominio III de rigor metodológico del instrumento AGREE II, tal como se ha mencionado previamente en otros dictámenes, en el documento metodológico de elaboración de guías de ESMO no se menciona que la búsqueda de la evidencia considerada se haya realizado de manera sistemática. Asimismo, el criterio para la

selección de la evidencia tampoco se encuentra descrita, solo se menciona que la GPC debe incluir hasta 20-30 referencias que incluyan ensayos clínicos aleatorizados y controlados, meta-análisis, y/o revisiones sistemáticas, recomendando que la evidencia proveniente de ensayos clínicos y meta-análisis estén citados como apoyo a las recomendaciones dadas. Las fuerzas y limitaciones de la evidencia considerada no se mencionan. La gradación de los niveles de evidencia y de la fuerza de la recomendación se basan en el sistema de gradación del servicio de salud pública de Estados Unidos de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (Dykewicz 2001). Adicionalmente, se hace mención de los beneficios clínicos y de los riesgos de manera parcial y breve y se considera que las recomendaciones de la guía en torno al uso de sunitinib sí guardan relación con la evidencia utilizada. Por último, no se menciona el tipo de revisión a la cual son sometidas estas guías, sin embargo, se menciona que el autor debe interactuar con un equipo multidisciplinario de por lo menos cuatro expertos. En relación a las actualizaciones, de considerarse necesarias según el comité de guías, éstas se publicarán en el siguiente suplemento de Annals of Oncology. Sin embargo, de considerarse necesario también se podrá realizar una actualización electrónica vía eUpdate. La evidencia detrás de la recomendación de uso de sunitinib como segunda línea recae en los resultados publicados en el artículo de Demetri et al., 2006, el mismo considerado por NCCN, GEIS, y SEOM, el cual se encuentra descrito y discutido a mayor detalle dentro del presente dictamen. Finalmente, en relación a conflicto de interés algunos de los miembros realizadores de la guía declaran tenerlo.

## ii. EVALUACIONES DE TECNOLOGIAS SANITARIAS

**The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) -Sunitinib for the treatment of gastrointestinal stromal tumours TA179-2009** (“Sunitinib for the Treatment of Gastrointestinal Stromal Tumours | Guidance and Guidelines | NICE” n.d.)

En esta evaluación se decide recomendar el uso de sunitinib como una alternativa para pacientes con GIST irreseccable o maligno siempre y cuando el tratamiento con imatinib haya fallado por resistencia o intolerancia; y el costo del tratamiento del primer ciclo sea financiando por el fabricante del tratamiento.

La evidencia de eficacia y seguridad detrás de esta recomendación se basa en los resultados descritos en el artículo de Demetri et al., 2006 el cual es la evidencia central en las GPCs descritas previamente, y será detallado y discutido más adelante en el presente documento.

Sin embargo, se menciona información adicional a la descrita en los dos artículos incluidos dentro del presente dictamen. En los cuales se observa, que dos resultados en relación a la sobrevida global del seguimiento luego de abrirse el ciego y resultados de calidad de vida. En relación a la sobrevida global luego del seguimiento final incluyendo la fase cegada y abierta, se menciona que luego de la corrección por el cruce de placebo a sunitinib, se encontró una disminución del riesgo y significancia estadística. Sin embargo, luego de que el fabricante consultó con un estadístico independiente, se observó que a pesar de que hay una reducción en el estimado puntual del riesgo, el intervalo de confianza y el valor p muestran que este no sería estadísticamente significativo. Este último resultado es el que se presenta en la descripción de la publicación de Demetri et al., 2012, incluida en la sección de ensayos clínicos, más adelante en el presente documento. Además, se menciona que la calidad de vida se evaluó utilizando el cuestionario EQ-5Dd e la EuroQol, y se encontró que más del 75 % completo el cuestionario y que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. Además, se menciona que los eventos adversos relacionados al tratamiento y los eventos adversos serios se dieron en una mayor proporción de pacientes en el grupo de sunitinib que de placebo. Aunque las empresas fabricante mencionan que estos fueron de fácil manejo reduciendo la dosis, interrumpiendo dosis, o utilizando tiramientos de soporte.

Así bien, el grupo evaluador de NICE menciona que debido a que existe un beneficio importante en términos de tiempo hasta progresión es probable que haya un beneficio substancial en términos de sobrevida global. En relación al perfil de costo-efectividad de sunitinib comparado con mejor terapia de soporte, se realizó un ajuste por el crossover. A pesar de que algunos especialistas consideran que es probable que imatinib puede ser incluido como parte de la mejor terapia de soporte, el costo de este no se consideró. Por otro lado, si se consideró el costo de sunitinib luego de progresión ya que se menciona que existe experiencia de inflamación del tumor (tumour flare) si es que este es retirado por completo. Así, se consideró que el ICER más plausible era el de 31, 800 libras por QALY ganado, el cual se encuentra por encima del umbral de willingness-to-pay<sup>2</sup>. Sin embargo, el comité consideró que sunitinib cumplía los requisitos para ser considerado como un *tratamiento extensor de la vida en tratamientos para el final de la vida* (life-extending, end-of-life treatment<sup>3</sup>) y por lo tanto se consideró que su uso era costo-efectivo para los recursos del servicio nacional de salud del Reino Unido y Gales.

---

<sup>2</sup> El monto máximo que se está dispuesto a pagar para recibir un beneficio particular("A Glossary of Health Economics Terms" n.d.)

<sup>3</sup> Tratamiento indicado para pacientes con una esperanza de vida corta, normalmente menos de 24 meses; existe suficiente evidencia que indica que el tratamiento extiende la vida en comparación al tratamiento actualmente utilizado dentro del servicio nacional de salud, normalmente una adicional de tres meses; no existe tratamientos alternativos con beneficios comparables disponibles; el tratamiento está indicado o autorizado para una población pequeña de pacientes. Adicionalmente, el comité debe estar convencido de que los estimados son robustos y que las asunciones del caso de referencia en modelamiento económico son plausibles, objetivos, y robustos.

### iii. ENSAYOS CLÍNICOS

#### **Demetri et al., 2006 Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial (Demetri et al. 2006)**

Este ensayo clínico de fase III, fue multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, y controlado con placebo; cuyo objetivo fue evaluar la eficacia y seguridad de sunitinib en pacientes con tumor estromal gastrointestinal luego del cese de uso de imatinib por resistencia o intolerancia a este. Se menciona que este estudio fue financiado por Pfizer, los cuales colaboraron en el diseño y la logística del ensayo. Asimismo, se menciona que todos los autores de este ensayo tuvieron acceso a la información del mismo.

En este ensayo se incluyeron pacientes cuyo GIST no fuera resecable, no pudieran recibir radiación u otras diferentes aproximaciones curativas; y que además hubieran fallado a terapia previa con imatinib (la mediana de dosis de los pacientes incluidos fue de 800 mg) ya sea por progresión según criterio de RECIST o WHO, o por presencia de eventos adversos severos inaceptables que llevará a la discontinuación del uso de imatinib. Adicionalmente, todos los pacientes tenían que tener ECOG 0 a 1, y haber recibido la última dosis de imatinib por lo menos dos semanas previas a la aleatorización. Además, todos los eventos adversos debido a imatinib tenían que haber sido controlados y no tener un grado de severidad mayor a 1. Adicionalmente, los pacientes tenían que presentar una función renal, hepática y cardíaca adecuada y análisis, y con hemograma completo dentro de límites normales.

El desenlace principal de eficacia fue el tiempo hasta progresión de enfermedad usando RECIST para definir progresión. Se calculó que 281 pacientes tenían que presentar progresión de enfermedad para detectar una diferencia en relación al uso de sunitinib o placebo. Para este cálculo se utilizó un nivel de significancia de 0.05 de dos colas y un poder de 90 %, considerando una mejora de 50 % en la mediana de tiempo hasta progresión como clínicamente relevante. Así, se estimó necesario reclutar a 357 pacientes a una razón de 2:1 para sunitinib y placebo, respectivamente. Adicionalmente, se estratificó en relación a la respuesta previa con imatinib (progresión entre los seis primeros meses versus progresión luego de los seis primeros meses o intolerancia), y según el puntaje obtenido en el cuestionario de dolor de línea base de McGill (0 versus 1 o más). Se planearon dos análisis interinos luego de que 141 y 211 pacientes, respectivamente, presentaran progresión de enfermedad documentada, se utilizó el método de Lan-DeMets utilizando los límites de O'Brien – Fleming de detenimiento del ensayo. Los análisis se realizaron en la población por intención a tratar para los desenlaces de eficacia y para seguridad se realizó un análisis por protocolo. Adicionalmente se menciona el análisis por intención a tratar modificado como un análisis complementario a ser discutido en algunos casos. Este

análisis modificado se realizó en pacientes con progresión de enfermedad confirmada por el laboratorio central.

El cegamiento se rompió luego del primer análisis interino con 149 casos documentados de progresión o muerte, en el cual se encontró una diferencia estadísticamente significativa en relación al desenlace de tiempo hasta progresión, beneficiando al grupo de sunitinib. La mediana de número de ciclos fue dos para sunitinib y uno para placebo con una mediana de días de 56 (1-236) y 29.5 (2-168), respectivamente. Una vez roto el ciego los pacientes que estaban en el grupo de sunitinib podían seguir recibiendo sunitinib según decisión del médico y a los que estaban en el grupo placebo se les dio la oportunidad de recibir sunitinib siempre y cuando cumpliera con los criterios de elegibilidad (progresión, ECOG 0-2, y no cumpliera los criterios para ser retirado del estudio). Además, se permitió reducción de dosis a 37.5 mg y 25 mg en caso hubiera eventos adversos clínicamente relevantes de grado de severidad 3 o 4.

### **Sobrevida global**

No se calculó una mediana de sobrevida debido a que al momento del primer análisis interino aun había pocos eventos de muerte. La razón de riesgo instantáneo fue 0.49 (IC95 % 0.29-0.83; valor  $p=0.007$ ). Es de notar que el número de eventos calculados para el análisis interino y la corrección del punto de corte de significancia se realizó en relación al tiempo hasta progresión del tumor y no para la sobrevida global. No se presenta un análisis de seguimiento (tomando en consideración el crossover) en relación a la sobrevida global para la población por intención a tratar que permitiera corroborar estos datos inmaduros de sobrevida.

### **Tiempo hasta progresión de tumor**

La mediana de tiempo hasta progresión de tumor fue de 27.3 (IC95 % 16.0-32.1) semanas para el grupo de sunitinib y de 6.4 (IC95 % 4.4-10.0) semanas para el grupo placebo. La razón de riesgo instantáneo fue de 0.33 (IC95 % 0.23-0.47; valor  $p<0.0001$ ). Se menciona que la sobrevida libre de progresión también fue estadísticamente significativa.

### **Calidad de vida**

No se menciona una evaluación de la calidad de vida dentro de los desenlaces a evaluar.

### **Eventos adversos**

Se reportó algún tipo de evento adverso considerado asociado al tratamiento en 83 % del grupo de sunitinib y en 59 % del grupo de placebo. Por otro lado, los eventos adversos serios se reportaron en el 20 % y en el 5 % de los pacientes,

respectivamente. El evento adverso más común fue la fatiga (34 % para sunitinib y 22 % para placebo) y de los eventos adversos hematológicos, la anemia en grado 1 o 2 se presentó en más del 50 % de pacientes tanto en el grupo de sunitinib como en el de placebo, la leucopenia se presentó en más del 50 % de pacientes del grupo de sunitinib y solo en 5 % del grupo placebo, los demás eventos adversos hematológicos se presentaron en menos del 50 % para ambos grupos. Asimismo, la diarrea, la decoloración de la piel, y las náuseas se dieron en más del 20 % de los pacientes en el grupo de sunitinib. Siendo las náuseas (10 %) el evento más prevalente después de la fatiga en el grupo de placebo. Es de notar que al momento del primer análisis interino se había necesitado una reducción de la dosis en el 11 % de los pacientes que recibían sunitinib. Adicionalmente, se observa que 72 y 71 pacientes del grupo de sunitinib y placebo, respectivamente, discontinuaron con la intervención. Del grupo de sunitinib 15 fueron a causa de eventos adversos, seis por retirar su consentimiento, y 51 por ausencia de eficacia. Por otro lado, en el grupo de placebo de los 71 que discontinuaron, tres se debieron a eventos adversos, tres por retirar su consentimiento, y 65 por ausencia de eficacia.

**Demetri et al., 2012- Complete Longitudinal Analyses of the Randomized, Placebo-controlled, Phase III Trial of Sunitinib in Patients with Gastrointestinal Stromal Tumor Following Imatinib Failure (Demetri et al. 2012)**

Luego de los resultados del análisis interino realizado, descritos por Demetri et al., 2006, donde se observa una diferencia estadísticamente significativa en relación al desenlace de tiempo hasta la progresión del tumor, beneficiando al grupo de sunitinib, se menciona que se abre el ciego y se permite el cruce de pacientes del grupo placebo al grupo de sunitinib. Sin embargo, en la publicación del artículo de Demetri et al., 2012, se menciona que luego del análisis interino se continua con el reclutamiento y aleatorización de pacientes, hasta mayo 2005, llegando a los 361 participantes, 243 para sunitinib y 118 para placebo. Luego de revisar el flujograma del diseño de estudio (figura 1 del material suplementario) se observó que este total de pacientes reclutados y aleatorizados aun pertenece a la fase cegada. Sin embargo, es de notar que en este mismo artículo se menciona que la fase cegada concluyó en enero del 2005 con la realización del análisis interino, lo cual se corrobora con el hecho de que en la publicación de Demetri et al., 2006 solo se mencione el total de 312 pacientes y no de 361 pacientes, con lo cual no queda claro que efectivamente dicho reclutamiento haya sido cuando aún había cegamiento y todavía no se había realizado el cruzamiento hacia el grupo de sunitinib, poniendo en entredicho la aleatorización de esos últimos pacientes (49 pacientes).

En esta publicación se presentan los resultados del seguimiento de 361 pacientes por un periodo de 41.7 meses (IC95 %: 40.3-43.8), en el cual se incluyen los resultados de la fase ciega y la fase abierta. Luego de que se abriera el ciego se menciona que el 63% y 87% de los pacientes en el grupo de sunitinib y placebo, respectivamente

pasaron a recibir sunitinib. Al final del seguimiento, se observa que de los pacientes recibiendo sunitinib el 68 % tuvo progresión de enfermedad y el 20 % lo discontinuó por algún evento adverso.

### **Sobrevida global**

En la población por intención a tratar, se observó una mediana de sobrevida global para el grupo de sunitinib de 72.7 semanas (IC95 % 61.3-83.0) y para el grupo de placebo de 64.9 semanas (IC95 % 45.7-96.0). Se estimó un HR de 0.876; IC95 %: 0.679-1.129; valor  $p = 0.306$ . Es de notar que el gráfico de sobrevida se observa una pérdida de la proporcional en las curvas de placebo (sin el ajuste por el cruce) y sunitinib. Debido a que un gran porcentaje de pacientes del grupo placebo cruzaron al grupo de sunitinib (87 %), se realizó un análisis adicional de sobrevida global exploratorio en el cual se utilizó el método RPSFT (rank-preserving structural failure time), cuya finalidad fue tratar de corregir un esperado efecto confusor que pudiese impactar en la sobrevida de los pacientes de la población por intención a tratar aleatorizados a recibir placebo que recibieron sunitinib en la fase abierta. En este se calculó una media de sobrevida para el grupo placebo de 39 semanas (IC95 %: 28.0-54.1). Estimado un HR de 0.505 (IC95 % 0.262-1.134; valor  $p = 0.306$ ). A pesar de que hay un cambio en el estimado puntual y los intervalos de confianza; tanto los intervalos de confianza, como el valor  $p$ , se muestran no significativos estadísticamente.

### **Eventos adversos**

Se menciona que éstos fueron similares en el tiempo, con la excepción de que este análisis además de ser resultado de una mayor exposición de sunitinib también incluye más pacientes que el análisis interino. Por lo tanto, existe diferencia en algunos porcentajes reportados para la fase cegada publicados en este artículo Demetri et al., 2012 en relación a los publicados en el artículo anterior Demetri et al., 2006.



## V. DISCUSIÓN

Se realizó una revisión en relación a la evidencia disponible hasta setiembre 2017 con respecto al uso de sunitinib para el tratamiento de GIST metastásico con progresión de enfermedad luego de imatinib. Así, se identificaron cuatro GPC, realizadas por NCCN, GEIS, SEOM, y ESMO; una ETS de NICE; y un ensayo clínico publicado por Demetri et al., 2006. Este ensayo clínico fue la evidencia principal utilizada detrás de las recomendaciones realizadas en relación al uso de sunitinib por las GPCs identificadas y también como evidencia central de eficacia evaluada en la ETS realizada por NICE.

En relación a las GPCs todas recomiendan el incremento de dosis de imatinib a 800 mg o el uso de sunitinib para pacientes con GIST metastásico o irreseccable, que hayan progresado a imatinib. Es de notar que la población de la PICO de interés del presente dictamen ya ha utilizado dosis mayores de imatinib (i.e., 800 mg) y a pesar de ello presenta progresión de enfermedad. Con lo cual sunitinib es propuesta como la intervención de interés a ser evaluada. Sin embargo, en la guía de NCCN y SEOM mencionan el uso de sunitinib como una alternativa al incremento de la dosis de imatinib a 800 mg, más no como una terapia subsecuente al incremento de esta. La guía de ESMO, menciona el uso de sunitinib como segunda línea de tratamiento sin especificar que este sea una alternativa al aumento de dosis de imatinib a 800 mg o sea de uso subsecuente. Por otro lado, la guía de GEIS, es la única que menciona el incremento de la dosis de imatinib a 800 mg como una alternativa previa al uso de sunitinib, dando a entender que sunitinib podría ser utilizada como alternativa luego del incremento de la dosis de imatinib.

A pesar de que las recomendaciones no son del todo homogéneas, todas las guías recomiendan el uso de sunitinib basándose en los resultados del mismo estudio publicado por Demetri et al., 2006. Asimismo, si bien no todas las guías usan el mismo sistema de gradación, solo la guía de NCCN y GEIS, gradan el uso de sunitinib con su categoría de nivel de evidencia y recomendación más alta, mientras que ESMO, y SEOM no las gradan en su categoría más alta (IB, IIB, respectivamente). Se menciona que SEOM y GEIS son guías realizadas en colaboración, de hecho, ambas comparten al mismo autor principal y por lo tanto se asume que ambas guías tienen el mismo sistema de gradación, ya que la guía de GEIS no explicita su sistema tal como sí lo hace la de SEOM. Sin embargo, ambas guías gradan la recomendación de usos de sunitinib de manera distinta, GEIS dándole un mayor nivel de evidencia y fuerza que SEOM.

Por otro lado, la ETS realizada por el grupo evaluador de NICE concluye en recomendar el uso de sunitinib como una alternativa para pacientes que progresan por resistencia o intolerancia a imatinib siempre y cuando la empresa farmacéutica fabricante del medicamento pague el primer ciclo de tratamiento. Esta evaluación también uso como evidencia principal de eficacia los resultados del ensayo publicado

por Demetri et al., 2006. Es de notar que el ICER más plausible estuvo por encima del umbral de willingness-to-pay. Sin embargo, el comité consideró que sunitinib cumplía con los criterios considerados para ser un *tratamiento extensor de la vida para tratamientos de final de la vida* (life-extending, end-of-life treatment), y luego de ser evaluado bajo esta modalidad, es que sunitinib es considerado un tratamiento costo-efectivo para los recursos de su servicio de salud.

En relación al ensayo publicado por Demetri et al., 2006, en el cual se basan todas las guías y ETS incluidas en el presente dictamen, este es un ensayo clínico aleatorizado, controlado, y doble ciego. En este ensayo se observó que la mediana de dosis de imatinib utilizada previamente en ambos grupos fue de 800 mg (rango de 300 mg a 1600 mg y 400 mg a 1600 mg para placebo) con lo cual, el 50 % de la población habría progresado a la misma dosis o una dosis más elevada que la población de interés del presente dictamen. En este ensayo el desenlace principal de eficacia es el tiempo hasta progresión del tumor, del cual se reportan los resultados del análisis interino realizado luego de presentarse 149 eventos. Es de notar que los eventos considerados para este desenlace incluyen progresión según RECIST y muerte. En este análisis se observa una diferencia estadísticamente significativa beneficiando al grupo de sunitinib. Se menciona que habian dos análisis interinos planeados y que se tomó en cuenta el método de Lan-DeMets utilizando los límites de detenimiento de O'Brien –Fleming, como aproximación para estimar el gasto del alfa. Al momento de realizarse este análisis solo se había dado una mediana de dos ciclos de tratamiento para el grupo de sunitinib y un ciclo de tratamiento para el grupo de placebo.

Así, a pesar de que el análisis interino ha tomado en consideración el desgaste del alfa, una revisión sistemática por Bassler et al., 2010 encontró que los ensayos truncados sobrestiman el efecto aproximadamente en un 30 % en relación a los ensayos no truncados (Bassler et al. 2010). Con lo cual, el efecto real en el tiempo hasta la progresión del tumor sería menor al observado (es decir que el HR real sería más cercano al valor nulo de asociación, que el HR observado). Además, a la fecha no es claro que las diferencias en la carga tumoral, las cuales pueden ser transitorias, se traduzca en diferencias en desenlaces clínicamente relevantes para el paciente como la sobrevida global. De hecho, esto también se ha podido evidenciar en resultados de ensayos no truncados evaluados previamente en otros dictámenes publicados por el IETSI, donde diferencias en los desenlaces como la sobrevida global o la respuesta objetiva no se traducen en diferencias estadísticamente significativas en la sobrevida global. Por lo tanto, el argumento de que desenlaces como tiempo hasta la progresión o sobrevida libre de progresión, sean desenlaces de eficacia clínicamente relevante no son del todo convincentes. Adicionalmente, también es de tener en cuenta que, si bien un retraso en la ocurrencia de la progresión de la enfermedad puede brindar al paciente un periodo corto de beneficio traducido a una mejoría en el estado de bienestar del paciente, dicho beneficio puede disminuirse de manera importante e inclusive anularse por la presencia de los eventos adversos derivados del mismo

tratamiento, los cuales podrían impactar sustancialmente en la calidad de vida del paciente. Más aun, en este ensayo se reporta una gran proporción de pacientes que presenta eventos adversos serios en el grupo de sunitinib en comparación al grupo placebo (20 % versus 5 %).

En relación a los resultados de sobrevida global, estos son muy inmaduros, con lo cual no se pudo estimar una mediana de sobrevida y adicionalmente, no solo se estaría dando una sobreestimación del efecto observado en relación a un análisis no truncado, sino que, además, no se menciona si este fue estadísticamente significativo en relación al punto de corte obtenido luego de considerar el desgaste del alfa. Con lo cual, no queda claro si el valor p de 0.007 reportado sería estadísticamente significativo. En el artículo por Demetri et al, 2012 se presenta los resultados de sobrevida global luego de un periodo de seguimiento mayor, en el cual se incluye la información de la fase no cegada luego de romperse el ciego al momento de realizarse el análisis interino. En este artículo, se reporta la sobrevida global en la población por intención a tratar luego de 41.7 meses (IC95 %: 40.3-43.8), observándose una mediana de sobrevida global para el grupo de sunitinib de 72.7 semanas (IC95 % 61.3-83.0) y para el grupo de placebo de 64.9 semanas (IC95 % 45.7-96.0), (HR de 0.876; IC95 %: 0.679-1.129; valor p = 0.306). Se menciona que estos resultados pueden estar confundidos porque una gran proporción del grupo de placebo (87 %) cruza a recibir sunitinib. Para ello aplican un método denominado RPSFT (rank-preserving structural failure time), cuya finalidad fue tratar de corregir un esperado efecto confusor que pudiese impactar en la sobrevida de los pacientes de la población por intención a tratar aleatorizados a recibir placebo que recibieron sunitinib en la fase abierta. Sin embargo, este método es puesto en duda por los evaluadores de NICE, y aunque en un primer momento resulta en una disminución del riesgo estadísticamente significativa, luego de que el fabricante consultase con un estadístico independiente se termina concluyendo que a pesar de que hay una disminución del estimado puntual, no se presenta intervalos de confianza ni valores p estadísticamente significativos. Estos últimos resultados son los que se publican en el artículo de Demetri et al., 2012, 0.505 (IC95 % 0.262-1.134; valor p= 0.306).

Por último, no se menciona que exista evaluación de la calidad de vida. Sin embargo, en la evidencia brindada por el fabricante a NICE, se observa que se evaluó la calidad de vida utilizando el cuestionario EQ-5Dd e la EuroQol, y se encontró que no existían diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. Además, se menciona que los eventos adversos relacionados al tratamiento y los eventos adversos serios se dieron en una mayor proporción de pacientes en el grupo de sunitinib que de placebo. De hecho, el perfil de eventos adversos de sunitinib, como se menciona previamente, presenta una proporción de eventos adversos bastante alta, incluyendo eventos adversos serios en el 20 % de los pacientes que recibieron sunitinib.

Así, no queda claro en qué se traduce el tiempo hasta progresión de tumor, ya que el efecto observado no solo proviene de un ensayo truncado, sino que además la evaluación de la calidad reportada en la ETS de NICE menciona que no hubieron diferencias estadísticamente significativas con el grupo placebo que apoyen el hecho de que efectivamente un retraso en el tiempo de progresión se traduciría a una mejora en el bienestar del paciente. Asimismo, tampoco se menciona si existe una diferencia estadísticamente significativa en la sobrevida global al momento del análisis interino, y por la inmadurez de la data tampoco se pudo estimar una mediana de sobrevida, con lo cual no se puede interpretar los resultados obtenidos para este desenlace. Por otro lado, la sobrevida global calculada en el análisis de seguimiento que incluyó la fase abierta del estudio, no presenta intervalos de confianza ni valores p estadísticamente significativos, ni luego de haber utilizado un método de corrección que considerara el cruce del grupo placebo al de sunitinib. Adicional a todo lo mencionado, se observa una proporción elevada de eventos adversos incluyendo un 20 % de eventos adversos serios.

Por tanto, si bien sunitinib es recomendado por las GPCs incluidas y por la ETS realizada por NICE, éstas recomendaciones se basan en los resultados de un ensayo que tiene limitaciones importantes en torno a los desenlaces presentados, el tiempo de seguimiento, la sobrestimación por análisis interino; y presenta un análisis de seguimiento en los que tampoco se observa una diferencia estadísticamente significativa en torno a la sobrevida global. Adicionalmente, NICE menciona que el ICER más plausible está por encima del umbral de willingness-to-pay. Sin embargo, aprueba su uso luego de evaluar sunitinib dentro de las consideraciones de un *tratamiento extensor de la vida en tratamientos para el final de la vida* (life-extending, end-of-life treatment), el cual tiene un umbral distinto y además condiciona su aprobación a que el fabricante financie el primero ciclo de tratamiento. Con todo lo mencionado, a la fecha no existen argumentos técnicos que permitan concluir que sunitinib supone un beneficio adicional a la mejor terapia de soporte.

## VI. CONCLUSIONES

- En el presente documento evaluó la evidencia científica publicada hasta setiembre 2017 en relación al uso de sunitinib para el tratamiento de GIST metastásico con progresión a enfermedad luego de imatinib.
- El tratamiento de primera línea para GIST metastásico es imatinib; en la actualidad, este se encuentra incluido dentro del Petitorio Farmacológico de EsSalud. Sin embargo, hay pacientes que progresan inclusive a altas dosis de imatinib, quedándose sin una opción de tratamiento. Por lo tanto, es necesario evaluar nuevas alternativas de tratamiento que surgen para dichos pacientes.
- A la fecha la evidencia detrás del uso de sunitinib recae en los resultados del ensayo publicado por Demetri et al., 2006 y Demetri et al., 2012. La publicación de Demetri et al., 2006 es la evidencia principal utilizada detrás de las recomendaciones realizadas en relación al uso de sunitinib por las GPCs identificadas y también como evidencia central de eficacia evaluada por la ETS realizada por NICE. En dicho ensayo, se observó que la mediana de dosis de imatinib utilizada en ambos grupos fue de 800mg (rango de 300 mg a 1600 mg y 400 mg a 1600 mg para placebo) con lo cual, el 50 % de la población habría progresado a la misma dosis o una dosis más elevada, lo cual es de relevancia ya que la población PICO de interés no solo ha progresado a imatinib a 400 mg, sino también a imatinib a 800 mg.
- En relación a los desenlaces de interés del presente dictamen, se presentan los resultados del análisis interino de tiempo hasta la progresión del tumor y sobrevida global. Observándose una diferencia estadísticamente significativa en relación al tiempo hasta la progresión de tumor, beneficiando al grupo de sunitinib. En relación a los resultados de sobrevida global, estos eran muy inmaduros al momento del análisis interino, con lo cual no se pudo estimar una mediana de sobrevida y adicionalmente, al igual que con el tiempo hasta progresión habría una sobreestimación de alrededor del 30 % del riesgo observado en relación al riesgo esperado de no haberse truncado el ensayo. Asimismo, no se menciona si la sobrevida global fue estadísticamente significativa considerando el punto de corte de significancia luego de haber considerado el desgaste del alfa al ser un análisis interino. Por otro lado, en el artículo donde se publican los resultados de seguimiento Demetri et al., 2012, el cual incluye la fase abierta, no se encuentra una diferencia en la sobrevida global estadísticamente significativa aun después de utilizar un método que tomara en cuenta el cruce del grupo placebo a sunitinib.
- Adicionalmente, el argumento de que desenlaces como *tiempo hasta la progresión* sea un desenlace de eficacia clínicamente relevante no es del todo convincente,

más cuando el posible beneficio obtenido, debido al retraso en la ocurrencia de la progresión, puede disminuirse de manera importante e inclusive anularse por la presencia de los eventos adversos derivados del mismo tratamiento, los cuales podrían impactar sustancialmente en la calidad de vida del paciente. Esto de especial importancia en ensayos donde no se observa una diferencia en la calidad de vida, tal como menciona la ETS de NICE, o donde no existe un reporte detallado que permita evaluar la calidad de vida. Adicional a esto, la proporción de pacientes que presentó eventos adversos serios en el grupo de sunitinib fue del 20 %.

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

## **VII. RECOMENDACIONES**

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

“A Glossary of Health Economics Terms.” n.d. Accessed October 26, 2017. <http://clinicalevidence.bmj.com/x/set/static/ebm/toolbox/678253.html>.

Bassler, Dirk, Matthias Briel, Victor M. Montori, Melanie Lane, Paul Glasziou, Qi Zhou, Diane Heels-Ansdell, et al. 2010. “Stopping Randomized Trials Early for Benefit and Estimation of Treatment Effects: Systematic Review and Meta-Regression Analysis.” *JAMA* 303 (12):1180–87. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.310>.

Demetri, George D., Christopher R. Garrett, Patrick Schöffski, Manisha H. Shah, Jaap Verweij, Serge Leyvraz, Herbert I. Hurwitz, et al. 2012. “Complete Longitudinal Analyses of the Randomized, Placebo-Controlled, Phase III Trial of Sunitinib in Patients with Gastrointestinal Stromal Tumor Following Imatinib Failure.” *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research* 18 (11):3170–79. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-11-3005>.

Demetri, George D., Allan T. van Oosterom, Christopher R. Garrett, Martin E. Blackstein, Manisha H. Shah, Jaap Verweij, Grant McArthur, et al. 2006. “Efficacy and Safety of Sunitinib in Patients with Advanced Gastrointestinal Stromal Tumour after Failure of Imatinib: A Randomised Controlled Trial.” *Lancet (London, England)* 368 (9544):1329–38. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)69446-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69446-4).

Dykewicz, Clare A. 2001. “Guidelines for Preventing Opportunistic Infections among Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients: Focus on Community Respiratory Virus Infections.” *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 7 (12):19S – 22S. <https://doi.org/10.1053/bbmt.2001.v7.pm11777100>.

European Medicines Agency (EMA). 2017. “SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS-SUTENT.” [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000687/WC500057737.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000687/WC500057737.pdf).

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>.

Food and Drug Administration (FDA). 2015. “Label-Sutent(sunitinib Malate).” [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2015/021938s031lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/021938s031lbl.pdf).

Food and Drug Administration (FDA). 2017. “Label-Gleevec(imatinib Mesylate).” [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2017/021588s052lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/021588s052lbl.pdf).

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

Le Tourneau, Christophe, Eric Raymond, and Sandrine Faivre. 2007. “Sunitinib: A Novel Tyrosine Kinase Inhibitor. A Brief Review of Its Therapeutic Potential in the



Treatment of Renal Carcinoma and Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST).” *Therapeutics and Clinical Risk Management* 3 (2):341–48.

Maki, Robert G. 2007. “Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST) and Their Management.” *Gastrointestinal Cancer Research : GCR* 1 (4 Suppl 2):S81–84.

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

Miettinen, M., and J. Lasota. 2001. “Gastrointestinal Stromal Tumors--Definition, Clinical, Histological, Immunohistochemical, and Molecular Genetic Features and Differential Diagnosis.” *Virchows Archiv: An International Journal of Pathology* 438 (1):1–12.

Miettinen, M., M. Sarlomo-Rikala, and J. Lasota. 1999. “Gastrointestinal Stromal Tumors: Recent Advances in Understanding of Their Biology.” *Human Pathology* 30 (10):1213–20.

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

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. <https://doi.org/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. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2016.11.011>.

Rammohan, Ashwin, Jeswanth Sathyanesan, Kamalakannan Rajendran, Anbalagan Pitchaimuthu, Senthil-Kumar Perumal, Up Srinivasan, Ravi Ramasamy, Ravichandran Palaniappan, and Manoharan Govindan. 2013. “A Gist of Gastrointestinal Stromal Tumors: A Review.” *World Journal of Gastrointestinal Oncology* 5 (6):102–12. <https://doi.org/10.4251/wjgo.v5.i6.102>.

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. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2015.10.031>.

“Sunitinib for the Treatment of Gastrointestinal Stromal Tumours | Guidance and Guidelines | NICE.” n.d. Accessed August 10, 2017.  
<https://www.nice.org.uk/guidance/ta179/chapter/4-Consideration-of-the-evidence>.