



**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.º 030-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019 EFICACIA Y SEGURIDAD OCTREOTIDE DE LIBERACIÓN LENTA (OCTREOTIDE LAR) COMPARADO CON PLACEBO PARA EL TRATAMIENTO DE TUMOR NEUROENDOCRINO PANCREÁTICO BIEN DIFERENCIADO, METASTÁSICO O NO RESECABLE, SIN TRATAMIENTO SISTÉMICO PREVIO**

**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS 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**

*Agosto, 2019*



## **EQUIPO REDACTOR:**

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

## **REVISOR CLÍNICO**

- Alberto Alejandro Teruya Gibu - Médico Endocrinólogo, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins - ESSALUD.

## **CONFLICTO DE INTERÉS**

Los miembros del equipo redactor y revisor clínico manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto a los productos farmacéuticos evaluados.

## **FUENTES DE FINANCIAMIENTO**

Seguro Social de Salud – ESSALUD.

## **CITACIÓN**

IETSI-EsSalud. Eficacia y seguridad de octreotide de liberación lenta (octreotide LAR) comparado con placebo para el tratamiento de tumor neuroendocrino pancreático bien diferenciado, metastásico o no resecable, sin tratamiento sistémico previo. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.° 030-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2019. Lima, Perú, 2019.

## LISTA DE ABREVIATURAS

|              |                                                                 |
|--------------|-----------------------------------------------------------------|
| AHRQ         | Agency for Healthcare Research and Quality                      |
| AJCC         | American Joint Committee on Cancer                              |
| DIGEMID      | Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú    |
| CADTH        | Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health            |
| CONITEC      | Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS         |
| ECA          | Ensayo clínico aleatorizado                                     |
| ENETS        | European Neuroendocrine Tumors Society                          |
| ETS          | Evaluación de tecnologías sanitarias                            |
| FDA          | Food and Drug Administration                                    |
| GPC          | Guía de práctica clínica                                        |
| IC 95 %      | Intervalo de confianza al 95 %                                  |
| IETSI        | Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación |
| IQWiG        | Institute for Quality and Efficiency in Health Care             |
| LAR          | Long-acting release                                             |
| MA           | Meta-análisis                                                   |
| MESH         | Medical Subject Headings                                        |
| NCCN         | National Comprehensive Cancer Network                           |
| NICE         | Instituto Nacional de Salud y Cuidado de Excelencia             |
| OMS          | Organización Mundial de la Salud 2017                           |
| PICO         | Paciente, Intervención, Comparación, Resultado                  |
| QLQ-C30      | Quality of Life Questionnaire Core 30                           |
| QLQ-GI.NET21 | Neuroendocrine Tumours specific QoL questionnaire               |
| RS           | Revisiones sistemáticas                                         |
| TNE          | Tumor neuroendocrino                                            |
| TNEP         | Tumor neuroendocrino de páncreas                                |

## CONTENIDO

|                                                          |           |
|----------------------------------------------------------|-----------|
| <b>I. RESUMEN EJECUTIVO .....</b>                        | <b>5</b>  |
| <b>II. INTRODUCCIÓN.....</b>                             | <b>8</b>  |
| A. ANTECEDENTES .....                                    | 8         |
| B. ASPECTOS GENERALES.....                               | 9         |
| C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: OCTREOTIDE LAR ..... | 10        |
| <b>III. METODOLOGÍA .....</b>                            | <b>12</b> |
| A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....                           | 12        |
| B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA.....                             | 13        |
| C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD.....                        | 13        |
| <b>IV. RESULTADOS.....</b>                               | <b>14</b> |
| A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA .....                        | 15        |
| B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA .....        | 17        |
| i. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA.....                        | 17        |
| <b>V. DISCUSIÓN .....</b>                                | <b>21</b> |
| <b>VI. CONCLUSIONES.....</b>                             | <b>25</b> |
| <b>VII. RECOMENDACIONES .....</b>                        | <b>26</b> |
| <b>VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>            | <b>27</b> |
| <b>IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO .....</b>                  | <b>29</b> |

## I. RESUMEN EJECUTIVO

- Los tumores neuroendocrinos (TNE) del páncreas (TNEP) son neoplasias infrecuentes que se originan del tejido endocrino pancreático. Pueden ser clasificados según la secreción de neurotransmisores, en TNE funcionales y no funcionales. En el caso de los tumores funcionales, la secreción excesiva de neurotransmisores puede producir un cuadro clínico conocido como síndrome carcinoide. Asimismo, el crecimiento tumoral puede generar un síndrome compresivo que se manifiesta por ictericia obstructiva y dolor.
- En el Petitorio Farmacológico de EsSalud para el tratamiento de los TNE se dispone de octreotide (análogo de somatostatina) 0.2 mg/ml, además de octreotide de liberación lenta (octreotide LAR, del inglés *Octreotide long-acting release*) de 20 mg, sin especificar una indicación, sea para el control de síntomas o control del crecimiento y progresión tumoral, considerando las diferencias en las indicaciones autorizadas por las agencias regulatorias de Europa (EMA, por sus siglas en inglés *European Medicines Agency*) y EE. UU. (FDA, por sus siglas del inglés *Food and Drug Administration*). No obstante, octreotide LAR no se encuentra incluido en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME), por lo cual es necesario evaluar si su uso presenta beneficios clínicos en el control de síntomas carcinoideos y/o control del crecimiento y progresión tumoral, y un adecuado perfil de seguridad en pacientes que por sus características clínicas sean candidatos a recibirlo como parte de los tratamientos que se brindan en EsSalud.
- En tal sentido, el presente dictamen tiene como objetivo evaluar la mejor evidencia disponible a la fecha sobre la eficacia y seguridad del uso de octreotide LAR, comparado con placebo, en pacientes adultos con diagnóstico de tumor neuroendocrino pancreático bien diferenciado, metastásico o no resecable, sin tratamiento sistémico previo. Así, luego de haber finalizado la evaluación de octreotide LAR en TNE gastrointestinal o de origen primario desconocido en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.° 028-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2019, y por recomendación de los médicos especialistas que participaron en la validación de la pregunta PICO, se considera incluir como desenlaces de interés a los síntomas que se derivan de la secreción neuroendocrina de estos tumores y a desenlaces clínicos relevantes como la sobrevida global, calidad de vida, eventos adversos y sobrevida libre de progresión.
- Octreotide LAR (nombre comercial: Sandostatin LAR®, fabricado por Novartis) es un octapéptido sintético derivado de la somatostatina de origen natural que inhibe la secreción patológica de la hormona de crecimiento, así como de los péptidos y la serotonina producidos en el sistema endocrino gastroenteropancreático. Dentro

de las indicaciones, existen diferencias entre la FDA y la EMA. Ambas agencias autorizaron su uso en pacientes TNEP para el tratamiento de los síntomas neuroendocrinos (dosis inicial recomendada: 20 mg cada cuatro semanas por vía subcutánea). Por su parte, EMA considera su uso para el control tumoral (dosis: 30 mg cada cuatro semanas) hasta la aparición de progresión tumoral en pacientes con TNEP. En Perú, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú (DIGEMID) autorizó la comercialización de octreotide LAR bajo las mismas indicaciones de la EMA. Es de notar que las autorizaciones de comercialización emitidas por las agencias regulatorias FDA y EMA para el uso de octreotide LAR en pacientes con TNEP, no se basan en un ensayo clínico aleatorizado (ECA) que evalúe octreotide LAR en la población de interés del presente dictamen.

- Se incluye en el presente dictamen, una revisión de la literatura publicada que incluyó alertas diarias en PubMed hasta la actualidad y la síntesis de resultados sobre el uso de octreotide LAR comparado con placebo en pacientes adultos con diagnóstico de TNEP bien diferenciado, metastásico o no resecable, sin tratamiento sistémico previo. En tal sentido, no se identificó evidencia proveniente de ECA fase III acerca del uso de la tecnología evaluada en pacientes con TNEP. Se identificaron tres guías de práctica clínica (GPC) que brindan recomendaciones para la población de interés. Sin embargo, la evidencia que respalda sus recomendaciones proviene de estudios en pacientes con TNE de otras localizaciones (no pancreáticos).
- Dos de las GPC identificadas (NCCN 2019 y Singh et al., 2017) consideran a octreotide LAR como una alternativa de tratamiento en pacientes con TNEP avanzando o metastásico, bien o moderadamente diferenciado, no resecable, sin tratamiento sistémico previo. La guía del NCCN basa sus recomendaciones en el estudio PROMID que no incluyó a la población de interés del presente dictamen. Del mismo modo, la guía de Singh et al (2017), reporta como evidencia para recomendar a octreotide LAR al estudio CLARINET (incluyó a un 45 % de pacientes con tumores pancreáticos) que no evaluó a octreotide LAR (el estudio comparó a lanreotide vs. placebo). Una tercera guía (Alberta Health Services, 2015) brinda recomendaciones a favor del uso de octreotide LAR para el control de síntomas en pacientes con TNE secretantes, sin citar evidencia que sustente esta recomendación o si es aplicable específicamente a pacientes con TNEP.
- Es importante precisar que si bien las guías de la NCCN y de Singh et al., basan sus recomendaciones en los estudios PROMID y CLARINET, respectivamente, estos no permitirían establecer conclusiones definitivas debido a que ninguno de los estudios evalúa de manera directa a la tecnología de interés (estudio CLARINET) en la población de interés (estudio PROMID), por lo tanto, se debe tener cautela a la hora de extrapolar los resultados obtenidos en dichos ensayos

al uso de octreótide LAR en la población de TNEP. Específicamente, el estudio PROMID si bien evaluó a octreotide LAR comparado con placebo, excluyó a pacientes con TNEP. Por su parte, el estudio CLARINET solo incluyó un 45 % de pacientes con TNEP y las tecnologías evaluadas fueron lanreotide vs. placebo.

- Con todo lo mencionado previamente, la evidencia disponible hasta el momento no permite disponer de los argumentos técnicos para recomendar el uso de octreotide LAR en los pacientes con TNEP bien diferenciado, metastásico o no resecable, sin tratamiento sistémico previo. Aun así, con los resultados del estudio PROMID, la decisión de financiar una tecnología como octreotide LAR en la población PICO de interés, no justificaría la inversión de recursos para un sistema público de servicios de salud al tener similares resultados que un placebo (cloruro de sodio) en desenlaces como la sobrevida global, calidad de vida, y control de síntomas carcinoides, y seguridad.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI no recomienda el uso de octreotide LAR para el tratamiento de tumor neuroendocrino pancreático bien diferenciado, metastásico o no resecable, sin tratamiento sistémico previo.

## II. INTRODUCCIÓN

### A. ANTECEDENTES

Luego de culminar el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.° 028-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2019, donde se evaluó el uso de octreotide de liberación lenta (octreotide LAR, del inglés *Octreotide long-acting release*) en tumores neuroendocrinos (TNE) gastrointestinal o de origen primario desconocido, es necesario continuar con la evaluación del uso de esta tecnología sanitaria en TNE en otras localizaciones. Así, en el presente dictamen se expone la evaluación de tecnología sanitaria acerca de la eficacia y seguridad de octreotide LAR comparado con placebo, para el tratamiento de tumores neuroendocrinos pancreáticos, metastásicos o no resecables, sin tratamiento sistémico previo. Cabe precisar que, el dictamen mencionado se realizó a partir de la solicitud formulada por el Dr. Alejandro Luna Figueroa, médico especialista en endocrinología del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, quien siguiendo la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**, envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI la solicitud de autorización de uso del producto farmacéutico octreotide LAR 30 mg, cuya dosis de presentación no está incluida en el Petitorio Farmacológico de EsSalud (la presentación disponible es de 20 mg).

Considerando la necesidad de extender la evaluación de octreotide LAR para el tratamiento de TNE pancreático y con la finalidad de establecer componentes de la pregunta PICO. Se llevó a cabo una reunión técnica con la participación de un médico oncólogo, un médico endocrinólogo y representantes del equipo evaluador del IETSI. La reunión sostenida permitió definir los términos de la pregunta PICO para satisfacer la necesidad de pacientes con una similar condición clínica, además, facilitó el desarrollo de la búsqueda de literatura y revisión de la evidencia (Schardt et al. 2007). Así, la versión final de la pregunta PICO para la presente evaluación, es la siguiente:

#### **Pregunta PICO validada con especialistas**

|          |                                                                                                                                                     |
|----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>P</b> | Paciente adulto con diagnóstico de tumor neuroendocrino pancreático bien diferenciado, metastásico o no resecable, sin tratamiento sistémico previo |
| <b>I</b> | Octreotide de liberación lenta (Octreotide LAR)                                                                                                     |
| <b>C</b> | Placebo                                                                                                                                             |
| <b>O</b> | Sobrevida global<br>Calidad de vida<br>Eventos adversos<br>Sobrevida libre de progresión<br>Control de síntomas del síndrome carcinoide             |



## B. ASPECTOS GENERALES

Los aspectos generales de los tumores neuroendocrinos del páncreas (TNEP) se detallan con mayor profundidad en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 008-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2019. A continuación se describirán los aspectos más relevantes que permitan entender las características de la enfermedad.

Los TNEP tienen una muy baja frecuencia de presentación con una incidencia menor a un caso por cada 100 000 individuos/año (Strosberg 2018). Parte de sus manifestaciones clínicas se deben a su capacidad de secretar neurotransmisores provenientes de las células neuroendocrinas que contienen estos tumores, por lo cual pueden ser clasificados en tumores funcionales y no funcionales, siendo este último el de mayor frecuencia (85 % de los casos) (Strosberg 2018). En los tumores funcionales, la secreción excesiva de neurotransmisores puede producir un cuadro clínico conocido como síndrome carcinoide con síntomas que se caracterizan por rubor, diarrea, cólicos abdominales, y en ocasiones, insuficiencia cardíaca y broncoespasmo (Strosberg 2018). El sitio más común de metástasis de los TNEP es el hígado, aquellos tumores de mayor tamaño pueden generar un síndrome compresivo que se manifiesta por ictericia obstructiva y dolor (Guzmán et al. 2018). Dentro de los procedimientos para el diagnóstico se tienen a la tomografía computarizada, resonancia magnética, ecografía endoscópica, técnicas funcionales de imagen, y marcadores tumorales dentro de los más usados (Strosberg 2018, Sun 2017). Por otro lado, el estudio histopatológico establece el diagnóstico definitivo y estadiaje de la enfermedad.

Una de las clasificaciones más usadas para los TNE es la de la Organización Mundial de la Salud 2017 (OMS), la misma que toma en cuenta las características de la neoplasia según su agresividad biológica basada en la diferenciación tumoral del índice Ki-67 y el índice mitótico. De acuerdo a ello, se clasifican a los TNEP en bien diferenciados cuando tienen 20 o menos mitosis y un índice Ki-67 de  $\leq 20$  % (Lloyd et al. 2017). Otras clasificaciones como las emitidas por la *European Neuroendocrine Tumors Society* (ENETS) y *The American Joint Committee on Cancer* (AJCC) se basan en el sistema de clasificación TNM (tumor, ganglios y metástasis, por sus siglas en inglés) (Sun 2017).

Dentro del Petitorio Farmacológico de EsSalud se cuenta para el tratamiento de los TNE con octreotide (análogo de somatostatina) 0.2 mg/ml, además de octreotide LAR de 20 mg, sin especificar una indicación basada en el control de síntomas o control del crecimiento y progresión tumoral. No obstante, este último no se encuentra incluido en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME), por lo cual es necesario evaluar si el uso de octreotide LAR presenta beneficios clínicos en el control de síntomas carcinoides y/o control del crecimiento y progresión tumoral, así como de un adecuado perfil de seguridad en pacientes que por sus características clínicas sean candidatos a recibirlas.

En tal sentido, el presente dictamen tiene como objetivo evaluar la mejor evidencia disponible a la fecha sobre la eficacia y seguridad del uso de octreotide LAR comparado con placebo en pacientes adultos con diagnóstico de tumor neuroendocrino pancreático bien diferenciado, metastásico o no resecable, sin tratamiento sistémico previo.

### **C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: OCTREOTIDE LAR**

Las características generales de octreotide LAR (Nombre comercial: Sandostatin LAR®, Novartis) se describen a profundidad en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 028-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2019.

Cabe precisar que la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés *European Medicines Agency*) autorizó la comercialización de octreotide LAR para cuatro indicaciones entre las que se incluye: 1) el tratamiento de pacientes con síntomas asociados con tumores endocrinos gastro-entero-pancreáticos, y, 2) TNE avanzados del intestino medio o de sitio primario desconocido. Para el tratamiento de síntomas asociados con tumores endocrinos gastro-entero-pancreáticos, la dosis inicial sugerida es de 20 mg de octreotide LAR cada cuatro semanas (28 días) por vía subcutánea. En pacientes en quienes los síntomas y marcadores biológicos sean controlados después de tres meses de tratamiento, la dosis puede ser reducida a 10 mg cada cuatro semanas. Asimismo, en pacientes con respuesta parcial la dosis puede ser incrementada a 30 mg cada cuatro semanas. Para la segunda indicación autorizada, la dosis sugerida es de 30 mg cada cuatro semanas que debe continuarse hasta la ausencia de progresión tumoral (European Medicines Agency 2014).

Por su parte, la Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA, por sus siglas en inglés *Food and Drug Administration*) autorizó la comercialización de octreotide LAR para el tratamiento de los episodios de diarrea severa/rubor asociados con tumores metastásicos carcinoides, diarrea profusa asociada a tumores secretantes de péptido intestinal vasoactivo (VIPomas) y acromegalia. En el tratamiento sintomático de tumores carcinoides y VIPomas secretantes (un tipo de tumor pancreático) en pacientes que no han recibido octreotide subcutáneo, se recomienda octreotide vía subcutánea 100-600 mcg/día en 2-4 dosis divididas por dos semanas continuando con octreotide LAR 20 mg cada cuatro semanas durante dos meses. En caso de pacientes que reciben octreotide subcutáneo, para estas mismas indicaciones, se recomienda octreotide LAR 20 mg cada cuatro semanas durante dos meses (Food and Drug Administration 2014).

La Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú (DIGEMID) tiene autorizada la comercialización en Perú de tres presentaciones de octreotide LAR: Sandostatin LAR 20 mg con registro sanitario R.S.: EE01092 hasta el 24/10/2020; Sandostatin LAR 20 mg con registro sanitario R.S.: EE04509 hasta el 22/11/2021; Sandostatin LAR 30 mg con registro sanitario R.S.: EE04501 hasta el 21/11/2021 a favor

de Novartis Biosciences Perú S.A. así como a LVF depot 20 mg con registro sanitario R.S.: EE02805 (R.S. antiguo: E22445) hasta el 29/03/2021 a favor de Distribuidora Droguería Sagitario S.R.L. (DIGEMID 2019).

Según los registros del sistema informático SAP R/3-EsSalud, el costo unitario de cada ampolla de octreotide LAR adquirido por EsSalud en mayo de 2019 a la Distribuidora Droguería Sagitario S.R.L. asciende a S/ 2 750.0; por lo que para un tratamiento anual con dosis mínima de 20 mg cada cuatro semanas, el costo anual del tratamiento con octreotide LAR sería de S/ 35 750. A una dosis de 30 mg cada cuatro semanas, el costo anual de tratamiento con octreotide sería de S/ 55 000. Los costos anuales de octreotide (según dosis mínima y máxima) se muestran a continuación.

**Tabla 1.** Costos del tratamiento anual con octreotide LAR

| Producto        | Presentación           | Dosis                          | Ampollas requeridas | Costo unitario* (S/) | Costo anual (S/) |
|-----------------|------------------------|--------------------------------|---------------------|----------------------|------------------|
| Octreotide LAR* | 20 mg liberación lenta | 20-30 mg cada cuatro semanas** | 13-20               | 2 750 <sup>¶</sup>   | 35 750 - 55 000  |

\*Fuente de información: Sistema informático SAP R/3 (consulta realizada el 15 de mayo de 2019).

\*\*Según las recomendaciones de National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Neuroendocrine and Adrenal Tumors (Version 1.2019) la dosis de octreotide LAR es de 20 a 30 mg cada cuatro semanas.

¶ Adquirido a Distribuidora Droguería Sagitario SRL.

### III. METODOLOGÍA

#### A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda bibliográfica exhaustiva y jerárquica de la literatura biomédica con respecto a la eficacia y seguridad del uso de octreotide LAR vs. placebo en pacientes adultos con tumor neuroendocrino pancreático, metastásico o no resecable, sin tratamiento sistémico previo. Previamente, con la finalidad de complementar la evidencia y describir la tecnología sanitaria de interés, se buscó información de etiqueta disponible por instituciones reguladoras y normativas de autorización comercial como la FDA, EMA, y DIGEMID (Perú).

Se usó el motor de búsqueda para las bases de datos bibliográficas de PubMed, Cochrane Library, LILACS (Literatura Latinoamericana de Información en Ciencias de la Salud) y en el metabuscador de medicina basada en evidencia *Turning Research Into Practice* (TRIP). Se realizó además, una búsqueda en la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA) y *Google Advanced*, así como una búsqueda manual en las páginas web de grupos dedicados a la investigación y educación en salud que elaboran revisiones sistemáticas, evaluación de tecnologías sanitarias y guías de práctica clínica como el *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), la *Agency for Health Care Research and Quality* (AHRQ), *Guidelines International Network* (GIN), *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) de Canadá, *Scottish Medicines Consortium* (SMC), *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN), *Haute Autorité de Santé* (HAS), *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG), *Institute for Clinical and Economic Review* (ICER) el Ministerio de Salud de Perú, y de sociedades o asociaciones especializadas en oncología: *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), *American Society of Clinical Oncology* (ASCO), *American Cancer Society*, *European Society for Medical Oncology* (ESMO), *Association of Cancer Physicians*, *Association of European Cancer Leagues*, *Cancer Australia*, *Cancer Council Australia*, *Canadian Cancer Society*, *Health Canada* e Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (Perú).

Finalmente, se buscaron ensayos clínicos en desarrollo o que no hayan sido publicados aún, en ClinicalTrials.gov ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)) y en el *International Clinical Trials Registry Platform* de la Organización Mundial de la Salud (<http://apps.who.int/trialsearch/>) que contengan estudios acerca de la tecnología sanitaria evaluada. Del mismo modo, se buscaron protocolos de revisiones sistemáticas en PROSPERO (<https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/>) y el *Systematic Review Register* del Joanna Briggs Institute Centre ([https://joannabriggs.org/resources/systematic\\_review\\_register](https://joannabriggs.org/resources/systematic_review_register)), con ello se espera disminuir el riesgo de sesgo de publicación (Jones et al. 2014).

## B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Para la búsqueda de información que pueda ser empleada para responder a la pregunta PICO, se utilizaron términos relacionados a la población de interés, la intervención, y tipos de publicaciones de interés. Se emplearon términos MeSH<sup>1</sup>, términos controlados y términos generales de lenguaje libre junto con operadores *booleanos*<sup>2</sup> acordes a cada una de las bases de datos elegidas para la búsqueda. Las estrategias de búsquedas junto con los resultados obtenidos para cada base de datos bibliográfica y fecha de búsqueda, se describen en las Tablas 1 a la 5 de la sección Material Suplementario.

## C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

Los registros obtenidos luego de las búsquedas en cada una de las bases de datos bibliográficas fueron importados al programa de gestión de referencias EndNote™ X8 (Clarivate Analytics, Philadelphia, PA, USA) (Licencia N° 3151821399) donde se fusionaron y eliminaron duplicados. Seguidamente, se generó un archivo con extensión «Refman RIS» el cual fue importado al aplicativo web Rayyan (<http://rayyan.qcri.org/>) para hacer la evaluación de los registros en base a títulos y resúmenes que guarden relación con la pregunta PICO validada y seleccionar aquellos que serán evaluados a texto completo.

En la selección de estudios se priorizaron las revisiones sistemáticas (RS), ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III, evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS), y guías de práctica clínica (GPC) que permitan responder a la pregunta PICO. En el caso de las RS, se incluirán aquellas basadas en ECA fase III, en caso de seleccionar una RS que incluya tanto ECA como estudios observacionales o con solo un ECA que permita responder a la pregunta PICO de interés, se optará por extraer y evaluar de forma independiente los ECA fase III identificados en dichas RS.

Finalmente, con la estrategia de búsqueda diseñada para PubMed, se generaron alertas diarias vía correo electrónico con el objetivo de identificar artículos publicados luego del 15 de febrero de 2019.

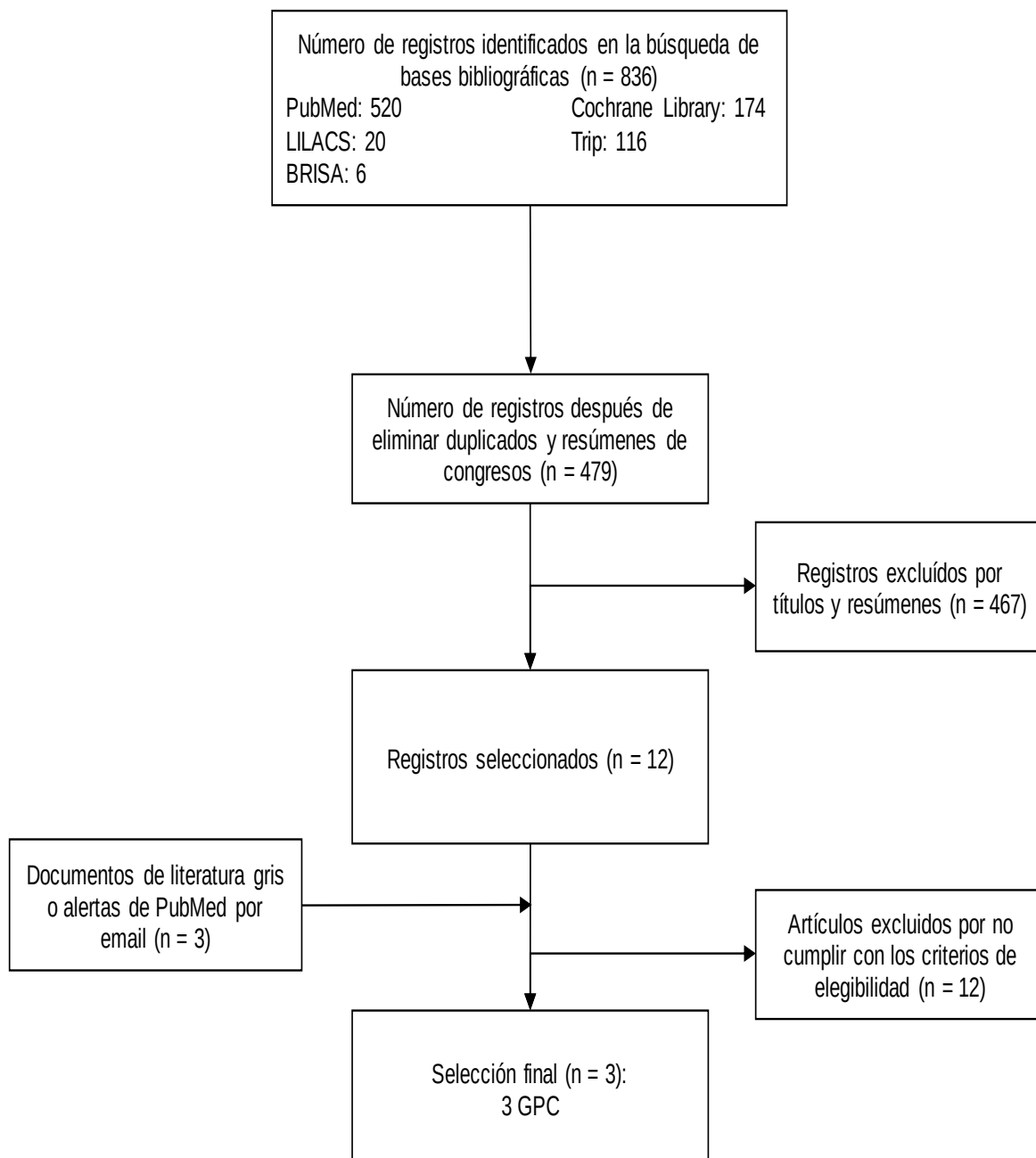
---

<sup>1</sup> Término MeSH: es el acrónimo de Medical Subject Headings), es el nombre de un amplio vocabulario terminológico controlado para publicaciones de artículos y libros de ciencia (<https://www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html>).

<sup>2</sup> Los operadores booleanos combinan términos en combinaciones lógicas usando los operadores AND, OR y NOT en las estrategias de búsqueda.

## IV. RESULTADOS

### FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE BIBLIOGRAFÍA ENCONTRADA



LILACS: Literatura Latinoamericana de Información en Ciencias de la Salud; BRISA: Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas; Trip: *Turning Research Into Practice*; GPC: guía de práctica clínica; ETS: evaluación de tecnologías sanitarias.

## A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

De acuerdo con la pregunta PICO, se llevó a cabo una búsqueda de evidencia científica, sin restricción temporal ni de idioma, relacionada al uso de octreotide LAR comparado con placebo en pacientes adultos con tumor neuroendocrino pancreático, metastásico o no resecable, sin tratamiento sistémico previo.

En la presente sinopsis se presenta la evidencia disponible según el tipo de publicación priorizada en los criterios de inclusión:

### Guías de práctica clínica (GPC)

#### Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia:

- National Comprehensive Cancer Network (2019) - NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Neuroendocrine and Adrenal Tumors (Version 1.2019).
- Singh et al., 2017 - Systemic therapy of incurable gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: a clinical practice guideline.
- Alberta Health Services (2015) - Somatostatin analogues for the management of neuroendocrine tumours. Clinical Practice Guideline ENDO-003 Version 2.

#### Publicaciones **no** incluidas en la evaluación de la evidencia:

- Pavel et al., 2016 - ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Distant Metastatic Disease of Intestinal, Pancreatic, Bronchial Neuroendocrine Neoplasms (NEN) and NEN of Unknown Primary Site. El artículo corresponde a un consenso de expertos.
- Garcia-Carbonero et al., 2014 - SEOM clinical guidelines for the diagnosis and treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms (GEP-NENs) 2014. Este artículo corresponde a la serie de guías clínicas de la Sociedad Española de Oncología Médica (<https://seom.org/>), no obstante fueron desarrolladas mediante un consenso de expertos europeos.
- Oberg et al., 2012 - Neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (Oberg et al. 2012) y eUpdate (2016) – Neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Esta guía publicada por la ESMO menciona que el uso de análogos de somatostatina es la terapia estándar de primera línea en TNE funcionante de cualquier tamaño citando a los resultados del estudio PROMID y las

referencias 20 y 21. La primera referencia es un consenso de expertos publicado por Öberg et al. en 2004, en el cual se menciona que gran parte de las recomendaciones se basan en la experiencia colectiva de los autores ante la limitada disponibilidad de evidencia para TNE (Öberg et al. 2004). La segunda referencia, corresponde a un artículo de revisión narrativa con búsqueda en PubMed sobre análogos de somatostatina en el tratamiento de TNE gastroenteropancreáticos. Cabe precisar que, el estudio PROMID no incluyó a la población de estudio del presente dictamen. Por otro lado, la actualización de esta guía en 2016 no incluye nuevas recomendaciones de interés para el presente dictamen.

## **Evaluaciones de Tecnología Sanitaria (ETS)**

### Publicaciones **no** incluidas en la evaluación de la evidencia:

- Ministerio de Salud de Chile (2017) - Informe de Evaluación Científica Basada en la Evidencia Disponible. Tumores Neuroendocrinos (TNE). El Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Salud Basada en Evidencia, realizó una ETS con el objetivo de evaluar la evidencia disponible del tratamiento farmacológico con octreotide, lanreotide, sunitinib y everolimus para tumores neuroendocrinos. Se incluyeron cuatro revisiones sistemáticas (Lee et al. 2017, Sideris, Dube, and Rinke 2012, Chau et al. 2013, Merola, Panzuto, and Delle Fave 2017) que incluyeron al estudio PROMID. Sin embargo, este último estudio excluyó a pacientes con TNE del páncreas, por lo cual no sería de utilidad para responder a la pregunta PICO del presente dictamen.
- Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) (Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS 2018) - Acetato de lanreotida para o tratamento de tumores neuroendócrinos gastroenteropancreáticos (Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS 2018). Esta ETS incluyó la revisión de la evidencia científica presentada por la empresa farmacéutica junto con una búsqueda complementaria realizada por la secretaría ejecutiva de CONITEC en PubMed, Cochrane, Turning Research Into Practice (TRIP), CRD, Clinical Trials, y LILACS. Además, se complementó la búsqueda con la inclusión de octreotide LAR que ha sido registrado por ANVISA, para responder a la pregunta de investigación: ¿Los análogos de somatostatina son eficaces y seguros en el tratamiento de adultos diagnosticados con tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos irresecables, localmente avanzados o metastásicos o activos después de la cirugía? Sin embargo, esta ETS no se incluyó en la síntesis de evidencia al no incluir recomendaciones para octreotide LAR y considerando que solo reportó los resultados del estudio



PROMID, donde no se incluyó a la población de interés de la pregunta PICO del presente dictamen.

### **Revisiones sistemáticas (RS)**

- No se encontraron RS que permitan responder a la pregunta PICO.

### **Ensayos Clínicos (ECA)**

- No se encontraron ECA que permitan responder a la pregunta PICO.

### **Ensayos Clínicos en curso o no publicados en *ClinicalTrial.gov* y en el *International Clinical Trials Registry Platform***

No se encontraron ensayos clínicos en curso o no publicados que respondan directamente a la pregunta PICO de interés.

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

### **i. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA**

#### **National Comprehensive Cancer Network (2019) - NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Neuroendocrine and Adrenal Tumors (Version 1.2019) (National Comprehensive Cancer Network 2018)**

Es una guía sobre TNE y adrenales elaborada por la Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN, sigla del inglés *National Comprehensive Cancer Network*) en los EE. UU. Las recomendaciones son establecidas según la calidad de la evidencia científica y el consenso del panel de miembros de la NCCN, clasificándolas en cuatro categorías según el instrumento de gradación propuesto por la red (1<sup>3</sup>, 2A<sup>4</sup>, 2B<sup>5</sup>, y 3<sup>6</sup>).

Dentro de las recomendaciones para el manejo de pacientes con enfermedad locorregional<sup>7</sup> avanzada y/o metástasis a distancia en tumores neuroendocrinos irresecables del páncreas, que son asintomáticos, con una baja carga tumoral y enfermedad estable, se puede hacer un seguimiento a los pacientes y considerar el uso

---

<sup>3</sup> Categoría 1: en base a evidencia de alto nivel, existe un consenso uniforme del NCCN de que la intervención es apropiada.

<sup>4</sup> Categoría 2A: en base a evidencia de bajo nivel, existe un consenso uniforme de NCCN de que la intervención es apropiada.

<sup>5</sup> Categoría 2B: en base a evidencia de bajo nivel, existe un consenso de NCCN de que la intervención es apropiada.

<sup>6</sup> Categoría 3: en base a cualquier nivel de evidencia, existe un gran desacuerdo de NCCN de que la intervención es apropiada.

<sup>7</sup> Cuando la neoplasia afecta los ganglios regionales.

de análogos de somatostatina entre ellos a octreotide LAR como tratamiento sistémico de primera línea. En caso de progresión clínica significativa o carga tumoral sintomática o clínicamente significativa se deben manejar los síntomas según tipo de tumor (gastrinoma, insulinoma, glucagonoma y VIPoma) considerando a los análogos de somatostatina como una de las alternativas terapéuticas. En pacientes con TNEP con enfermedad avanzada locorregional y/o metástasis a distancia se recomienda a octreotide LAR como una alternativa terapéutica.

Se debe precisar que las recomendaciones se basan en el estudio PROMID que como se ha mencionado previamente, solo incluyó a pacientes con tumores del intestino medio, es decir, no se incluyó a la población de interés para la pregunta PICO del presente dictamen. Asimismo, la dosis sugerida de octreotide LAR es de 20 a 30 mg intramuscular cada cuatro semanas cada 28 días.

Tal como se menciona en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 028-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2019, las recomendaciones descritas se basan en evidencia categorizada como 2A (en base a evidencia de bajo nivel, existe un consenso uniforme de NCCN de que la intervención es apropiada). Además, según los criterios de rigor metodológico del AGREE II, la actualización de esta GPC se basó en una búsqueda de literatura en PubMed (no indica fecha de búsqueda) para ECA, GPC, RS, meta-análisis y estudios de validación. Otro punto indicado en la guía es la selección y discusión de la evidencia por un panel revisor de la NCCN. Por todo esto, los autores del presente dictamen consideran que esta guía presenta algunas limitaciones, como, por ejemplo: la búsqueda en una única base de datos bibliográfica, la falta de una descripción detallada de los criterios empleados para seleccionar la evidencia, así como la ausencia de validación y revisión externa de la guía. Por otro lado, dentro de la declaración de los potenciales conflictos de interés, se indica que ocho de los 40 miembros del panel elaborador de la guía tuvieron vínculos con la empresa farmacéutica productora de octreotide LAR.

De este modo, el uso de octreotide LAR está recomendado para el control de síntomas neuroendocrinos y es una de las alternativas de terapia sistémica antitumoral para la población de interés de la pregunta PICO del presente dictamen. Sin embargo, la evidencia que apoya esta recomendación se basa en un ECA que fue realizado en una población de pacientes diferente a la incluida en la pregunta PICO del presente dictamen, es decir, que a la fecha de elaboración de la guía de la NCCN no se tendrían estudios que apoyen su uso.

**Singh et al., 2017 - Systemic therapy of incurable gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: a clinical practice guideline (Singh et al. 2017)**

Es una GPC canadiense sobre TNE gastroenteropancreáticos incurables elaborada por el Programa de Atención Basada en la Evidencia (PEBC) del *Cancer Care Ontario*. Esta guía incluyó una búsqueda en las bases de datos MEDLINE, Embase y Cochrane Library de RS y ECA (II y III), publicadas entre 2008 y 13 de junio de 2016. Ninguna de las recomendaciones de la guía tiene un sistema de gradación o clasificación de la evidencia.

La recomendación 1 considera que, en pacientes con TNEP moderadamente o bien diferenciados con enfermedad avanzada, debido a la evidencia insuficiente, no se puede hacer ninguna recomendación a favor o en contra de los análogos de somatostatina. Dentro de los estudios reportados como evidencia para esta recomendación solo se incluyó al estudio CLARINET que no evaluó a octreotide LAR, por lo tanto, esta recomendación no estaría sustentada en evidencia para la tecnología de interés de la pregunta PICO.

Como lo reportado en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 028-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2019, la elaboración de esta GPC incluyó una búsqueda de literatura en tres bases de datos bibliográficas con una selección y discusión por un panel de expertos temáticos y evaluadores metodológicos que elaboraron la versión preliminar de la guía. Además, la revisión externa fue realizada por consulta directa con un grupo de expertos y entre profesionales de Ontario interesados en la temática de la guía. Como potenciales conflictos de interés, se puede mencionar que tres de los ocho autores de la guía recibieron financiamiento por los fabricantes de la tecnología evaluada.

Las recomendaciones de esta guía no reportan una recomendación específica que permita responder a la pregunta PICO y la evidencia que sostiene la indicación de análogos de somatostatina se basa en un estudio que evaluó lanreotide comparado con placebo (estudio CLARINET). Es decir, que las recomendaciones de esta guía no se basan en estudios que evaluaron el uso de octreotide LAR.

**Alberta Health Services (2015). Somatostatin analogues for the management of neuroendocrine tumours. Clinical Practice Guideline ENDO-003 Version 2 (Alberta Health Services 2015)**

Es una guía sobre análogos de somatostatina para el manejo de tumores neuroendocrinos elaborada por el *Alberta Provincial Endocrine Tumour Team* en Canadá, publicada en marzo de 2015. Dentro de la población objetivo se menciona que las recomendaciones de la guía son aplicadas a los pacientes diagnosticados con TNE del tracto gastrointestinal, páncreas, pulmones, tiroides, paratiroides, glándulas suprarrenales e hipófisis.

La guía brinda dos recomendaciones para octreotide LAR sin mencionar una gradación. La primera considera el uso de análogos de somatostatina para el control de síntomas en pacientes con tumores secretantes, entre ellos a octreotide con una dosis inicial de octreotide 100-250 mcg tres veces al día por vía subcutánea, seguida de octreotide LAR 20-30 mg por vía intramuscular cada cuatro semanas en pacientes con enfermedad locorregional o metastásica, sin citar evidencia que apoye esta recomendación. La segunda incluye la recomendación de octreotide LAR solo para TNE del intestino medio.

La descripción del rigor metodológico de esta guía fue descrita en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.° 028-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2019. Brevemente, se pueden considerar algunas limitaciones entre las que destacan: la falta de una descripción clara de los criterios para seleccionar la evidencia, y de una gradación de las recomendaciones. No se puede identificar individualmente los potenciales conflictos de interés, pero se menciona que algunos miembros elaboradores de la guía participan en investigaciones financiadas por la industria o tienen otros posibles conflictos de interés.

Una de las recomendaciones de la GPC podría responder a la pregunta PICO, sin embargo, se desconoce la evidencia en la que se basó el equipo elaborador de la guía para recomendar a octreotide LAR para el control de síntomas neuroendocrinos en pacientes con TNE secretantes y si esta incluyó a pacientes con TNEP.

## V. DISCUSIÓN

Se realizó una revisión en relación con la evidencia disponible que incluyó alertas diarias en PubMed hasta la actualidad, acerca del uso de octreotide LAR comparado con placebo para el tratamiento de pacientes adultos con tumor neuroendocrino pancreático bien diferenciado, metastásico, no resecable, sin tratamiento sistémico previo. En tal sentido, no se identificó evidencia proveniente de ECA fase III que responda a la pregunta PICO formulada. Esta situación podría atribuirse a que este tipo de neoplasias tienen una baja incidencia y se esperaría que no se disponga de nuevos estudios debido a la antigüedad de la tecnología evaluada.

A pesar de la falta de evidencia procedente de ECA fase III, se incluyeron tres GPC (National Comprehensive Cancer Network, 2018; Singh et al., 2017; Alberta Health Services, 2015) que incluyen recomendaciones para la población de interés basadas en evidencia proveniente de estudios en pacientes con tumores neuroendocrinos de otras localizaciones (no pancreáticos en el estudio PROMID) o que evaluaron otras tecnologías sanitarias (estudio CLARINET).

Dentro de las indicaciones de comercialización de octreotide LAR, es importante mencionar que no existe concordancia entre dos de las principales agencias reguladoras en Europa y EE. UU., discordancia que ha sido descrita en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 028-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2019. Brevemente, ambas brindaron su autorización para el tratamiento de pacientes con síntomas asociados con tumores endocrinos gastro-entero-pancreáticos, mientras que, la EMA considera que octeotride LAR puede ser indicado para el control tumoral hasta la aparición de progresión tumoral en TNE avanzados del intestino medio o de sitio primario desconocido. En Perú, la DIGEMID aprobó la comercialización de octreotide LAR para las mismas indicaciones que la EMA. Se debe mencionar que las autorizaciones de comercialización emitidas por las agencias regulatorias FDA y EMA para el uso de octreotide LAR en pacientes con TNEP, no reportan un ECA específico para la población de interés del presente dictamen.

En el caso de la FDA, el inserto autorizado y revisado a abril de 2019, menciona dentro de las indicaciones a la acromegalia, diarrea severa/episodios de rubor asociados con tumores carcinoides metastásicos y diarrea acuosa profusa asociada con tumores secretantes de péptido intestinal vasoactivo. Dentro de la sección de ensayos clínicos para el síndrome carcinoide se incluye el ECA publicado por Rubin et al. (Rubin et al. 1999), el cual incluyó a 93 pacientes que recibieron octreotide subcutáneo (n=26), octreotide LAR 10 mg (n=22), octreotide LAR 20 mg (n=20) u octreotide LAR 30 mg (n=25) con el objetivo de evaluar la eficacia a los seis meses de tratamiento. Asimismo, se evaluó como desenlaces secundarios la seguridad y tolerancia, concentraciones en suero, así como la excreción de ácido 5-hidroxiindolacético. Cabe mencionar que los

resultados fueron reportados de forma descriptiva debido a que los autores consideran que por la baja incidencia y prevalencia del síndrome carcinoide no es posible lograr una significancia estadística entre los grupos de tratamiento.

Dentro de los resultados del estudio de Rubin et al. no se evaluaron desenlaces clínicos relevantes como la sobrevida global o calidad de vida. Los resultados en desenlaces incluidos en la pregunta PICO del presente dictamen son presentados como figuras que no permite establecer con certeza el valor puntual de las mediciones. Como parte de los resultados, en la Tabla 7 del inserto de la FDA se reporta que el número promedio basal de deposiciones con octreotide subcutáneo fue de 3,7 y en la medición de la última visita fue de 2,6; para octreotide LAR 10 mg 4,6 vs. 2,8; para octreotide LAR 20 mg 4,0 vs. 2,1; y para octreotide LAR 30 mg 4,9 vs. 2,8, comparando el número basal y el de la última visita, respectivamente. En el caso del número promedio de episodios de rubor con octreotide subcutáneo fue de 3,0 y en la medición de la última visita fue de 0,5; para octreotide LAR 10 mg 3,0 vs. 0,9; para octreotide LAR 20 mg 5,9 vs. 0,6; y para octreotide LAR 30 mg 6,1 vs. 1,0, comparando el número basal y el de la última visita, respectivamente. Cabe indicar, que estos resultados no reportan intervalos de confianza ni diferencias estadísticas. En cuanto a la información sobre seguridad y eventos adversos se reportan el número de pacientes con eventos relacionados al tratamiento de cualquier grado de severidad. La coledocolitiasis fue el evento que se presentó con mayor frecuencia (n=2) en el grupo de octreotide subcutáneo y un evento en cada uno de los grupos que usaron octreotide LAR. Además, se presentaron dos pacientes con *rash* en grupo que usó octreotide LAR 20 mg.

En relación a los estudios que apoyan la aprobación de octreotide LAR en la EMA, si bien existe dentro de las indicaciones terapéuticas su uso para el tratamiento de pacientes con síntomas asociados con tumores endocrinos gastro-entero-pancreáticos, no se incluye un sustento basado en ensayos clínicos para la indicación de TNEP. El único ECA mencionado es el estudio PROMID (Rinke et al. 2009, Rinke et al. 2017), el cual incluyó pacientes con diagnóstico de TNE del intestino medio (que comprende intestino delgado hasta una parte del colon transversal) o de origen desconocido, metastásicos o localmente irresecables, bien diferenciados.

Sin embargo, se debe recordar que el estudio PROMID (Rinke et al. 2009, Rinke et al. 2017), es un ensayo clínico de fase III aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico, financiado por Novartis, en el cual se evaluó la eficacia y seguridad de octreotide LAR en pacientes con TNE del intestino medio o de origen desconocido (excluyó a la población de interés del presente dictamen). Una de las mayores limitantes del estudio PROMID es la falta de enrolamiento del número mínimo de pacientes estimado en el tamaño muestral, al haberse incluido solo a 85 pacientes de los 162 (52,5 %) que se tenían planeado reclutar en el protocolo del estudio. Este menor tamaño muestral podría llevar a un error tipo II o tipo I. Con ello, los resultados de eficacia del estudio PROMID no mostraron diferencias estadísticamente significativas en la sobrevida

global entre octreotide LAR y placebo al término del estudio ni en los promedios de las puntuaciones del cuestionario *Quality of Life Questionnaire Core 30* (QLQ-C30) ni en la respuesta sintomática de reducción del rubor, reducción de deposiciones, y dolor abdominal (síntomas del síndrome carcinoide). El principal resultado de octreotide LAR se basa en el efecto encontrado en el tiempo hasta la progresión tumoral (TTP, *Time to Tumor Progression*). Sin embargo, el valor clínico de este tipo de desenlace es cuestionable ante su baja correlación o falta de validación con desenlaces clínicos de interés como la sobrevida global y calidad de vida. Finalmente, no se encontraron diferencias en la frecuencia de eventos adversos entre octreotide LAR y placebo. Una mayor discusión acerca de los resultados del estudio PROMID y de la validez de los desenlaces subrogados en pacientes con TNE puede encontrarse en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 028-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2019.

Otro de los estudios mencionados en las GPC, es el estudio CLARINET (Caplin et al. 2014) que es un ECA fase III, controlado con placebo, doble ciego, multicéntrico, financiado por el desarrollador de la tecnología (Ipsen), en el cual se evaluó la eficacia y seguridad de lanreotide en pacientes con TNE a los 24 meses de seguimiento. Si bien los resultados de este estudio fueron obtenidos en una población con TNE, solo se incluyó un 45 % de pacientes con tumores pancreáticos en los que se comparó a lanreotide con placebo, el análisis por subgrupos (que puede ser considerado como exploratorio ya que el estudio no fue diseñado para evaluar diferencias en esta subpoblación) del estudio CLARINET no encontró diferencias en la sobrevida libre de progresión considerada como desenlace primario para el estudio) en pacientes con TNEP. El estudio no reportó resultados de desenlaces clínicamente relevantes como sobrevida global o calidad de vida en la población de interés de la pregunta PICO del presente dictamen. Del mismo modo, no se encontraron diferencias en la sobrevida global, calidad de vida o eventos adversos serios en el total de pacientes con TNE. Mayores detalles junto con una discusión a profundidad acerca de los resultados del estudio CLARINET y de la validez de la sobrevida libre de progresión en pacientes con TNE pueden encontrarse en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 008-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2019 (IETSI-EsSalud 2019).

Es importante considerar que, si bien las guías basan sus recomendaciones en los estudios PROMID y CLARINET, estos no permitirían establecer conclusiones definitivas debido a las diferencias entre las poblaciones de estudio y las tecnologías sanitarias evaluadas. Así, el estudio PROMID si bien evaluó a octreotide LAR comparado con placebo, excluyó a pacientes con TNEP. Por su parte, el estudio CLARINET solo incluyó un 45 % con TNEP y las tecnologías evaluadas fueron lanreotide vs. placebo.

Además, se debe mencionar que ninguno de los estudios previos encontró diferencias significativas en desenlaces de interés como la sobrevida global o calidad de vida (ambos estudios) ni en los síntomas neuroendocrinos (estudio PROMID). Con lo expuesto, estos

estudios no son directamente extrapolables a la población de estudio del presente dictamen y sugieren que el uso de octreotide LAR no ofrece mayores beneficios en términos de desenlaces clínicos de interés o en la mejora de síntomas neuroendocrinos en pacientes con TNEP.

En resumen, la evidencia identificada a la fecha, no permite conocer el beneficio atribuible a octreotide LAR en el tratamiento de pacientes tumor neuroendocrino pancreático bien diferenciado, metastásico o no resecable, sin tratamiento sistémico previo. Incluso con los resultados del estudio PROMID, se podría considerar que la decisión de financiar una tecnología como octreotide LAR en la población PICO de interés, no justificaría la inversión de recursos para un sistema público de servicios de salud al tener similares resultados que un placebo (cloruro de sodio) en desenlaces clínicos de interés (sobrevivencia global, calidad de vida, y seguridad) o en desenlaces de interés para este tipo de tumores (control de síntomas carcinoides). Así, no se puede tener en este momento, con la evidencia disponible, los argumentos técnicos que respalden el uso de octreotide LAR en los pacientes incluidos dentro de la pregunta PICO del presente dictamen.



## VI. CONCLUSIONES

- El presente dictamen preliminar tuvo como objetivo evaluar la evidencia disponible hasta la actualidad en relación al uso de octreotide LAR en pacientes adultos con diagnóstico de tumor neuroendocrino pancreático bien diferenciado, metastásico o no resecable, sin tratamiento sistémico previo.
- Tras la búsqueda de literatura, no se identificó evidencia basada en ECA que compare a octreotide LAR con placebo en la población de interés del presente dictamen.
- A la fecha, dos de las GPC identificadas (NCCN 2019 y *Singh et al., 2017*) consideran a octreotide LAR como una alternativa de tratamiento en pacientes con TNE pancreático avanzando o metastásico, bien o moderadamente diferenciado, no resecable, sin tratamiento sistémico previo. La guía del NCCN basa sus recomendaciones en el estudio PROMID que no incluyó a la población de interés del presente dictamen. Del mismo modo, la guía de Singh et al, 2017, reporta como evidencia para recomendar a octreotide LAR al estudio CLARINET que no evaluó a octreotide LAR. Una tercera guía (Alberta Health Services, 2015) brinda recomendaciones a favor del uso de octreotide LAR para el control de síntomas en pacientes con TNE secretantes, sin citar evidencia que sustente esta recomendación.
- Así, con la evidencia disponible no se pueden tener a la fecha los argumentos técnicos que permitan concluir que octreotide LAR es más eficaz o seguro comparado con placebo en el tratamiento de pacientes con tumor neuroendocrino pancreático bien diferenciado, metastásico o no resecable. Además, que octreotide LAR no ha demostrado ofrecer beneficios adicionales vs. placebo en TNE de intestino medio según los resultados del estudio PROMID que fueron discutidos en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 028-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2019.
- Por lo expuesto, y con la evidencia disponible sobre la tecnología evaluada, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI no recomienda el uso de octreotide LAR para el tratamiento de tumor neuroendocrino pancreático bien diferenciado, metastásico o no resecable, sin tratamiento sistémico previo.

## **VII. RECOMENDACIONES**

En el marco del Plan de Armonización del Petitorio Farmacológico de EsSalud al PNUME se recomienda excluir el producto farmacéutico octreotide 20 mg liberación lenta AM (SAP 010750046) para el tratamiento de tumor neuroendocrino pancreático bien diferenciado del Petitorio Farmacológico de EsSalud, considerando que el mismo no se encuentra dentro del PNUME ni en sus listas complementarias, además de no sustentar un beneficio clínico neto frente a placebo según la evidencia científica revisada.

Los médicos especialistas en caso de identificar otras alternativas existentes con adecuada evidencia científica en el mercado peruano para ser usadas en el grupo de pacientes con tratamiento de tumor neuroendocrino pancreático bien diferenciado, metastásico o no resecable, sin tratamiento sistémico previo, pueden enviar sus propuestas para ser evaluadas por el IETSI en el marco de la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016.

## VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Alberta Health Services. 2015. "Somatostatin analogues for the management of neuroendocrine tumours. Clinical Practice Guideline ENDO-003 Version 2." accessed 27 de diciembre de 2018. <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-endo003-octreotide-nets.pdf>.

Caplin, M. E., M. Pavel, J. B. Cwikla, A. T. Phan, M. Raderer, E. Sedlackova, G. Cadiot, E. M. Wolin, J. Capdevila, L. Wall, G. Rindi, A. Langley, S. Martinez, J. Blumberg, and P. Ruzsniowski. 2014. "Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors." *N Engl J Med* 371 (3):224-33. doi: 10.1056/NEJMoa1316158.

Chau, I., R. Casciano, J. Willet, X. Wang, and J. C. Yao. 2013. "Quality of life, resource utilisation and health economics assessment in advanced neuroendocrine tumours: a systematic review." *Eur J Cancer Care (Engl)* 22 (6):714-25. doi: 10.1111/ecc.12085.

Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. 2018. "Acetato de lanreotida para o tratamento de tumores neuroendócrinos gastroenteropancreáticos." accessed 27 de diciembre de 2018. [http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio\\_Lanreotida\\_Tumores.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_Lanreotida_Tumores.pdf).

Guzmán, Yenny Fernanda, Rocío del Pilar López, Alonso Vera, and Deyanira González-Devia. 2018. "Herramientas para el abordaje diagnóstico de los tumores neuroendocrinos de páncreas." *Revista Colombiana de Cirugía* 33 (1):79-99.

IETSI-EsSalud. 2019. "Eficacia y seguridad de lanreotida para el tratamiento de tumor neuroendocrino pancreático bien diferenciado, metastásico o no resecable, sin tratamiento sistémico previo." In, ed Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 008-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2019. Lima, Perú.

Jones, Christopher W., Lukas G. Keil, Mark A. Weaver, and Timothy F. Platts-Mills. 2014. "Clinical trials registries are under-utilized in the conduct of systematic reviews: a cross-sectional analysis." *Systematic reviews* 3:126-126. doi: 10.1186/2046-4053-3-126.

Lee, A., D. L. Chan, M. H. Wong, B. T. Li, S. Lumba, S. J. Clarke, J. Samra, and N. Pavlakakis. 2017. "Systematic Review of the Role of Targeted Therapy in Metastatic Neuroendocrine Tumors." *Neuroendocrinology* 104 (3):209-222. doi: 10.1159/000446115.

Lloyd, RV, RY Osamura, G Kloppel, and J. Rosai. 2017. "WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs."

Merola, E., F. Panzuto, and G. Delle Fave. 2017. "Antiproliferative effect of somatostatin analogs in advanced gastro-entero-pancreatic neuroendocrine tumors: a systematic review and meta-analysis." *Oncotarget* 8 (28):46624-46634. doi: 10.18632/oncotarget.16686.

National Comprehensive Cancer Network. 2018. "NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Neuroendocrine and Adrenal Tumors (Version 3.2018)." [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/neuroendocrine.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/neuroendocrine.pdf).

Öberg, K., L. Kvols, M. Caplin, G. Delle Fave, W. de Herder, G. Rindi, P. Ruszniewski, E. A. Woltering, and B. Wiedenmann. 2004. "Consensus report on the use of somatostatin analogs for the management of neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system." *Annals of Oncology* 15 (6):966-973. doi: 10.1093/annonc/mdh216.

Rinke, A., H. H. Muller, C. Schade-Brittinger, K. J. Klose, P. Barth, M. Wied, C. Mayer, B. Aminossadati, U. F. Pape, M. Blaker, J. Harder, C. Arnold, T. Gress, and R. Arnold. 2009. "Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group." *J Clin Oncol* 27 (28):4656-63. doi: 10.1200/jco.2009.22.8510.

Rinke, A., M. Wittenberg, C. Schade-Brittinger, B. Aminossadati, E. Ronicke, T. M. Gress, H. H. Muller, and R. Arnold. 2017. "Placebo-Controlled, Double-Blind, Prospective, Randomized Study on the Effect of Octreotide LAR in the Control of Tumor Growth in Patients with Metastatic Neuroendocrine Midgut Tumors (PROMID): Results of Long-Term Survival." *Neuroendocrinology* 104 (1):26-32. doi: 10.1159/000443612.

Rubin, J., J. Ajani, W. Schirmer, A. P. Venook, R. Bukowski, R. Pommier, L. Saltz, P. Dandona, and L. Anthony. 1999. "Octreotide acetate long-acting formulation versus open-label subcutaneous octreotide acetate in malignant carcinoid syndrome." *J Clin Oncol* 17 (2):600-6. doi: 10.1200/jco.1999.17.2.600.

Schardt, C., M. B. Adams, T. Owens, S. Keitz, and P. Fontelo. 2007. "Utilization of the PICO framework to improve searching PubMed for clinical questions." *BMC Med Inform Decis Mak* 7:16. doi: 10.1186/1472-6947-7-16.

Sideris, L., P. Dube, and A. Rinke. 2012. "Antitumor effects of somatostatin analogs in neuroendocrine tumors." *Oncologist* 17 (6):747-55. doi: 10.1634/theoncologist.2011-0458.

Singh, S., D. Sivajohanathan, T. Asmis, C. Cho, N. Hammad, C. Law, R. Wong, and K. Zbuk. 2017. "Systemic therapy in incurable gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: a clinical practice guideline." *Current Oncology (Toronto, Ont.)* 24 (4):249-255. doi: 10.3747/co.24.3634.

Strosberg, Jonathan R. 2018. "Classification, epidemiology, clinical presentation, localization, and staging of pancreatic neuroendocrine neoplasms." *UpToDate*.

Sun, Jian. 2017. "Pancreatic neuroendocrine tumors." *Intractable & rare diseases research* 6 (1):21-28. doi: 10.5582/irdr.2017.01007.

## IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO

**Tabla 1.** Estrategia de búsqueda bibliográfica en PubMed

| Base de datos | PubMed ( <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed</a> )<br>Fecha de búsqueda: 15 de febrero de 2019 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Resultado |
|---------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| Estrategia    | #1                                                                                                                                           | Neuroendocrine Tumors[mesh] OR Neuroendocrine Tumor*[tiab] OR Adenoma*[tiab] OR Apudoma*[tiab] OR Carcinoid[tiab] OR Melanoma*[tiab] OR Vipoma*[tiab] OR Secreting Tumor*[tiab] OR Somatostatinoma*[tiab] OR Hutchinson*[tiab] OR Malignant Lentigo*[tiab] OR Neurilemmoma*[tiab] OR Schwannoma*[tiab] OR Neurinoma*[tiab] OR Neuroma*[tiab] OR Paraganglioma*[tiab] OR Pheochromocytoma*[tiab] | 297590    |
|               | #2                                                                                                                                           | Octreotide[Mesh] OR octreotide[tiab] OR octreotid*[tiab] OR sandostatin*[tiab] OR somatostatin*[tiab]                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 10121     |
|               | #3                                                                                                                                           | Controlled Clinical Trial[pt] OR Clinical Trial[pt] OR Randomized Controlled Trial[pt] OR Random*[ti] OR Controlled Trial*[tiab] OR Control Trial*[tiab]                                                                                                                                                                                                                                        | 988984    |
|               | #4                                                                                                                                           | Systematic[sb]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 124842    |
|               | #5                                                                                                                                           | "Practice Guidelines as Topic"[mesh] OR Guideline[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Guideline*[ti]                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 169414    |
|               | #6                                                                                                                                           | Technology Assessment, Biomedical[Mesh] OR Technology Assessment[tiab] OR Technology Appraisal[tiab] OR HTA[tiab]                                                                                                                                                                                                                                                                               | 15635     |
|               | #7                                                                                                                                           | #3 OR #4 OR #5 OR #6                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 1249097   |
|               | #8                                                                                                                                           | #1 AND #2 AND #7                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 520       |

**Tabla 2.** Estrategia de búsqueda bibliográfica en Cochrane Library

| Base de datos | Cochrane Library ( <a href="http://www.cochranelibrary.com/">http://www.cochranelibrary.com/</a> )<br>Fecha de búsqueda: 15 de febrero de 2019 |                                                            | Resultado |
|---------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|-----------|
| Estrategia    | #1                                                                                                                                             | MeSH descriptor: [Neuroendocrine Tumors] explode all trees | 1903      |
|               | #2                                                                                                                                             | Neuroendocrine Tumor*                                      | 831       |
|               | #3                                                                                                                                             | Octreotide OR sandostatin                                  | 1296      |
|               | #4                                                                                                                                             | #1 OR #2                                                   | 2583      |
|               | #5                                                                                                                                             | #4 AND #3                                                  | 174       |

**Tabla 3.** Estrategia de búsqueda bibliográfica en LILACS

| Base de datos | LILACS ( <a href="http://pesquisa.bvsalud.org/">http://pesquisa.bvsalud.org/</a> )<br>Fecha de búsqueda: 15 de febrero de 2019 |                                                    | Resultado |
|---------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|-----------|
| Estrategia    | #1                                                                                                                             | Octreotide OR octreótido OR octreotida             | 151       |
|               | #2                                                                                                                             | Neuroendocrine OR neuroendocrino OR neuroendócrino | 761       |
|               | #3                                                                                                                             | #1 AND #2                                          | 20        |

**Tabla 4.** Estrategia de Búsqueda Bibliográfica en BRISA

|                      |                                                                                                                                                                   |                                         |                  |
|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|------------------|
| <b>Base de datos</b> | <b>BRISA</b> ( <a href="http://sites.bvsalud.org/redetsa/brisa/">http://sites.bvsalud.org/redetsa/brisa/</a> )<br><b>Fecha de búsqueda:</b> 15 de febrero de 2019 |                                         | <b>Resultado</b> |
| <b>Estrategia</b>    | #1                                                                                                                                                                | Octreotide OR sandostatin OR Octreotida | 6                |

**Tabla 5.** Estrategia de búsqueda bibliográfica en Trip

|                      |                                                                                                                                              |                                                            |                  |
|----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|------------------|
| <b>Base de datos</b> | <b>Trip</b> ( <a href="https://www.tripdatabase.com/">https://www.tripdatabase.com/</a> )<br><b>Fecha de búsqueda:</b> 15 de febrero de 2019 |                                                            | <b>Resultado</b> |
| <b>Estrategia</b>    | #1                                                                                                                                           | MeSH descriptor: [Neuroendocrine Tumors] explode all trees | 1880             |
|                      | #2                                                                                                                                           | Neuroendocrine Tumor*                                      | 854              |
|                      | #3                                                                                                                                           | Octreotide OR sandostatin                                  | 249              |
|                      | #4                                                                                                                                           | #1 OR #2                                                   | 2586             |
|                      | #5                                                                                                                                           | #4 AND #3                                                  | 116              |