Ministerio de Salud

Gobierno de Chile

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

# INFORME DE EVALUACIÓN CIENTÍFICA BASADA EN LA EVIDENCIA DISPONIBLE

**Condición de Salud:** Tumores Neuroendocrinos

**Tecnología Sanitaria Evaluada**: Everolimus, Lanreotide, Octreotide.

Sistema de Protección Financiera para Diagnósticos y Tratamientos de Alto Costo. Ley Nº 20.850. "Ley Ricarte Soto".

Ministerio de Salud. Informe de Evaluación Científica Basada en la Evidencia Disponible. Tumores Neuroendocrinos. Santiago, MINSAL 2018.
Todos los derechos reservados. Este material puede ser reproducido total o parcialmente para fines de diseminación y capacitación. Prohibida su venta.
Fecha 1ª Edición: 2017
Fecha 2ª Edición: 2018

# ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN ..... 4
2. SOLICITUDES EN EVALUACIÓN ..... 5
3. CONDICIÓN DE SALUD ANALIZADA ..... 5
4. TECNOLOGÍAS SANITARIAS ANALIZADAS ..... 5
5. RESUMEN EJECUTIVO ..... 6
Eficacia de los tratamientos ..... 6
Análisis Económico ..... 7
Implementación y efectos en las redes asistenciales ..... 7
6. DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD ..... 9
Diagnóstico e identificación de subgrupos ..... 9
7. ALTERNATIVAS DISPONIBLES ..... 11
8. DESCRIPCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS ..... 12
Octreotide ..... 12
Lanreotide ..... 12
Everolimus ..... 13
9. ANÁLISIS CRITERIOS DE INGRESO ..... 14
10. EFICACIA Y SEGURIDAD DE LOS TRATAMIENTOS ..... 15
10.A. Eficacia de los tratamientos ..... 15
10.B. Seguridad de los Tratamientos ..... 24
11. ANÁLISIS ECONÓMICO ..... 29
Resultados y descripción de la evidencia encontrada ..... 29
Recomendaciones de otras agencias ..... 29
Acuerdos de riesgo compartido ..... 30
Precio máximo industrial ..... 30
Costo por paciente ..... 31
Impacto presupuestario ..... 32
12. IMPLEMENTACIÓN Y EFECTOS EN LAS REDES ASISTENCIALES ..... 34
13. REPERCUSIONES ÉTICAS, JURÍDICAS Y SOCIALES ..... 36
14. ALCANCE Y PLAZO DE LA EVALUACIÓN ..... 38
15. CONCLUSIÓN ..... 39
16. REFERENCIAS ..... 40

# TUMORES NEUROENDOCRINOS

## 1. INTRODUCCIÓN

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

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

## 2. SOLICITUDES EN EVALUACIÓN

Everolimus
Lanreotide
Octreotide

## 3. CONDICIÓN DE SALUD ANALIZADA

Tumores neuroendocrinos

## 4. TECNOLOGÍAS SANITARIAS ANALIZADAS

Everolimus para el tratamiento de tumores neuroendocrinos no resecables o metastásicos, no funcionales, bien diferenciados, en pacientes sintomáticos con tumores de origen gastrointestinal y pulmonar.

Lanreotide para el tratamiento de tumores neuroendocrinos no resecables o metastásicos, bien diferenciados, en pacientes no sintomáticos con tumores de origen gastrointestinal, pulmonar y pancreático.

Octreotide para el tratamiento de tumores neuroendocrinos funcionales de origen gastrointestinal, pulmonar y pancreático.

## 5. RESUMEN EJECUTIVO

Los Tumores Neuroendocrinos (TNE) son un grupo heterogéneo de neoplasias poco frecuentes provenientes del sistema neuroendocrino, las que se pueden presentar en una gran variedad de órganos[1]. Estos tumores representan el 0,49% de las neoplasias en general, y generalmente, se dividen en aquellos provenientes del tubo digestivo, torácicos o pulmonares, y de otras ubicaciones. La edad media de diagnóstico está en la quinta década de la vida y su pronóstico es, en general, mejor que el de otros cánceres, no obstante, esto dependerá del sitio de localización del tumor.

Generalmente, los TNE se relacionan a la presencia de otras neoplasias no neuroendocrinas, cursando una forma indolente al ser tumores poco sintomáticos, lo que demora en su diagnóstico. De esta forma, suelen diagnosticarse clínicamente por sus metástasis o manifestaciones clásicas, mientras que un menor grupo de pacientes se diagnostica de manera casual a modo de hallazgo clínico, al realizar una endoscopia o una cirugía.

Se estima que la incidencia anual de tumores neuroendocrinos es de aproximadamente 5 x 100.000 habitantes y de estos pacientes, la metástasis puede ocurrir entre el 50% a 80% de los pacientes.

**Eficacia de los tratamientos**

Octreotide

Se identificaron 4 revisiones sistemáticas que incluyeron 1 estudio primario en pacientes con TNE avanzados (inoperables o metastásicos), originados en intestino medio (excluyeron páncreas, tórax y otros orígenes), bien diferenciados. Octreotide disminuiría la proporción de pacientes que progresan sus tumores.

Lanreotide

Se encontraron 3 revisiones que incluyen 1 estudio primario en adultos con tumores neuroendocrinos irresecables o metastásicos, bien o moderadamente diferenciados no funcionantes. Lanreotide probablemente disminuye la proporción de pacientes que progresan en su enfermedad.

Everolimus

Se encontraron 3 revisiones sistemáticas que incluyen un estudio primario que incluyó adultos con tumores neuroendocrinos avanzados (irresecables o metastásicos), bien diferenciados (grado 1 ó 2 de la OMS), no funcionantes, confirmados patológicamente, pulmonares o digestivos, progresando radiológicamente durante los últimos 6 meses. Everolimus reduciría la proporción de pacientes que progresa en su enfermedad.

**Análisis Económico**

No se encontraron publicaciones de evaluaciones económicas. Las recomendaciones de las agencias sanitarias encontradas no son congruentes entre sí. En Inglaterra y Canadá recomiendan Everolimus y en Australia y Perú Everolimus y Lanreotide no son recomendados.

El impacto presupuestario de los tratamientos evaluados es el siguiente:

| | Año 1 | Año 2 | Año 3 | Año 4 | Año 5 |
|---|---|---|---|---|---|
| **Everolimus 10 mg** | $ 2.149 | $ 2.185 | $ 2.220 | $ 2.256 | $ 2.291 |
| **Octreotide 20 mg** | $ 263 | $ 686 | $ 693 | $ 701 | $ 708 |
| **Lanreotide 120 mg** | $ 1.835 | $ 6.680 | $ 11.491 | $ 16.395 | $ 21.294 |

El impacto presupuestario de los exámenes diagnósticos que podrían estar involucrados es el siguiente:

| Examen | Año 1 |
|---|---|
| **Diagnóstico cintigrama** | $ 159 |
| **Radiofármaco cintigrama** | $ 1.121 |
| **Diagnóstico PET/CT** | $ 526 |
| **Dosis DOTATOC PET/CT** | $ 1.287 |
| **Diagnóstico TAC** | $ 80 |

**Implementación y efectos en las redes asistenciales**

**Conclusión para el examen diagnóstico: Recomendación Alta con observación**, si bien la oferta es limitada, es requerimiento para cumplir en la etapa diagnóstica con el protocolo de Tumor Neuroendocrino incorporado en la ley 20.850 en 3° decreto.

**Conclusión para el tratamiento: Recomendación media Alta con observación** Se necesita de personal capacitado para la administración de Lanreotide y Octreotide. Puede verse afectado el proceso de abastecimiento en el caso de tratamiento intramuscular por la brecha de Refrigeradores disponibles para almacenamiento en farmacias de la Red.

**Cuadro resumen cumplimiento etapas de evaluación**

| Problema de Salud | Favorable/ No favorable | Etapa en que se excluye | Observaciones |
|---|---|---|---|
| Lanreotide | Favorable | No se excluye | |
| Octreotide | Favorable | No se excluye | |
| Everolimus | Favorable | No se excluye | |

## 6. DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD

Los Tumores Neuroendocrinos (TNE) son un grupo heterogéneo de neoplasias poco frecuentes provenientes del sistema neuroendocrino, las que se pueden presentar en una gran variedad de órganos [1]. Estos tumores representan el 0,49% de las neoplasias en general [2], y generalmente, se dividen en aquellos provenientes del tubo digestivo (GI-NET: gastrointestinal neuroendocrine tumors), pancreáticos (pNET: pancreatic neuroendocrine tumors), torácicos o pulmonares, y de otras ubicaciones [3].

La edad media de diagnóstico está en la quinta década de la vida [4], y su pronóstico es en general, mejor que el de otros cánceres. No obstante esto dependerá del sitio de localización del tumor (lesiones del apéndice tendrían un 99% de sobrevida a los 24 meses, mientras que en otros casos podría llegar a 46%) [5].

La presentación clínica de estos tumores va a depender del órgano que afectan, de si existe metástasis y de la capacidad de producir hormonas [5]. Generalmente, los TNE se relacionan a la presencia de otras neoplasias no neuroendocrinas, cursando una forma indolente al ser tumores poco sintomáticos, lo que demora en su diagnóstico. De esta forma, suelen diagnosticarse clínicamente por sus metástasis o manifestaciones clásicas, mientras que un menor grupo de pacientes se diagnostica de manera casual a modo de hallazgo clínico, al realizar una endoscopia o una cirugía [5].

Se estima que la incidencia anual de tumores neuroendocrinos es de aproximadamente 5 x 100.000 habitantes [6] y de estos pacientes, la metástasis puede ocurrir entre el 50% a 80% de los pacientes [7]. Actualmente bajo la Ley Ricarte soto, se encentran bajo tratamiento 7 pacientes diagnosticados con tumores neuroendocrinos de origen pancreático.

**Diagnóstico e identificación de subgrupos**

Los TNE se clasifican de acuerdo a su localización. Mientras el 85% de éstos se originan en el tracto gastrointestinal y pancreático, el 10% se ubica en pulmones, y el resto en otros sitios como laringe, timo, riñón, ovario, próstata y piel [5].

Por otro lado, los TNE pueden ser funcionales o no funcionales. Los funcionales presentan características clínicas y metabólicas únicas dependiendo del efecto de las células tumorales, por lo que la sospecha diagnóstica se basa generalmente en la identificación de estos síntomas. En cuanto a los tumores no funcionales, éstos se presentan en etapas clínicas posteriores y su cuadro clínico está asociado al efecto de masa tumoral o a las metástasis.

De manera adicional, los TNE se clasifican de acuerdo a su grado de diferenciación, en grados G1 y G2, que incluye a los tumores bien y moderadamente diferenciados, y G3 a los pobremente

diferenciados [3,8]. Mientras que los TNE G3 reciben generalmente quimioterapia para su enfermedad, los TNE G1 y G2 reciben otras líneas de tratamiento.

En primer lugar, frente al hallazgo de un tumor con sospecha de comportarse como un TNE, se debe realizar una biopsia para para confirmar su diagnóstico [8,9]. De manera adicional, aparte de encontrar anomalías en cuanto a niveles hormonales plasmáticos o en orina, se recomienda realizar inmunohistoquímica para detectar un panel mínimo de marcadores que confirmen la naturaleza del TNE y su funcionalidad (generalmente cromogranina A) [8,9]. Luego, para etapificar el TNE se recomienda realizar un estudio con imagen funcional, el cual puede ser un TAC o RMN para algunos casos [8,10], y un PET-CT con marcador de análogo de la somastatina (Ga DOTATATE), [8,9] o un cintigrama.

De esta forma, este informe evalúa los tratamientos para los siguientes pacientes:

- Octreotide LAR para TNE gastroenteropancreáticos metastásicos bien diferenciados y funcionales.
- Lanreotide para TNE metastásicos bien diferenciados y no funcionales
- Everolimus para TNE metastásicos no pancreáticos bien diferenciados y no funcionales

## 7. ALTERNATIVAS DISPONIBLES

La cirugía es la piedra angular en el manejo de los TNE. Se ha demostrado que la exploración quirúrgica temprana de los pacientes aumenta significativamente la supervivencia [8,9]. Para pacientes con enfermedad avanzada o irresecable, el manejo es interdisciplinario. Las terapias locales pueden ayudar en pacientes seleccionados (ej. para control de metástasis hepáticas), pero el tratamiento sistémico predomina; éste se elige principalmente según la presencia de síntomas producto de la hipersecreción hormonal (que se tratan con análogos de somatostatina), y el grado de diferenciación del tumor [9].

Del punto de vista de la terapia sistémica antineoplásica, los TNE bien y moderadamente diferenciados responden poco a quimioterapia citotóxica, pudiendo tratarse con análogos de somatostatina (octreotide y lanreotide), radiofármacos (lutecio 177), y otras terapias molecularmente dirigidas. En aquellos tumores poco diferenciados que poseen peor pronóstico, se requiere de quimioterapia [9]. Además, se han empezado a utilizar nuevos tratamientos como el sorafenib, Everolimus y los inhibidores mTOR (4).

Si bien la indicación específica de los tratamientos avala su uso en TNE metastásicos bien diferenciados, clínicamente la elección de los tratamientos se clasifica de acuerdo a la funcionalidad del tumor. En el caso de tumores funcionales, generalmente se prefiere el uso de Octreotide LAR, mientras que en tumores no funcionales se prefiere el uso de Lanreotide y Everolimus.

En el caso de TNE pancreáticos (independiente de su diferenciación y funcionalidad), las alternativas terapéuticas incluirían la quimioterapia, Everolimus, Lanreotide y Sunitinib.

Actualmente, existe cobertura de Sunitinib y Everolimus para pacientes con TNE pancreáticos irresecable/metastásico, bien diferenciados y con enfermedad progresiva por la Ley Ricarte Soto.

## 8. DESCRIPCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS

Octreotide y Lanreotide son antagonistas de la somatostatina (SA), los cuales son usados para reducir la producción excesiva de hormonas en presencia de un TNE.

Everolimus es un inhibidor de la proteína mTOR (mammalian Target of Rapamycin). Su efecto es anti angiogénico, ayudando a detener o hacer más lento el crecimiento del cáncer.

### Octreotide

**Registro e Indicación**

Octreotide LAR cuenta con registro en el ISP e indicación para la condición evaluada.

***Presentaciones***

| Registro | Nombre | Fecha Registro | Empresa |
|---|---|---|---|
| F-23797/18 | OCTRIN LAR MICROESFERAS PARA SUSPENSIÓN INYECTABLE 20 mg | 10-11-2011 | LIBRA CHILE S.A. |
| F-21610/14 | SANDOSTATIN LAR MICROESFERAS PARA SUSPENSIÓN INYECTABLE 20 mg | 08-06-1999 | NOVARTIS CHILE S.A. |
| F-21611/14 | SANDOSTATIN LAR MICROESFERAS PARA SUSPENSIÓN INYECTABLE 30 mg | 08-06-1999 | NOVARTIS CHILE S.A. |

**Laboratorios**

Octrin LAR® (Libra).
Sandostatin LAR® (Novartis)

**Posología**

La dosis recomendada por la EMA de Octreotide LAR para tumores gastroenteropancreáticos funcionales es 20 mg cada 4 semanas. A los 3 meses, se puede ajustar la dosis y bajarla a 10 mg cada 4 semanas, o subirla a 30 mg cada 4 semanas.

### Lanreotide

**Registro e Indicación**

Lanreotide cuenta con registro en el ISP e indicación para la condición evaluada.

**Presentaciones**

| Registro | Nombre | Fecha Registro | Empresa |
|---|---|---|---|
| F-17958/15 | SOMATULINE AUTOGEL SOLUCIÓN INYECTABLE DE LIBERACIÓN PROLONGADA 120 MG | 21-03-2010 | SANOFI-AVENTIS DE CHILE S.A. |
| F-17956/15 | SOMATULINE AUTOGEL SOLUCIÓN INYECTABLE DE LIBERACIÓN PROLONGADA 90 MG | 21-03-2010 | SANOFI-AVENTIS DE CHILE S.A. |

**Laboratorios**

Somatuline® (Sanofi-Aventis)

**Posología**

Para pacientes adultos con tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (TNEsGEP) de grado 1 y un subgrupo de grado 2 (índice Ki67 hasta 10%) de intestino medio, páncreas o de origen desconocido donde se han excluido los de origen de intestino posterior, y que presentan enfermedad localmente avanzada irresecable o metastásica:

- La dosis recomendada es de 120 mg administrada cada 28 días hasta que el control tumoral así lo requiera.

Tratamiento de los síntomas clínicos asociados a los tumores neuroendocrinos:

- La dosis inicial recomendada es de 60 a 120 mg administrados cada 28 días de acuerdo con la mejora observada.

**Everolimus**

**Registro e Indicación**

Everolimus cuenta con registro en el ISP e indicación para la condición evaluada.

**Presentaciones**

| Registro | Nombre | Fecha Registro | Empresa |
|---|---|---|---|
| F-17670/14 | AFINITOR COMPRIMIDOS 10 mg (EVEROLIMUS) | 2009-07-17 | NOVARTIS CHILE S.A. |
| F-18826/16 | AFINITOR COMPRIMIDOS 2,5 mg | 2011-08-12 | NOVARTIS CHILE S.A. |
| F-17669/14 | AFINITOR COMPRIMIDOS 5 mg (EVEROLIMUS) | 2009-07-17 | NOVARTIS CHILE S.A. |

**Laboratorio**

Novartis

**Posología**

La dosis recomendada por la EMA de everolimus es de 10 mg una vez por día hasta beneficio clínico o hasta que se presente una toxicidad inaceptable.

## 9. ANÁLISIS CRITERIOS DE INGRESO

Las tecnologías evaluadas en el presente informe cumplen los criterios establecidos en el artículo n.º 6 del Reglamento que establece el proceso destinado a determinar los diagnósticos y tratamientos de alto costo con sistema de protección financiera, según lo establecido en los artículos 7° y 8° de la Ley N° 20.850. Estos son:

1. Cobertura por la Ley 20.850: Las solicitudes de incorporación sólo pueden versar sobre diagnósticos o tratamientos basados ambos en exámenes diagnósticos y de seguimiento y, en el caso de tratamientos, además en medicamentos, elementos de uso médico o alimentos.

2. Pertinencia de la indicación: Los diagnósticos y tratamientos evaluados deberán, al momento de la solicitud, contar con registro o autorización con la indicación para la que ha sido propuesta la evaluación, en algún país que cuente con una autoridad regulatoria de alta vigilancia sanitaria (Instituto de Salud Pública, Agencia Europea de Medicamentos, FDA). Esta información fue extraída con fecha máxima el 29 de junio de 2018, del sitio electrónico del Instituto de Salud Pública.

3. Seguridad: Los diagnósticos y tratamientos evaluados no deberán tener reportes de reacciones adversas serias que hayan implicado una recomendación de restricción de uso en el grupo de pacientes a evaluar o hayan sido cancelados o suspendidos los permisos o registros por alguna autoridad regulatoria de referencia (Instituto de Salud Pública, Agencia Europea de Medicamentos, FDA). Esta información fue provista por el Instituto de Salud Pública mediante Ordinario N.º 591 del 05 de junio de 2018.

4. Umbral: Sólo podrán ser objeto de evaluación aquellos diagnósticos y tratamientos cuyo costo sea igual o superior al umbral nacional al que se refiere el artículo 6º de la ley y que se encuentra fijado, a la fecha de elaboración de este informe, en $2.418.399, según consta en el Decreto N.º 80 del 23 de octubre de 2015, de los Ministerios de Salud y Hacienda.

5. Disponibilidad del Fondo: Los presupuestos estimados de diagnósticos y tratamiento evaluados no deben superar el 110% del fondo disponible que fija el Ministerio de Hacienda, previo al proceso de solicitud de información a proveedores. Para efectos de la determinación del cumplimiento de este criterio, se utilizó la disponibilidad presupuestaria preliminar informada por el Ministerio de Hacienda a través del Ordinario N.º 659 del 24 de abril de 2018, fijándose un gasto máximo de $5.905 Millones de pesos (110% del fondo disponible) para el año 2019.

# 10. EFICACIA Y SEGURIDAD DE LOS TRATAMIENTOS

## 10.A. Eficacia de los tratamientos

En esta sección, se muestra la eficacia de los siguientes tratamientos:

- Octreotide en pacientes con TNE avanzados gastro-entero-pancreáticos, con síndrome carcinoide.
- Lanreotide en pacientes con TNE gastro-entero-pancreáticos avanzados, bien o moderadamente diferenciados.
- Everolimus en pacientes con TNE avanzados, bien o moderadamente diferenciados, de origen pulmonar o gastrointestinal, con enfermedad en progresión.

**Octreotide**

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

| | |
|---|---|
| Población | Pacientes con TNE no resecables o metastásicos funcionales, de origen gastro-entero-pancreático bien diferenciados. |
| Intervención | Octreotide LAR. |
| Comparación | Placebo. |
| Desenlaces (outcomes) | Sobrevida Global. Sobrevida Libre de Progresión. Eventos adversos grado 3 y 4. |

**Resultados de la búsqueda de evidencia**

Tabla 1. Características de la evidencia encontrada

| | |
|---|---|
| Cuál es la evidencia. (Véase matriz de evidencia en Epistemonikos, figura 1) | Encontramos cuatro revisiones sistemáticas [11],[12],[13],[14] que incluyen un estudio primario, el ensayo aleatorizado PROMID [15]. Se incluyó también un reporte posterior al identificado por las revisiones sistemáticas [16]. |
| Qué tipos de pacientes incluyeron los estudios | Incluyeron pacientes con TNE avanzados (inoperables o metastásicos), originados en intestino medio (excluyeron páncreas, tórax y otros orígenes), bien diferenciados, con enfermedad medible, Karnofsky 60% o más sin opción de tratamiento curativo. Consideraron como portadores de tumores "funcionantes" a pacientes con síntomas de síndrome carcinoide y excreción urinaria aumentada de ácido 5 hidroxi-indolacético (5-HHIA);<br><br>Excluyeron pacientes tratados previamente con análogos de somatostatina o interferón, quimioterapia o quimioembolización. |

| | |
|---|---|
| Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios | Intervención: Octreotide LAR (De liberación prolongada) 30 mg intramuscular cada 28 días.<br><br>Comparación: Placebo intramuscular cada 28 días.<br><br>Ambos tratamientos se mantuvieron hasta la progresión radiológica. No se permitían terapias antineoplásicas adicionales concomitantes |
| Qué tipo de desenlaces se midieron | Desenlace primario: Tiempo a la progresión tumoral.<br><br>Desenlace secundario: Sobrevida, calidad de vida, respuesta clínica (de síntomas producto del síndrome carcinoide) y respuesta bioquímica (normalización de marcadores tumorales, incluyendo cromogranina A además del ácido 5-HIIA. |
| Financiamiento de los estudios | Novartis |

**Resumen de resultados**

Tabla 2. Resumen de evidencia para octreotide para tumores neuroendocrinos avanzados, bien diferenciados, de intestino medio, sin tratamiento previo.

| **Octreotide para tumores neuroendocrinos avanzados** | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Pacientes** | Tumores neuroendocrinos avanzados, bien diferenciados, de intestino medio, sin tratamiento previo | | | | | |
| **Intervención** | Octreotide | | | | | |
| **Comparación** | Placebo | | | | | |
| Desenlaces | Efecto relativo (IC 95%) | Efecto absoluto estimado* | | | Certeza de la evidencia (GRADE) | Mensajes clave en términos sencillos |
| | | **SIN Octreotide** | **CON Octreotide** | Diferencia (IC 95%) | | |
| **Mortalidad**<br>Mediana seguimiento 96 meses | RR 1,07 (0,7 a 1,63) (1 ensayo / 85 pacientes) | 488 por 1000 | 523 por 1000 | 35 más (147 menos a 308 más) | ⊕⊕⊕⊕ Alta | Octreotide no disminuye la mortalidad. |
| **Progresión o muerte por tumor**<br>12 meses | RR 0,69 (0.51 a 0.95) (1 ensayo / 85 pacientes) | 791 por 1000 | 548 por 1000 | 245 menos (387 menos a 4 menos) | ⊕⊕◯◯[1,2] Baja | Octreotide disminuiría la proporción de pacientes que progresan sus tumores. |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Eventos adversos** (Grado 3 y 4) | RR 1,13 (0,54 a 2,37) (1 ensayo / 85 pacientes) | 233 por 1000 | 263 por 1000 | 30 más (114 menos a 256 más) | ⊕⊕⊕◯[1] Moderada | Octreotide probablemente se asocia a un mínimo o nulo aumento de los efectos adversos. |

*IC = Intervalo de confianza del 95%.*
*RR = Riesgo relativo.*
*GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group.*

**Los riesgos **SIN octreotide** están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo **CON octreotide** (y su margen de error) está calculado a partir del efecto relativo (y su margen de error).*

*[1] Se disminuyó la certeza de la evidencia en por imprecisión, ya que el intervalo de confianza es muy amplio, y sobrepasa la línea de no efecto.*
*[2] Se disminuyó la certeza de la evidencia por outcome subrogado, considerando que la sobrevida global es el desenlace prioritario para los pacientes.*

## Consideraciones adicionales

| **A quién se aplica y a quién no se aplica esta evidencia** |
|---|
| Estos resultados se aplican a pacientes con tumores neuroendocrinos avanzados, de origen no pancreático, bien diferenciados, con y sin síndrome carcinoide, sin tratamiento antineoplásico previo. Dentro de la población que incluyeron alrededor de 40% tenía síndrome carcinoide. No se aplica a pacientes con tumores neuroendocrinos mal diferenciados, ni de otros orígenes. Tampoco a pacientes con tumores tratables con intención curativa (ej. como tratamiento adyuvante después de resección oncológica). Es destacable que el estar progresando al momento de iniciar el tratamiento no fue un criterio de inclusión, y que la mayor parte de los pacientes tenía una baja carga de metástasis hepáticas (<10% del volumen total según la definición de los autores). |
| **Sobre los desenlaces incluidos en este resumen** |
| Los desenlaces incluidos fueron los considerados como críticos para la toma de decisiones por parte de los autores de este resumen. Octreotide no tuvo efecto en mortalidad, en este grupo de pacientes de pronóstico particularmente bueno (portadores de una enfermedad avanzada, pero con bajo riesgo de mortalidad a corto plazo); esto podría explicarse en parte por las numerosas terapias disponibles post progresión, o por el crossover tras el estudio, pero de cualquier forma el estudio no demostró efecto en mortalidad. Por otro lado, la intervención probablemente no se asocia a un aumento de los efectos adversos, lo cual es esperable ya que octreotide es útil y tradicionalmente utilizado para el control de síntomas de carcinoide, siendo una droga bien tolerada. Por otro lado, no hubo diferencia en calidad de vida, según reportaron los mismos autores del estudio PROMID en su publicación [15]. |

## Lanreotide

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

| | |
|---|---|
| Población | Pacientes con TNE gastro-entero-pancreáticos avanzados, bien o moderadamente diferenciados. |
| Intervención | Lanreotide. |
| Comparación | Placebo. |
| Desenlaces (outcomes) | Sobrevida Global. Sobrevida Libre de Progresión. Eventos adversos grado 3 y 4. |

### Resultados de la búsqueda de evidencia

Tabla 3. Características de la evidencia encontrada de lanreotide.

| | |
|---|---|
| Cuál es la evidencia. (Véase matriz de evidencia en Epistemonikos, figura 1) | Encontramos 3 revisiones sistemáticas [17],[12],[14], las cuales incluyen 1 estudio primario, el ensayo aleatorizado CLARINET [18] |
| Qué tipos de pacientes incluyeron los estudios | Adultos con tumores neuroendocrinos irresecables o metastásicos esporádicos, bien o moderadamente diferenciados (con Ki 67 de <10%, o ≤2 mitosis por 10 campos de aumento mayor), no funcionantes (se permitían gastrinomas con síntomas controlados usando inhibidores de bomba de protones), con lesiones medibles por RECIST. Los tumores debían estar originados en páncreas, intestino medio o posterior, o bien ser de origen desconocido. También se exigía captación grado 2 ó más de las lesiones en una cintigrafía para receptores de somatostatina tomada en los últimos 6 meses antes del estudio, y un estado funcional de la ECOG de 0-2. Para la inclusión en el estudio no se requería enfermedad en progresión.<br>Excluyeron pacientes tratados con interferón, quimioembolización o quimioterapia los 6 meses antes de la entrada al estudio; asimismo los tratados con radiofármacos o con análogos de somatostatina en cualquier momento, y los con cirugía mayor en relación al TNE en los tres meses antes de entrar al estudio. |
| Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios | Intervención: Lanreotide autogel (una formulación de liberación prolongada), 120 mg subcutáneo cada 28 días hasta un máximo de 24 inyecciones.<br>Comparación: Placebo, subcutáneo, mismo esquema. |
| Qué tipo de desenlaces se midieron | Desenlace primario: Sobrevida libre de progresión (radiológica).<br>Desenlaces secundarios: Proporción de pacientes vivos y libres de progresión a 48 y 96 semanas, tiempo a la progresión tumoral, sobrevida global, calidad de vida, nivel de cromogranina A, datos farmacocinéticos, y seguridad. |
| Financiamiento de los estudios | Ipsen |

## Resumen de resultados

Tabla 4. Resumen de evidencia para Lanreotide para tumores neuroendocrinos enteropancreáticos avanzados, bien o moderadamente diferenciados

| **Lanreotide para tumores neuroendocrinos enteropancreáticos avanzados, bien o moderadamente diferenciados** | |
|---|---|
| **Pacientes** | Tumores neuroendocrinos avanzados, enteropancreáticos, bien o moderadamente diferenciados, no funcionantes |
| **Intervención** | Lanreotide |
| **Comparación** | Placebo |

| Desenlaces | Efecto relativo (IC 95%) | Efecto absoluto estimado* | | | Certeza de la evidencia (GRADE) | Mensajes clave en términos sencillos |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | **SIN Lanreotide** | **CON Lanreotide** | Diferencia (IC 95%) | | |
| **Mortalidad** | RR 1,14 (0,63 a 2,06) (1 ensayo/ 204 pacientes) | 165 por 1000 | 188 por 1000 | 23 más (61 menos a 175 más) | ⊕⊕⊕◯[1] Moderada | Lanreotide probablemente no disminuye la mortalidad |
| **Progresión de la enfermedad o muerte** | RR 0.54 (0.39 a 0.76) (1 ensayo/ 204 pacientes) | 583 por 1000 | 315 por 1000 | 268 menos (355 menos a 140 menos) | ⊕⊕⊕◯[2] Moderada | Lanreotide probablemente disminuye la proporción de pacientes que progresan en su enfermedad |
| **Eventos adversos serios** | RR 0,80 (0,51 a 1,24) (1 ensayo/ 204 pacientes) | 311 por 1000 | 249 por 1000 | 62 menos (152 menos a 75 más) | ⊕⊕⊕◯[1] Moderada | Lanreotide probablemente no se asocia a efectos adversos severos. |

*IC = Intervalo de confianza del 95%.*
*RR = Riesgo relativo.*
*GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group.*

**Los riesgos **SIN lanreotide** están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo **CON lanreotide** (y su margen de error) está calculado a partir del efecto relativo (y su margen de error).*

*[1] Se disminuyó la certeza de la evidencia por imprecisión, ya que el intervalo de confianza es muy amplio, y sobrepasa la línea de no efecto.*
*[2] Se disminuyó la certeza en la evidencia por ser un outcome que no es relevante para los pacientes.*

| **A quién se aplica y a quién no se aplica esta evidencia** |
| --- |
| Estos resultados se aplican a pacientes con tumores neuroendocrinos bien o moderadamente diferenciados, no funcionantes, de origen digestivo (pancreáticos o intestinales), no necesariamente en progresión de enfermedad (de hecho sólo 5% de los pacientes estaba progresando al entrar en este estudio), en buen estado funcional, y con lesiones captantes en cintigrafía para receptores de somatostatina. No se aplican a pacientes con TNE dentro de síndromes genéticos de predisposición a tumores, ni a pacientes ya tratados con análogos de somatostatina o radiofármacos. Tampoco a tumores neuroendocrinos mal diferenciados (ej. carcinoma neuroendocrino), ni a otros escenarios de tratamiento de estos tumores (ej. adyuvancia después de TNE resecado). |
| **Sobre los desenlaces incluidos en este resumen** |
| Los desenlaces incluidos fueron los considerados como críticos para la toma de decisiones por parte de los autores de este resumen. Lanreotide no tuvo efecto en mortalidad, lo cual podría entre otras razones explicarse por la larga historia natural de estos tumores, sobretodo en la población reclutada en el estudio CLARINET, que en su mayoría no estaba progresando al comenzar el tratamiento. Por otro lado, probablemente no aumenta los efectos adversos, siendo un tratamiento en general bien tolerado, en comparación con otros tratamientos disponibles para tumores neuroendocrinos bien diferenciados (Ej. everolimus, radiofármacos, etc). |

## Everolimus

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

| | |
|---|---|
| Población | Pacientes con TNE avanzados y bien diferenciados, de origen gastrointestinal o pulmonar |
| Intervención | Everolimus |
| Comparación | Placebo |
| Desenlaces (outcomes) | Sobrevida Global. Sobrevida libre de progresión. Efectos adversos 3 y 4. |

### Resultados de la búsqueda de evidencia

Tabla 1. Características de la evidencia encontrada

| | |
|---|---|
| Cuál es la evidencia. (Véase matriz de evidencia en Epistemonikos, figura 1) | Encontramos tres revisiones sistemáticas [19],[12],[20] que incluyen un estudio primario, el ensayo aleatorizado RADIANT-4 [21]. |
| Qué tipos de pacientes incluyeron los estudios | Adultos con tumores neuroendocrinos avanzados (irresecables o metastásicos), bien diferenciados (grado 1 ó 2 de la OMS), no funcionantes, confirmados patológicamente, pulmonares o digestivos, progresando radiológicamente durante los últimos 6 meses. Debían tener lesiones medibles por RECIST, ECOG 0-1, función adecuada de órganos. Podían haber recibido tratamiento previo con análogos de somatostatina, interferón, una línea de quimioterapia, radiofármacos, o una combinación de tratamientos, pero debían haber suspendido dicha terapia por al menos 4 semanas (ó 6 meses para pacientes tratados con radiofármacos).<br>Excluyeron aquellos que se presentaron con síndrome carcinoide, tumores mal diferenciados o de origen pancreático, tratamiento con otros inhibidores de mTOR (ej. temsirolimus) o inmunosupresión con corticoides; asimismo excluyeron aquellos tratados con embolización intraarterial hepática en los últimos 6 meses, y crioablación o radiofrecuencia de metástasis hepáticas en los últimos 2 meses. |
| Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios | Intervención: Everolimus 10 mg al día vía oral.<br>Comparación: Placebo 1 al día vía oral.<br>Ambas ramas recibieron los mejores cuidados de soporte.<br>El tratamiento continuaba hasta la progresión, desarrollo de efectos adversos inaceptables, o retiro de consentimiento.<br>Tras la progresión se permitía crossover a everolimus. |
| Qué tipo de desenlaces se midieron | Desenlace primario: Sobrevida libre de progresión radiológica, medida en forma centralizada.<br>Desenlaces secundarios: Sobrevida global, respuesta objetiva, calidad de vida, estado funcional, seguridad, y otros (ej. farmacocinética, niveles de marcadores tumorales). |
| Financiamiento de los estudios | Novartis Pharmaceuticals Corporation |

## Resumen de resultados

Tabla 5. Resumen de evidencia para tumores neuroendocrinos avanzados, de origen digestivo (no pancreático) o pulmonar

| **Everolimus para tumores neuroendocrinos avanzados, de origen digestivo (no pancreático) o pulmonar** | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Pacientes** | TNE bien diferenciados, avanzados, digestivos o pulmonares. | | | | | |
| **Intervención** | Everolimus | | | | | |
| **Comparación** | Placebo | | | | | |
| Desenlaces | Efecto relativo (IC 95%) | Efecto absoluto estimado* | | | Certeza de la evidencia (GRADE) | Mensajes clave en términos sencillos |
| | | **SIN Everolimus** | **CON Everolimus** | Diferencia (IC 95%) | | |
| **Mortalidad** Mediana seguimiento 33 meses | RR 0,89 (0,64 a 1,24) (1 ensayo/ 302 pacientes) | 361 por 1000 | 321 por 1000 | 40 menos (130 menos a 87 más) | ⊕⊕⊕◯[1] Moderada | Everolimus probablemente tiene poco o nulo efecto sobre la mortalidad. |
| **Progresión de la enfermedad o muerte** 12 meses | RR 0.86 (0.76 a 0.97) (1 ensayo/ 302 pacientes) | 825 por 1000 | 709 por 1000 | 115 menos (198 menos a 25 menos) | ⊕⊕◯◯[1,2] Baja | Everolimus reduciría la proporción de pacientes que progresa en su enfermedad. |
| **Eventos adversos** (Grado 3 y 4) | No reportaron eventos adversos totales. Los más comunes grado 3 y 4 atribuibles a everolimus (vs placebo) fueron estomatitis (9% vs 0%), diarrea (7% vs 2%), infecciones (7% vs 0%), anemia (8% vs 1%), fatiga (7% vs 1%) e hiperglicemia (7% vs 0%). | | | | | |

*IC = Intervalo de confianza del 95%.*
*RR = Riesgo relativo.*
*GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group.*

**Los riesgos **SIN everolimus** están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo **CON everolimus** (y su margen de error) está calculado a partir del efecto relativo (y su margen de error).*

*[1] Se disminuyó la certeza de la evidencia en un nivel por imprecisión, ya que el intervalo de confianza es amplio, y sobrepasa la línea de no efecto.*
*[2] Se disminuyó la certeza de la evidencia en un nivel porque el outcome priorizado no es el prioritario para los pacientes.*

## Consideraciones adicionales

| **A quién se aplica y a quién no se aplica esta evidencia** |
| --- |
| Estos resultados se aplican a pacientes con tumores neuroendocrinos bien y moderadamente diferenciados, avanzados (irresecables o metastásicos) en buen estado funcional, de origen no pancreático, progresando radiológicamente durante los últimos 6 meses.<br>No se aplican a pacientes metastásicos operados sin lesiones residuales (como tratamiento adyuvante) ni para pacientes considerados como inicialmente irresecables buscando conversión (neoadyuvancia). Tampoco se aplican a pacientes con TNE mal diferenciados, ni a otros tumores digestivos no neuroendocrinos. |
| **Sobre los desenlaces incluidos en este resumen** |
| Los desenlaces incluidos fueron los considerados como críticos para la toma de decisiones por los autores de este resumen. Everolimus no tuvo efecto en mortalidad, a pesar de mejorar la sobrevida libre de progresión radiológica (desenlace primario del estudio) y de no haberse permitido el crossover. Se especula que en enfermedades como ésta el efecto de los tratamientos en sobrevida se ve atenuado por los tratamientos post progresión y la historia natural inherentemente indolente de estos tumores, con sobrevida larga post progresión. Everolimus se asocia a algunos efectos adversos grado 3 y 4 que repercuten sintomáticamente en los pacientes (ej. estomatitis), pero, según se reportó en una comunicación posterior, no hubo un detrimento en la calidad de vida de los pacientes que lo recibieron en el RADIANT 4 [22]. |

## 10.B. Seguridad de los Tratamientos

### Octreotide

### Tabla de reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos en la EMA

| | |
|---|---|
| **Trastornos gastrointestinales** | |
| Muy frecuentes | Diarrea, dolor abdominal, náuseas, estreñimiento, flatulencia. |
| Frecuentes | Dispepsia, vómitos, hinchazón abdominal, esteatorrea, deposiciones líquidas, coloración de las heces. |
| **Trastornos del sistema nervioso** | |
| Muy frecuentes | Cefalea. |
| Frecuentes | Mareo. |
| **Trastornos endocrinos** | |
| Frecuentes | Hipotiroidismo, disfunción tiroidea (p.ej. disminución de TSH, disminución de T4 total, y disminución de T4 libre). |
| **Trastornos hepatobiliares** | |
| Muy frecuentes | Colelitiasis. |
| Frecuentes | Colecistitis, depósitos biliares, hiperbilirubinemia. |
| **Trastornos del metabolismo y de la nutrición** | |
| Muy frecuentes: | Hiperglucemia. |
| Frecuentes: | Hipoglucemia, tolerancia alterada a la glucosa, anorexia. |
| Poco frecuentes: | Deshidratación. |
| **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración** | |
| Muy frecuentes | Reacciones en el lugar de inyección. |
| Frecuentes | Astenia. |
| **Exploraciones complementarias** | |
| Frecuentes | Niveles elevados de transaminasas. |
| **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo** | |
| Frecuentes | Prurito, exantema, alopecia. |
| **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos** | |
| Frecuentes | Disnea. |
| **Trastornos cardíacos** | |
| Frecuentes | Bradicardia. |
| Poco frecuentes | Taquicardia. |

### Tabla de reacciones adversas derivadas de notificaciones espontáneas en la EMA

| |
|---|
| **Trastornos del sistema inmunológico** |
| Anafilaxis, alergia/reacciones de hipersensibilidad. |
| **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo** |
| Urticaria |
| **Trastornos hepatobiliares** |

| |
|---|
| Pancreatitis aguda, hepatitis aguda sin colestasis, hepatitis colestásica, colestasis, ictericia, ictericia colestásica. |
| **Trastornos cardíacos** |
| Arritmias. |
| **Exploraciones complementarias** |
| Aumento del nivel de fosfatasa alcalina, aumento del nivel de gama glutamil transferasa. |

## Lanreotide

### Tabla de reacciones adversas reportada por la EMA

| Clasificación por órganos y sistemas | Muy frecuentes (≥1/10) | frecuentes (≥1/100 a <1/10) | poco frecuentes (≥1/1000 a <1/100) | Experiencia sobre seguridad post-comercialización (frecuencia no conocida) |
|---|---|---|---|---|
| Exploraciones complementarias | | Aumento de la ALAT*, ASAT anormal*, ALAT anormal*, aumento de bilirrubina en sangre*, aumento de glucosa en sangre*, aumento de hemoglobina glicosilada*, pérdida de peso, disminución de las enzimas pancreáticos** | Aumento de la ASAT*, aumento de la fosfatasa alcalina en sangre*, bilirrubina en sangre anormal*, disminución del sodio en sangre* | |
| Trastornos cardíacos | | Bradicardia sinusal* | | |
| Trastornos del sistema nervioso | | Mareo, cefalea, somnolencia** | | |
| Trastornos gastrointestinales | Diarrea, heces blandas*, dolor abdominal | Nauseas, vómitos, estreñimiento, flatulencias, distensión abdominal, molestias abdominales, dispepsia, esteatorrea** | Heces descoloridas* | Pancreatitis |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | | Alopecia, hipotricosis* | | |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | | Hipoglucemia, disminución del apetito**, hiperglucemia, diabetes mellius | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Trastornos vasculares | | | Sofocos* | |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | | Astenia, fatiga, reacciones en el lugar de inyección (dolor, masas, induraciones, nódulos, prurito) | | |
| Trastornos hepatobiliares | Colelitiasis | Dilatación biliar* | | |
| Trastornos psiquiátricos | | | Insomnio* | |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | | Dolor músculoesquelético** Mialgia** | | |
| Trastornos del sistema | | | | Reacciones alérgicas |

* Sobre la base de un grupo de estudios realizados en pacientes acromegálicos

** Sobre la base de un grupo de estudios realizados en pacientes con TNEs-GEP

El ISP no notifica reacciones adversas a con lanreotide en el período 2015 a junio de 2017.

**<u>Everolimus</u>**

**Tabla de reacciones adversas reportada por la EMA en ensayos clínicos**

| **Infecciones e infestaciones** | |
|---|---|
| Muy frecuentes | Infecciones [a,] * |
| **Trastornos de la sangre y del sistema linfático** | |
| Muy frecuentes | Anemia |
| Frecuentes | Trombocitopenia, neutropenia, leucopenia, linfopenia |
| Poco frecuentes | Pancitopenia |
| Raras | Aplasia pura de glóbulos rojos |
| **Trastornos del sistema inmunológico** | |
| Poco frecuentes | Hipersensibilidad |
| **Trastornos del metabolismo y de la nutrición** | |
| Muy frecuentes | Disminución del apetito, hiperglucemia, hipercolesterolemia |
| Frecuentes | Hipertrigliceridemia, hipofosfatemia, diabetes mellitus, hiperlipemia, hipopotasemia, deshidratación, hipocalcemia |

| | |
|---|---|
| **Trastornos psiquiátricos** | |
| Frecuentes | Insomnio |
| **Trastornos del sistema nervioso** | |
| Muy frecuentes | Disgeusia, cefalea |
| Poco frecuentes | Ageusia |
| **Trastornos oculares** | |
| Frecuentes | Edema palpebral |
| Poco frecuentes | Conjuntivitis |
| **Trastornos cardiacos** | |
| Poco frecuentes | Insuficiencia cardiaca congestiva |
| **Trastornos vasculares** | |
| Frecuentes | Hemorragia[b], hipertensión |
| Poco frecuentes | Sofocos, trombosis venosa profunda |
| **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos** | |
| Muy frecuentes | Neumonitis [c], epistaxis, tos |
| Frecuentes | Disnea |
| Poco frecuentes | Hemoptisis, embolismo pulmonar |
| Raras | Síndrome de distress respiratorio agudo |
| **Trastornos gastrointestinales** | |
| Muy frecuentes | Estomatitis [d], diarrea, náusea |
| Frecuentes | Vómitos, sequedad en la boca, dolor abdominal, inflamación de las mucosas, dolor bucal, dispepsia, disfagia |
| **Trastornos hepatobiliares** | |
| Frecuentes | Aumento de aspartato aminotransferasa, aumento de alanina aminotransferasa |
| **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo** | |
| Muy frecuentes | Erupción, prurito |
| Frecuentes | Sequedad de la piel, alteración de las uñas, alopecia leve, acné, eritema, onicoclasis,<br>síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, exfoliación de la piel, lesión cutánea |

| | |
|---|---|
| Raras | Angioedema |
| **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo** | |
| Frecuentes | Artralgia |
| **Trastornos renales y urinarios** | |
| Frecuentes | Proteinuria*, aumento de creatinina en sangre, insuficiencia renal* |
| Poco frecuentes | Aumento de la orina durante el día, insuficiencia renal aguda* |
| **Trastornos del aparato reproductor y de la mama** | |
| Frecuentes | Menstruación irregular [e] |
| Poco frecuentes | Amenorrea [e] |
| **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración** | |
| Muy frecuentes | Fatiga, astenia, edema periférico |
| Frecuentes | Pirexia |
| Poco frecuentes | Dolor en el pecho no cardíaco, alteración en la cicatrización de heridas |
| **Exploraciones complementarias** | |
| Muy frecuentes | Disminución del peso |

|* Ver también subsección "Descripción de reacciones adversas seleccionadas"

[a] Incluye todas las reacciones dentro de la clasificación de sistemas órganos «infecciones e infestaciones» incluyendo (frecuentes) neumonía, infección del tracto urinario; (poco frecuentes) bronquitis, herpes zóster, sepsis, abscesos, y casos aislados de infecciones oportunistas [p.ej. aspergilosis, candidiasis, neumonía por pneumocystis jirovecii (carinii) (NPJ, NPC) y hepatitis B (ver también sección 4.4)] y (raras) miocarditis vírica

[b] Incluye diferentes acontecimientos de sangrado de diversas localizaciones no enumerados individualmente

[c] Incluye (frecuentes) neumonitis, enfermedad pulmonar intersticial, infiltración pulmonar y (raras) hemorragia alveolar pulmonar, toxicidad pulmonar y alveolitis

[d] Incluye (muy frecuentes) estomatitis (frecuentes) estomatitis aftosa, úlceras en la boca y en la lengua y (poco frecuentes) glosodinia, glositis

[e] Frecuencia basada en el número de mujeres de 10 a 55 años de edad en los datos agrupados

El ISP reporta 30 reacciones adversas a everolimus entre 2015 y 2017, de las cuales 6 fueron evaluadas de alta gravedad (3 muertes, colelitiasis, cáncer vaginal, hemorragia pulmonar).

## 11. ANÁLISIS ECONÓMICO

En esta etapa se evaluaron económicamente los tratamientos octerotide, lanreotide y everolimus.

**Resultados y descripción de la evidencia encontrada**

Para everolimus, se realizó una búsqueda de estudios de costo efectividad o costo beneficio utilizando el término Mesh en pubmed “Neuroendocrine Tumors" y “Cost-benefit analysis”. Se encontraron 2 publicaciones que enfocaban su evaluación en pacientes con tumores neuroendocrinos pancreáticos. No se presentan sus resultados debido a que esta población ya se encuentra cubierta por la Ley Ricarte Soto. Se repitió la misma estrategia de búsqueda para octreotide y lanreotide pero no fue posible encontrar ningún estudio que comparara las alternativas analizadas en la población requerida.

**Recomendaciones de otras agencias**

Las recomendaciones encontradas en otras agencias de evaluación de tecnologías sanitaras son:

Inglaterra, NICE: Se recomienda cubrir everolimus para pacientes con tumores neuroendocrinos de origen gástrico o pulmonar en progresión y tumores no resecables, localmente avanzados o metastásicos, bien diferenciados y no funcionales. Para TNE gastrointestinales, everolimus, no cumplió con los criterios del final de la vida, pero se recomendaron en base a su relación de costo-efectividad (por debajo de £ 20,000 por QALY ganado).

Para tratar los TNE de pulmón, everolimus no cumple con los criterios de final de vida. Las estimaciones de costo-efectividad para everolimus variaron, desde menos de £ 20,000 hasta £ 30,000 por QALY ganado. Sin embargo, fue recomendado debido a las estimaciones de costo-efectividad y las opciones limitadas de tratamiento disponibles para las personas con TNE pulmonar.

Canadá, CADTH: Se recomienda cubrir everolimus siempre y cuando mejore la relación costo-efectividad hasta niveles aceptables para pacientes con tumores neuroendocrinos de origen gástrico o pulmonar en adultos con buen estado físico, con progresión radiológica y tumores no resecables, localmente avanzados o metastásicos, bien diferenciados y no funcionales.

Australia, PBAC: Lanreotide fue revisado por el comité en 2015, 2016 y 2017 para el tratamiento de TNE no funcional gastro-enteropancreáticos en adultos con tumores localmente avanzados no resecables o metastásicos, siendo rechazado en todas las oportunidades y, por último, se pospuso la decisión sobre la base que:

- Existe gran incertidumbre alrededor de su relación costo-efectividad y se sugiere una negociación con el proveedor para establecer un precio y un acuerdo de riesgo compartido con tope a pagar con el fin de disminuir esta incertidumbre. Se ofreció un 15% de descuento, pero no fue considerado suficiente.

- El estudio CLARINET no encontró diferencias en términos de sobrevida con la intervención. Sin embargo, se observó un aumento de la sobrevida libre de progresión comparado con placebo. Sin embargo, esta progresión radiológica evaluada en el estudio no necesariamente está directamente relacionada con cambios en síntomas clínicos.
- Los beneficios del tratamiento con lanreotide, podría superar los riesgos asociados a su uso para un pequeño grupo de pacientes bien seleccionados. Sin embargo, dada la naturaleza variable y, a veces, indolente de la enfermedad, no todos los pacientes dentro de la amplia población de pacientes con TNE gastroenteropancreáticos no funcional se beneficiarían del tratamiento.

Perú, IETSI: El Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) no aprueba el uso de everolimus en el tratamiento de pacientes con tumor neuroendocrino gastrointestinal, pulmonar y de páncreas, de grado bajo o intermedio, metastásico con progresión a octreótide. La evaluación concluye que el uso de everolimus para TNE solo ha demostrado tener un efecto en desenlaces clínicos intermedios subrogados como la SLP y la respuesta objetiva. Este efecto, sin embargo, no se ha visto traducido, al menos en base a la evidencia disponible al momento, en un efecto en desenlaces clínicos finales, de alta relevancia clínica desde la perspectiva del paciente, como es la sobrevida global y la calidad de vida, para los cuales no se ha encontrado diferencia entre el efecto producido por everolimus y el producido por el placebo. Por lo tanto, no se tienen argumentos técnicos suficientes para sustentar una recomendación favorable de uso del everolimus como tratamiento en este tipo de pacientes

**Acuerdos de riesgo compartido**

Se buscaron acuerdos de riesgo compartido en los países que se referencian en la sección de recomendaciones de agencias internacionales, pero no se encontraron. Se cuenta con un acuerdo presentado para el medicamento everólimus presentada por Novartis.

**Precio máximo industrial**

Para calcular el precio de compras públicas, se presenta el costo mínimo de adjudicación en 2017 para Lanreotide 90 mg y 120 mg y para octreotide 20 mg y 30 mg. En el caso de octrotide 20 mg se encontraron licitaciones de 2 proveedores distintos (Libra y Novartis), eligiendo el precio mínimo encontrado. Estos precios fueron reajustados por IPC cuando fue necesario.

En el caso del precio de referencia internacional, se utilizó el promedio de los 3 menores precios obtenidos de Argentina, Brasil, Colombia, México y Perú que fueron convertidos a USD. En el caso de lanreotide y octreotide, se encontró el precio de venta pública solo en Brasil. Se utilizó el tipo de cambio promedio de 2017 (649.9 $/dólar).

Por último, para el precio de las ofertas entregadas por proveedores, se utilizaron las cotizaciones recibidas a través del proceso de solicitud de información a proveedores.

| Tratamiento | Compras públicas | PRI | Cotización | PMI |
|---|---|---|---|---|
| Octreotide 20 mg | $ 420.000 | $ 669.702 | $ 420.000 | $ 420.000 |
| Octreotide 30 mg | $ 761.600 | $ 904.091 | $ 761.000 | $ 761.000 |
| Lanreotide 120 mg | $ 755.420 | $ 344.537 | $ 732.100 | $ 344.537 |
| Lanreotide 90 mg | $ 521.012 | $ 344.537 | NA | $ 344.537 |

**Costo por paciente**

Everolimus

Se considera la posología recomendada por la EMA (10mg al día) y que el tratamiento se entregará hasta la progresión de la enfermedad (se estima que la duración del tratamiento en pacientes no sintomáticos con TNE no pancreáticos fue de 40,7 semanas de acuerdo a lo explicitado en el folleto de la EMA). El precio promedio de venta en IMS entre Julio y Diciembre de 2017 es de $130.465 (IVA incluido) por comprimido de 10 mg. De esta forma, el costo anual es de $36.895.444 por paciente.

Lanreotide

Se considera la posología recomendada por la EMA (60 a 120 mg administrados cada 28 días, 120mg/28 días fue elegida), y que el tratamiento se entregará hasta la progresión de la enfermedad. Para el cálculo de la duración de tratamiento se utilizó la evidencia publicada en el folleto de la Agencia Española del Medicamento sobre el análisis de la sobrevida libre de progresión en pacientes no sintomáticos (con TNE sin diferenciar por origen) con un seguimiento de 108 meses que muestra una sobrevida libre de progresión mayor a 96 semanas. Para el cálculo del umbral se asume que los pacientes reciben tratamiento durante todo el año el primer año. El precio promedio de venta en IMS entre Julio y Diciembre de 2017 es de $1.159.947 (IVA incluido) por ampolla de 120mg. De esta forma, el costo anual es de $14.913.603 por paciente.

Octreotide

Se considera la posología recomendada por la EMA (20 mg administrados cada 28 días), y que el tratamiento se entregará hasta progresión de la enfermedad (se estima que la duración del tratamiento en pacientes sintomáticos es de 61,3 semanas de acuerdo a lo explicitado en el folleto de la EMA). Para el cálculo del umbral se asume que los pacientes reciben tratamiento durante todo el año el primer año. El precio promedio de venta en IMS entre Julio y Diciembre de 2017 es de $1.057.225 (IVA incluido) por ampolla de 20mg. De esta forma, el costo anual es de $13.592.896 por paciente.

**Impacto presupuestario**

Considerando la población del país según la estimación del último censo (17.373.831), se estima que la incidencia anual de tumores neuroendocrinos es de aproximadamente 5 x 100.000 habitantes [6]. De estos pacientes la metástasis puede ocurrir entre el 50% a 80% de los pacientes [7] (se utilizó 60%). De acuerdo a opinión de expertos, se asume que el 80% de estos pacientes son no sintomáticos (417 pacientes) y que, de estos, el 40% tiene origen pancreático (166 pacientes). Se asume además, que durante el primer año se tratarán los pacientes que están actualmente en tratamiento actual basados en las proporciones mencionadas anteriormente (aproximadamente 200 pacientes). La duración del tratamiento fue explicada en el título anterior junto con su fuente. La Tabla 6 muestra el precio recibido de las ofertas de las intervenciones analizadas.

**Tabla 6. Precio ofertado de las intervenciones analizadas**

| Tratamiento | Presentación | Precio ofertado |
|---|---|---|
| **Lanreotide 120 mg** | Solución inyectable | $ 732.100 |
| **Octreotide 20 mg** | Solución inyectable | $ 420.000 |
| **Everolimus 10 mg** | Caja de 30 comp. | $ 1.185.473 |

Para realizar la proyección a 5 años, se considera un aumento poblacional del 1.06% de acuerdo a los resultados del censo del 2017 y un aumento del 3% anual de los precios, cifra consistente con la meta de inflación que posee el Banco Central de Chile. La Tabla 7 muestra la proyección del impacto presupuestario de las intervenciones en estudio.

**Tabla 7. Proyección Presupuestaria para las intervenciones analizadas.**

| | Año 1 | Año 2 | Año 3 | Año 4 | Año 5 |
|---|---|---|---|---|---|
| Everolimus 10 mg | **$ 2.149** | **$ 2.185** | **$ 2.220** | **$ 2.256** | **$ 2.291** |
| Octreotide 20 mg | **$ 263** | **$ 686** | **$ 693** | **$ 701** | **$ 708** |
| Lanreotide 120 mg | **$ 1.835** | **$ 6.680** | **$ 11.491** | **$ 16.395** | **$ 21.294** |

Millones de pesos chilenos

Se estimó que los pacientes necesitan un diagnóstico antes del tratamiento con estos medicamentos. Para costear el examen diagnóstico se estimó que todos los pacientes incidentes con TNE (metastásicos y no metastásicos) necesitan al menos, un cintigrama con análogo de somatostatina (código de prestación MLE 0501132- estudio de tumores (anticuerpos monoclonales, octreoscan, dmsa) con un precio de $ 183.330 más 1.290.344 por el radiofármaco o un TAC o un examen PET/CT por paciente. El precio de los exámenes diagnósticos fue obtenido del arancel MLE de FONASA y el precio de los radiofármacos del arancel de la Clínica Santa Maria. El costo para la población total se resume en la Tabla 8.

**Tabla 8. Costo de exámenes diagnósticos**

| Examen | Año 1 |
|---|---|
| Diagnóstico cintigrama | **$ 159** |
| Radiofármaco cintigrama | **$ 1.121** |
| Diagnóstico PET/CT | **$ 526** |
| Dosis DOTATOC PET/CT | **$ 1.287** |
| Diagnóstico TAC | **$ 80** |

Millones de pesos chilenos

Con el fin de comparar las alternativas actuales de tratamiento con las alternativas analizadas en este informe, se muestran en la Tabla 9 los costos del tratamiento con sunitinib y everólimus. Estas alternativas están disponibles para pacientes con tumores neuroendocrinos de origen pancreático localmente avanzado o metastásicos con enfermedad progresiva. Además, estos pacientes pueden tratarse con lanreotide, medicamento analizado en este informe. De acuerdo a las estimaciones mencionadas anteriormente, el número de pacientes incidentes con este tipo de tumores ronda los 160 pacientes anuales. La posología utilizada para sunitinib es de 37,5 mg/día y 10 mg/día para everólimus de acuerdo al protocolo de tumores neuroendocrinos de la Ley Ricarte Soto. Se utilizó la duración del tratamiento de sunitinib en este tipo de pacientes publicada en el folleto de la EMA (entre 11,4 y 12,6 meses, se decidió utilizar 12 meses). En el caso de everólimus, para estos pacientes el folleto de la EMA publica una sobrevida libre de progresión entre 11,04 y 13,67 meses, por lo que se decidió utilizar 12 meses para el cálculo. Se asume que durante el primer año de tratamiento con lanreotide 120 mg/28 días, todos los pacientes reciben el tratamiento durante un año; al igual que el tratamiento con sunitinib y everolimus. El precio de sunitinib utilizado se obtuvo de FONASA [1] y los precios de everolimus y lanreotide corresponden a las ofertas mencionadas anteriormente en este informe.

**Tabla 9. costos del tratamiento de las alternativas disponibles para TNE de origen pancreático.**

| | **Año 1** | **Año 2** | **Año 3** | **Año 4** | **Año 5** |
|---|---|---|---|---|---|
| **Sunitinib** | $2.527 | $2.273 | $2.366 | $2.462 | $2.562 |
| **Everolimus 10 mg** | $2.891 | $3.010 | $3.132 | $3.260 | $3.392 |
| **Lanreotide 120 mg** | $1.913 | $3.655 | $5.358 | $6.945 | $8.452 |

Millones de pesos chilenos

[1] https://www.fonasa.cl/sites/fonasa/prestadores/convenios/ley-ricarte-soto/valores_medicamentos

## 12. IMPLEMENTACIÓN Y EFECTOS EN LAS REDES ASISTENCIALES

**Nombre Patología**: Tumor Neuroendocrino

**Garantía**: PET-CT Ga DOTATOC, Everolimus, Lanreotide y Octreotide

**Tipo Garantía**: Diagnóstico y tratamiento

**Vía de administración**: Intramuscular para lanreotide y octreotide y oral para everolimus.

**Especificación:** Examen diagnóstico y de seguimiento en conjunto con tratamiento de tumores neuroendocrinos sintomáticos y no sintomáticos de múltiples orígenes.

**Población Bajo Control: Baja** frecuencia no cuantificada, a la fecha se encuentran 7 pacientes confirmados como beneficiario Ley 20.850.

**Especialidades requeridas**: oncólogos, radiólogos expertos

**Equipo Profesional de Apoyo**: Enfermera, tecnólogo médico

**Exámenes Asociados:** RNM, Biopsia, Medicina Nuclear, marcadores tumorales

**Brechas:** equipamiento y profesionales capacitados en red pública.

**Estrategia para abordar esta brecha:** generación de convenios

**Red Potencial de Atención para el examen:** Examen sólo disponible en un establecimiento de la red pública, existen prestadores en la Red privada principalmente en la Región Metropolitana.

| Nombre Servicio de Salud/SEREMI | Nombre Establecimiento |
|---|---|
| METROPOLITANO NORTE | INCANCER |
| SEREMI RM | Clínica Santa María |
| SEREMI RM | Clínica Dávila |
| SEREMI RM | Clínica Alemana |
| SEREMI RM | Hospital Clínico Universidad Católica |
| SEREMI RM | Clínica Las Condes |
| SEREMI RM | Fundación Arturo López Pérez |
| SEREMI VIII | MEDSCAN (Concepción) |

**Red Potencial de Atención de tratamiento:** Actualmente se encuentra conformada y funcionando la red de prestadores Ley 20.850 para tumores neuroendocrinos.

**Conclusión para el examen diagnóstico: Recomendación Alta con observación**, si bien la oferta es limitada, es requerimiento para cumplir en la etapa diagnóstica con el protocolo de Tumor Neuroendocrino incorporado en la ley 20.850 en 3° decreto.

**Conclusión para el tratamiento: Recomendación media Alta con observación** Se necesita de personal capacitado para la administración de lanreotide y octreotide. Puede verse afectado el proceso de abastecimiento en el caso de tratamiento intramuscular por la brecha de Refrigeradores disponibles para almacenamiento en farmacias de la Red.

## 13. REPERCUSIONES ÉTICAS, JURÍDICAS Y SOCIALES

**Repercusiones éticas**

Respecto de la presencia de conflictos de interés en los estudios considerados en el análisis de la eficacia de todos los fármacos analizados fueron financiados por los proveedores respectivos de dichos medicamentos. No se encontraron estudios de evaluaciones económicas en la población analizada.

**Repercusiones sociales**

Se debe considerar que los Tumores Neuroendrocrinos se presentan en personas jóvenes, con una mediana en la quinta década de la vida, afectando la edad productiva, lo que pudiera afectar la capacidad laboral de las personas que los padecen, presentan una sobrevida de 54% considerados en total, aunque depende de su diferenciación y localización. De los tratamientos presentados en el informe, Lanreotide, Octeotride y Everolimus no presentan disminución de la mortalidad para los subgrupos presentados, por lo que no es posible inferir cambios potenciales en su dinámica familiar o social.

**Repercusiones Jurídicas**

Everolimus

| Medio de verificación | Criterio en evaluación | SÍ/NO |
|---|---|---|
| Información recibida por el Minsal por parte de Isapres o Superintendencia de Salud. | Existencia de acuerdos extracontractuales o litigios. | De acuerdo a lo informado por Isapre Banmédica, Cruz Blanca y Vida Tres, no se registran litigios ni acuerdos extracontractuales para everolimus. |
| Artículo 12 del reglamento. | **Sujeción a la normativa aplicable.** Se evalúan todos los criterios establecidos en el artículo 12. | No se analizan todos los criterios establecidos en el artículo 12 (se omite el cálculo del precio máximo industrial), por lo que el informe no se ajusta a derecho. |
| Artículo 17 del reglamento. | **Viabilidad de la Oferta.** La oferta económica analizada fue presentada en cumplimiento a los requisitos formales establecidos en el artículo 17 del reglamento. | Las ofertas son presentadas en pesos y tienen una vigencia mayor a la requerida, por lo que son consideradas viables desde el punto de vista jurídico. |
| Artículo 19 del reglamento. | Fijación del precio máximo industrial de acuerdo a las normas establecidas en el artículo 19 del reglamento. | No se calculó el precio máximo industrial para everolimus. |

Lanreotide

| Medio de verificación | Criterio en evaluación | SÍ/NO |
|---|---|---|
| Información recibida por el Minsal por parte de Isapres o Superintendencia de Salud. | Existencia de acuerdos extracontractuales o litigios. | De acuerdo a lo informado por Isapre Banmédica, Cruz Blanca y Vida Tres, no se registran litigios ni acuerdos extracontractuales para lanreotide. |
| Artículo 12 del reglamento. | **Sujeción a la normativa aplicable.** Se evalúan todos los criterios establecidos en el artículo 12. | Se analizan todos los criterios establecidos en el artículo 12, por lo que el informe se ajusta a derecho. |
| Artículo 17 del reglamento. | **Viabilidad de la Oferta.** La oferta económica analizada fue presentada en cumplimiento a los requisitos formales establecidos en el artículo 17 del reglamento. | La oferta es presentada en pesos y tiene una vigencia mayor a la requerida, por lo que es considerada viable desde el punto de vista jurídico. |
| Artículo 19 del reglamento. | Fijación del precio máximo industrial de acuerdo a las normas establecidas en el artículo 19 del reglamento. | Sí. |

Octreotide

| Medio de verificación | Criterio en evaluación | SÍ/NO |
|---|---|---|
| Información recibida por el Minsal por parte de Isapres o Superintendencia de Salud. | Existencia de acuerdos extracontractuales o litigios. | De acuerdo a lo informado por Isapre Banmédica, Cruz Blanca y Vida Tres, no se registran litigios ni acuerdos extracontractuales para octreotide. |
| Artículo 12 del reglamento. | **Sujeción a la normativa aplicable.** Se evalúan todos los criterios establecidos en el artículo 12. | Se analizan todos los criterios establecidos en el artículo 12, por lo que el informe se ajusta a derecho. |
| Artículo 17 del reglamento. | **Viabilidad de la Oferta.** La oferta económica analizada fue presentada en cumplimiento a los requisitos formales establecidos en el artículo 17 del reglamento. | La oferta es presentada en pesos y tiene una vigencia mayor a la requerida, por lo que es considerada viable desde el punto de vista jurídico. |
| Artículo 19 del reglamento. | Fijación del precio máximo industrial de acuerdo a las normas establecidas en el artículo 19 del reglamento. | Sí. |

## 14. ALCANCE Y PLAZO DE LA EVALUACIÓN

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

## 15. CONCLUSIÓN

Para dar cumplimiento al artículo 28° del Reglamento que establece el proceso destinado a determinar los diagnósticos y tratamientos de alto costo con Sistema de Protección Financiera, según lo establecido en los artículos 7°y 8° de la ley N°20.850, aprobado por el decreto N°13 del Ministerio de Salud, se concluye que el presente informe de evaluación se considera favorable, de acuerdo a lo establecido en el Título III. de las Evaluaciones Favorables de la Norma Técnica N° 0192 de este mismo ministerio

## 16. REFERENCIAS


1 Modlin IM, Latich I, Zikusoka M, *et al.* Gastrointestinal carcinoids: the evolution of diagnostic strategies. *J Clin Gastroenterol* 2006;**40**:572–82.http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16917396

2 Beard LN, Thompson WM. carcinoid Tumors of the Gastrointestinal Tract. *Contemp Diagnostic Radiol* 2003;**26**:1–5.

3 Kasper D, Fauci A, Hauser S, *et al. Harrison. Principios de medicina interna*. 19ava ed. McGraw-Hill 2016.

4 Yao JC, Hassan M, Phan A, *et al.* One Hundred Years After "Carcinoid": Epidemiology of and Prognostic Factors for Neuroendocrine Tumors in 35,825 Cases in the United States. *J Clin Oncol* 2008;**26**:3063–72. doi:10.1200/JCO.2007.15.4377

5 de Miguel Novoa MP, Fernández Capel F, Redondo Sedano JV, *et al.* Tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos: características clínicas, proceso diagnóstico y pronóstico en el Hospital Universitario Clínico San Carlos (Madrid). *Endocrinol y Nutr* 2014;**61**:234–41. doi:10.1016/j.endonu.2013.12.001

6 Yao JC, Hassan M, Phan A, *et al.* One Hundred Years After "Carcinoid": Epidemiology of and Prognostic Factors for Neuroendocrine Tumors in 35,825 Cases in the United States. *J Clin Oncol* 2008;**26**:3063–72. doi:10.1200/JCO.2007.15.4377

7 Foulfoin M, Graillot E, Adham M, *et al.* Treatment of metastatic pancreatic neuroendocrine tumors: Relevance of ENETS 2016 guidelines. *Endocr Relat Cancer* 2017;**24**:71–81. doi:10.1530/ERC-16-0464

8 Riechelmann RP, Weschenfelder RF, Costa FP, *et al.* Guidelines for the management of neuroendocrine tumours by the Brazilian gastrointestinal tumour group. *Ecancermedicalscience* 2017;**11**. doi:10.3332/ecancer.2017.716

9 Öberg K, Knigge U, Kwekkeboom D, *et al.* Neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol* 2012;**23**:vii124-vii130.http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mds295

10 Sundin A, Vullierme M-P, Kaltsas G, *et al.* ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: radiological examinations. *Neuroendocrinology* 2009;**90**:167–83. doi:10.1159/000184855

11 Sideris L, Dube P, Rinke A. Antitumor Effects of Somatostatin Analogs in Neuroendocrine Tumors. *Oncologist* 2012;**17**:747–55. doi:10.1634/theoncologist.2011-0458

12 Lee A, Chan DL, Wong MH, *et al.* Systematic Review of the Role of Targeted Therapy in Metastatic Neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology* 2017;**104**:209–22. doi:10.1159/000446115

13 Chau I, Casciano R, Willet J, *et al.* Quality of life, resource utilisation and health economics assessment in advanced neuroendocrine tumours: a systematic review. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2013;**22**:714–25. doi:10.1111/ecc.12085

14 Merola E, Panzuto F, Delle Fave G. Antiproliferative effect of somatostatin analogs in advanced gastro-entero-pancreatic neuroendocrine tumors: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 2017;**8**:46624–34. doi:10.18632/oncotarget.16686

15 Rinke A, Müller H-H, Schade-Brittinger C, *et al.* 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* 2009;**27**:4656–63. doi:10.1200/JCO.2009.22.8510

16 Rinke A, Wittenberg M, Schade-Brittinger C, *et al.* 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* 2017;**104**:26–32. doi:10.1159/000443612

17 Michael M, Garcia-Carbonero R, Weber MM, *et al.* The Antiproliferative Role of Lanreotide in Controlling Growth of Neuroendocrine Tumors: A Systematic Review. *Oncologist* 2017;**22**:272–85. doi:10.1634/theoncologist.2016-0305

18 Caplin ME, Pavel M, Ćwikła JB, *et al.* Lanreotide in Metastatic Enteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med* 2014;**371**:224–33. doi:10.1056/NEJMoa1316158

19 Roviello G, Zanotti L, Venturini S, *et al.* Role of targeted agents in neuroendocrine tumors: Results from a meta-analysis. *Cancer Biol Ther* 2016;**17**:883–8. doi:10.1080/15384047.2016.1210735

20 Pusceddu S, De Braud F, Lo Russo G, *et al.* How do the results of the RADIANT trials impact on the management of NET patients? A systematic review of published studies. *Oncotarget* 2016;**7**:44841–7. doi:10.18632/oncotarget.8601

21 Yao JC, Fazio N, Singh S, *et al.* Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet (London, England)* 2016;**387**:968–77. doi:10.1016/S0140-6736(15)00817-X

22 Yao J. Everolimus Plus Best Supportive Care vs Placebo Plus Best Supportive Care in the Treatment of Patients With Advanced Neuroendocrine Tumors (GI or Lung Origin) (RADIANT- 4). In: *European Society of Medical Oncology*. 2015.