



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 028-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019
EFICACIA Y SEGURIDAD DE OCTREOTIDE DE LIBERACIÓN LENTA
(OCTREOTIDE LAR) COMPARADO CON PLACEBO PARA EL
TRATAMIENTO DE TUMOR NEUROENDOCRINO
GASTROINTESTINAL O DE ORIGEN PRIMARIO DESCONOCIDO,
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

Julio, 2019



EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI - ESSALUD.
2. Verónica Victoria Peralta Aguilar - Sub Gerente, Sub Dirección 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, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI - ESSALUD.
5. Paola Andrea Rivera Ramirez - Equipo Técnico Evaluador, Sub Dirección 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 manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto a los medicamentos 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 gastrointestinal o de origen primario desconocido, metastásico o no resecable, sin tratamiento sistémico previo. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 028-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2019. Lima, Perú, 2019.

LISTA DE SIGLAS Y ACRÓNIMOS



AGREE	Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality
BRISA	Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
cITT	Conservative intention-to-treat-analysis
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
EMA	European Medicines Agency
ETS	Evaluación de tecnologías sanitarias
FDA	Food and Drug Administration
GPC	Guía de práctica clínica
HR	Hazard ratio o tasa de riesgo instantánea
IC 95 %	Intervalo de confianza al 95 %
IETSI	Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación
ITT	Intención a tratar
IQWiG	Institute for Quality and Efficiency in Health Care
LAR	Long-acting release
LILACS	Literatura Latinoamericana de Información en Ciencias de la Salud
MA	Meta-análisis
MESH	Medical Subject Headings
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NICE	Instituto Nacional de Salud y Cuidado de Excelencia
PNUME	Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales
PICO	Paciente, Intervención, Comparación, Resultado
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire Core 30
RR	Riesgo relativo
RS	Revisiones sistemáticas
SG	Sobrevida global
TNE	Tumor neuroendocrino



CONTENIDO

I. RESUMEN EJECUTIVO	5
II. INTRODUCCIÓN	10
A. ANTECEDENTES	10
B. ASPECTOS GENERALES	12
C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: OCTREOTIDE LAR	13
III. METODOLOGÍA	15
A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	15
B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA	16
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD	16
IV. RESULTADOS	17
A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA	18
B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA	19
i. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA	19
ii. EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS	24
iii. ENSAYOS CLÍNICOS	25
V. DISCUSIÓN	30
VI. CONCLUSIONES	34
VII. RECOMENDACIONES	36
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	37
IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO	40



I. RESUMEN EJECUTIVO



- Los tumores neuroendocrinos (TNE) son neoplasias infrecuentes originadas en el sistema neuroendocrino. Tienen características tanto de células nerviosas como de células endocrinas que explican el cuadro clínico de síndrome carcinoide¹. Pueden aparecer en el tracto digestivo con mayor frecuencia en la quinta década de vida y se subdividen en dos categorías: TNE gastrointestinal y TNE pancreáticos. El tratamiento de los TNE puede focalizarse en el control de los síntomas producto del síndrome carcinoide o en el control del crecimiento y progresión tumoral que mejoren la sobrevida y calidad de vida de estos pacientes.



- Para el tratamiento de estos tumores (sin especificar si es para el control de síntomas o control del crecimiento y progresión tumoral), EsSalud cuenta con octreotide (análogo de somatostatina) 0.2 mg/ml, y octreotide acetato 20 mg de liberación lenta (en adelante octreotide LAR). No obstante, octreotide LAR no está incluido en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME), a pesar de su amplio uso en pacientes con TNE. Ante ello, es necesario evaluar si el uso de octreotide LAR presenta beneficios clínicos en el control de síntomas carcinoideos y/o control del crecimiento y progresión tumoral, así como evaluar el adecuado perfil de seguridad en pacientes que por sus características clínicas sean candidatos a recibirlas.



- El presente dictamen tuvo como objetivo evaluar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad del uso de octreotide LAR comparado con placebo en pacientes adultos con TNE gastrointestinal o de origen primario desconocido, metastásico o no resecable, sin tratamiento sistémico previo. En tal sentido, se plantearon como desenlaces de interés la sobrevida global, calidad de vida, eventos adversos, sobrevida libre de progresión y control de síntomas del síndrome carcinoide.
- Octreotide LAR (Nombre comercial: Sandostatin LAR®, Novartis) es un octapéptido sintético derivado de la somatostatina de origen natural con similares efectos farmacológicos y mayor duración de acción. Inhibe la secreción patológica de la hormona de crecimiento (HC) así como de los péptidos y la serotonina producidos en el sistema endocrino gastroenteropancreático. Respecto a las indicaciones de octreotide LAR, existe falta de consenso en las autorizaciones entre la FDA (1998) y la EMA (1998). Ambas autorizaron el uso de octreotide LAR, en la población de interés del presente dictamen, para el

¹ El síndrome carcinoide es un conjunto de síntomas y signos que se observan en personas con tumores neuroendocrinos, y se caracteriza por la aparición de rubor, diarrea, dolor abdominal, dificultad respiratoria, entre otros.

tratamiento de los síntomas asociados con los TNE (dosis inicial recomendada: 20 mg cada cuatro semanas por vía subcutánea). En cambio, solo la EMA considera su uso para control tumoral (dosis: 30 mg cada cuatro semanas) hasta la aparición de progresión tumoral en la población de interés del presente dictamen. En Perú, la DIGEMID aprobó la comercialización de octreotide LAR bajo las mismas indicaciones de EMA.

- Se realizó una revisión de la literatura publicada que incluyó alertas diarias en PubMed hasta la actualidad y la síntesis de resultados con respecto al uso de octreotide LAR comparado con placebo en pacientes adultos con TNE gastrointestinal o de origen primario desconocido, metastásico o no resecable, sin tratamiento sistémico previo. Se identificaron tres guías de práctica clínica (GPC), una evaluación de tecnologías sanitarias (ETS), y un ensayo clínico aleatorizado (ECA) fase III (estudio PROMID), este último publicado por Rinke et al. en dos momentos (2009 y 2017). Todos estos documentos incluyeron a la población de pacientes con TNE de intestino medio (comprende intestino delgado hasta una parte del colon transversal) o de origen primario desconocido, sin incluir a TNE gástricos, por lo cual las conclusiones del presente dictamen estarán circunscritas a esta población.
- El estudio PROMID constituye la evidencia central acerca del uso de octreotide LAR en la población de interés (excepto los TNE gástricos) del presente dictamen (Rinke et al., 2009; Rinke et al., 2017), sobre la cual se basan todas las recomendaciones y/o resultados presentados en las GPC y ETS reportados en el presente documento.
- Tanto la GPC de la NCCN (2019) como la de Alberta Health Services (2015) recomiendan el uso de octreotide LAR como terapia antitumoral sistémica y control de síntomas carcinoides en TNE gastrointestinales o de origen primario desconocido, irresecables o metastásicos, bien diferenciados, en pacientes asintomáticos, con baja carga tumoral o con enfermedad clínicamente significativa. Por su parte, la guía de Singh et al. (2017) recomienda el uso de octreotide LAR para el control tumoral en la población de interés del presente dictamen cuya enfermedad progresa independientemente del estado funcional del tumor. Las tres guías resaltan el bajo nivel de evidencia en que se amparan cada una de sus recomendaciones.
- La ETS elaborada por el Ministerio de Salud de Chile (2017), basada en el estudio PROMID, considera que octreotide LAR vs. placebo, como terapia antitumoral para tumores neuroendocrinos avanzados, bien diferenciados, de intestino medio, sin tratamiento previo, con síndrome carcinóide «no disminuye la mortalidad» y «probablemente se asocia a un mínimo o nulo aumento de los efectos adversos» sin mencionar cuál sería su efecto directo en la reducción de





síntomas carcinoides². Los elaboradores de la ETS no establecen conclusiones sobre los efectos de octreotide LAR en el control de síntomas o calidad de vida. Sin embargo, recomienda que sea financiado por su sistema de salud al estar dentro de sus límites de financiamiento.



- El estudio PROMID publicado por Rinke et al. (2009 y 2017), es un ensayo clínico de fase III aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico, financiado por Novartis (fabricante de la tecnología), que evaluó la eficacia y seguridad de octreotide LAR 30 mg cada cuatro semanas en pacientes con TNE del intestino medio o de origen desconocido, metastásicos o localmente irresecables, bien diferenciados, sin tratamiento sistémico previo. El desenlace primario fue el tiempo hasta la progresión tumoral (TTP sigla del inglés *Time to Tumor Progression*) que fue medido desde la fecha de asignación aleatoria hasta que la enfermedad progresa o hasta la muerte relacionada con la enfermedad. Los desenlaces secundarios fueron la sobrevida global, calidad de vida, reducción de síntomas carcinoides, y eventos adversos. De los desenlaces mencionados, la sobrevida global (SG), calidad de vida, reducción de síntomas carcinoides y eventos adversos son los principales desenlaces de interés del presente dictamen.



- Los resultados no mostraron diferencias estadísticamente significativas en la SG entre octreotide LAR (n=42) y placebo (n=43), con una mediana en la SG de 84.7 y 83.7 meses, respectivamente (*hazard ratio* [HR]: 0.83; IC 95 %: 0.47-1.46; p=0.51). De igual modo, los resultados a seis meses de tratamiento de un análisis interino que fue publicado en 2009 (Rinke et al. 2009), no mostró diferencias en la calidad de vida ni en la respuesta sintomática de reducción del rubor, reducción de deposiciones y dolor abdominal.
- Los resultados del TTP se reportaron en un *conservative intention-to-treat-analysis* (cITT) que incluyó un mayor número de casos censurados por circunstancias clínicas en el grupo octreotide LAR (n=4) vs. placebo (n=1). Cabe precisar que los autores no brindan mayores detalles o justificación del uso de un cITT para este desenlace. Se observaron 26 y 40 progresiones de la enfermedad o muertes relacionadas con la enfermedad en el grupo octreotide LAR y placebo, respectivamente (HR 0.34; IC 95 %: 0.20-0.59; valor de p<0.001), con una mediana de tiempo hasta la progresión tumoral de 14.3 meses en octreotide LAR y 6.0 meses en el grupo placebo.
- Respecto a la seguridad de octreotide LAR, durante los seis meses del estudio se observó que se presentaron similar número de eventos adversos serios entre octreotide LAR y placebo. Por otro lado, se reportó un mayor número de otros

² Síntomas producto del síndrome carcinóide.

eventos adversos (excluyendo los eventos adversos serios) en el grupo de octreotide LAR (19/42) vs. placebo (11/43), a nivel del sistema hematopoyético, gastrointestinal y estado general de los pacientes.



- La limitante más importante del estudio PROMID es la inclusión de un menor número de pacientes que el estimado según el protocolo del estudio. Esta situación genera gran incertidumbre de sus resultados. Por ello, son importantes que se realicen nuevos estudios (similares al PROMID) con diseño y tamaño de muestra adecuados en la población de interés y con la tecnología sanitaria de interés, que permita evaluar cuáles son los beneficios en desenlaces relevantes desde la perspectiva del paciente. Sin embargo, actualmente, no queda claro cuáles son los beneficios adicionales que obtiene octreotide LAR frente a placebo en la población de interés del presente dictamen.



- De este modo, octreotide LAR comparado con placebo no ha demostrado tener beneficios en desenlaces de relevancia clínica desde la perspectiva del paciente como la SG, la calidad de vida, o el control de síntomas neuroendocrinos, en la población de interés del presente dictamen. En el estudio PROMID, octreotide LAR vs. placebo, solo mostró tener un efecto en un desenlace intermedio de cuestionable relevancia clínica, como lo es el tiempo hasta la progresión tumoral, para el cual la evidencia obtenida en una búsqueda bibliográfica adicional por los autores del presente dictamen, muestra una baja correlación del TTP o supervivencia libre de progresión con la SG o la calidad de vida (Singh et al. 2014, Imaoka et al. 2017). Este hecho, de falta de relación entre los resultados de desenlaces intermedios como el TTP y desenlaces clínicos relevantes para el paciente como SG o calidad de vida, no permite interpretar los resultados de octreotide LAR como un beneficio clínico, más aún tampoco queda claro la elección de un cITT y no un ITT.



- En consecuencia, la evidencia proveniente del estudio PROMID no permite identificar un beneficio neto de octreotide LAR, frente al placebo, en el control de los síntomas neuroendocrinos o en el control del crecimiento y progresión tumoral en nuestra población de interés. Así, en la actualidad, con la evidencia disponible, no se disponen de los argumentos técnicos que respalden una recomendación favorable para el uso de octreotide LAR en la población de la pregunta PICO de interés del presente dictamen. Incluso la decisión de financiar una tecnología como octreotide LAR no sería costo-oportuna al tener similares resultados que un placebo en desenlaces de importancia clínica para este tipo de tumores; tales como el control de síntomas neuroendocrinos, calidad de vida o supervivencia global; pero a un costo superior.

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 026-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019
EFICACIA Y SEGURIDAD DE OCTREOTIDE DE LIBERACIÓN LENTA (OCTREOTIDE LAR) COMPARADO CON PLACEBO PARA EL
TRATAMIENTO DE TUMOR NEUROENDOCRINO GASTROINTESTINAL O DE ORIGEN PRIMARIO DESCONOCIDO, METASTÁSICO O NO
RESECABLE, SIN TRATAMIENTO SISTÉMICO PREVIO

- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI no recomienda el uso de octreotide LAR en pacientes adultos con TNE intestinal o de origen primario desconocido, metastásico o no resecable, sin tratamiento sistémico previo.



II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación de la eficacia y seguridad de octreotide de liberación lenta (Octreotide LAR, del inglés *Octreotide long-acting release*) comparado con placebo, para el tratamiento de tumores neuroendocrinos gastrointestinales o de origen primario desconocidos, metastásicos o no resecables, sin tratamiento sistémico previo. Esta evaluación se realiza 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), según la siguiente pregunta PICO:

Pregunta PICO formulada por el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren.

P	Paciente adulto, con diagnóstico de tumor neuroendocrino metastásico o irresecable de recto, funcionante o no funcionante ECOG 0-2. Por extensión: Paciente adulto, con diagnóstico de tumor neuroendocrino metastásico o irresecable del intestino o de origen primario desconocido.
I	Octreotide LAR 30 mg, vial y jeringa precargada con el disolvente, administrados cada 4 semanas hasta la progresión
C	Octreotide LAR 20 mg (porque es lo único que se está usando en EsSalud)
O	Calidad de vida Inhibición del crecimiento del tumor Eventos adversos Menor riesgo de contaminación

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO; se llevaron a cabo reuniones técnicas con la participación de un médico oncólogo, un médico endocrinólogo, y representantes del equipo evaluador del IETSI. Las reuniones sostenidas permitieron ajustar los términos de la pregunta PICO original para satisfacer la necesidad del caso del paciente que motivó la solicitud y las necesidades de otros con la misma condición clínica, además, facilitó el desarrollo de la búsqueda de literatura y revisión de la evidencia (Schardt et al. 2007).



Asimismo, en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, se cuenta con los análogos de somatostatina, octreotide (análogo de somatostatina) 0.2 mg/ml, y octreotide LAR de 20 mg, para el tratamiento de tumores neuroendocrinos que a la fecha, el primero está autorizado para las especialidades de endocrinología, gastroenterología, oncología, y Unidad de Soporte Nutricional (USNA); y el segundo, para la especialidad de endocrinología (EsSalud 2017). Solo este último tiene dentro de las indicaciones para el tratamiento de acromegalia y tumor neuroendocrino. Tanto octreotide 0.2 mg/ml, y octreotide LAR tienen aprobación para su comercialización en Europa y EE. UU. para el tratamiento de síntomas neuroendocrinos en pacientes con tumores neuroendocrinos (Agencia Española de Medicamentos 2016, Novartis 2002). Además, estos medicamentos no se encuentran incluidos en el último Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) (Ministerio de Salud 2018). Siendo así, con Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N.º 16-IETSI-ESSALUD-2017, se aprueba el Plan de Armonización del Petitorio Farmacológico de EsSalud al PNUME, el cual describe la necesidad de realizar una evaluación integral de los productos comprendidos en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, teniendo en cuenta lo establecido en el PNUME (Ministerio de Salud 2018). Con ello, diversos medicamentos serán evaluados en el marco de lo dispuesto en el PNUME, siguiendo las disposiciones establecidas en el Plan de Armonización.

Bajo estas consideraciones, la versión final de la pregunta PICO para la presente evaluación, es la siguiente:

Pregunta PICO validada por el IETSI

P	Paciente adulto con diagnóstico de tumor neuroendocrino gastrointestinal o de origen primario desconocido, metastásico o no resecable, sin tratamiento sistémico previo
I	Octreotide de liberación lenta (Octreotide LAR)
C	Placebo
O	Sobrevida global Calidad de vida Eventos adversos Sobrevida libre de progresión Control de síntomas del síndrome carcinoide



B. ASPECTOS GENERALES



Los tumores neuroendocrinos (TNE) son neoplasias infrecuentes con una incidencia anual en los Estados Unidos de 5.25 casos por cada 100,000 individuos (Yao et al. 2008) y una mayor afectación del sexo femenino (2.1:1) (Oronsky et al. 2017). Las células tumorales que conforman estas neoplasias se originan en el sistema neuroendocrino; por lo cual, tienen características tanto de células nerviosas como de células endocrinas que explican el cuadro clínico de síndrome carcinoide (rubor, diarrea, insuficiencia cardíaca y broncoespasmo, entre otros).



Los TNE pueden aparecer en diferentes sitios corporales; sin embargo, los sitios primarios más frecuente son el tracto digestivo (62 % a 67 %) y los pulmones (22 % a 27 %) (Oronsky et al. 2017). En cuanto a los TNE del tracto digestivo (TNETD), estas provienen del sistema neuroendocrino difuso intestinal que se caracterizan por la secreción de péptidos y neurotransmisores (Jensen 2016). Los TNETD se pueden clasificar según su origen embrionario, la secreción hormonal que poseen, o su grado de diferenciación (semejanza de las células tumorales con células normales) (Salazar, Villabona, and Fabregat 2006, Lloyd et al. 2017). Por el origen anatómico embrionario pueden derivarse del intestino anterior, medio, y posterior. Por la secreción hormonal se clasifican en tumores funcionales y no funcionales. Finalmente, por el grado de diferenciación se clasifican en TNE bien diferenciados y pobremente diferenciados.



Los TNETD aparecen con mayor frecuencia en la quinta década de vida y se subdividen en dos categorías: TNE gastrointestinales y TNE pancreáticos. Para el diagnóstico de estos tumores, se emplea a la tomografía computarizada, resonancia magnética, ecografía endoscópica (TNE gástricos, duodenales y colónicos) así como técnicas funcionales de imagen y marcadores tumorales (cromogranina A en plasma). No obstante, la histopatología es el estándar de oro que permite establecer el diagnóstico definitivo (Medrano Guzmán et al. 2014). El tratamiento de los TNE puede focalizarse en el control del síndrome carcinoide o en el control del crecimiento y progresión tumoral que mejoren la sobrevida y calidad de vida de estos pacientes (Anthony and Freda 2009).

En la actualidad, dentro de las terapias sistémicas incluidas en el Petitorio Farmacológico de EsSalud para el tratamiento de los TNE (sin especificar si es para el control de síntomas o control del crecimiento y progresión tumoral) se cuenta con octreotide (análogo de somatostatina) 0.2 mg/ml, y octreotide LAR de 20 mg. Sin embargo, octreotide LAR no se encuentra incluido en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME), a pesar de su amplio uso en pacientes con TNE. Ante ello, es necesario evaluar si el uso de octreotide LAR 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 recibirla.

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 tumor neuroendocrino gastrointestinal o de origen primario desconocido, bien diferenciado, metastásico o no resecable, sin tratamiento sistémico previo.



C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: OCTREOTIDE LAR

Octreotide LAR (Nombre comercial: Sandostatin LAR®, Novartis) es un octapéptido sintético derivado de la somatostatina de origen natural con similares efectos farmacológicos y mayor duración de acción. Inhibe la secreción patológica de la hormona de crecimiento (HC) así como de los péptidos y la serotonina producidos en el sistema endocrino gastroenteropancreático (European Medicines Agency 2014).



Luego de una dosis única vía intramuscular de octreotide LAR, la concentración sérica de octreotide alcanza un pico inicial luego de una hora seguida de una disminución progresiva a un nivel indetectable dentro de las 24 horas. Después del pico inicial, octreotide permanece con un nivel subterapéutico en los siguientes siete días. Posteriormente, la concentración de octreotide incrementa nuevamente, alcanza una meseta de concentración en el día 14 y permanece relativamente constante durante las siguientes tres o cuatro semanas (European Medicines Agency 2014).

Octreotide LAR está autorizado para su comercialización en Europa por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, su sigla del inglés *European Medicines Agency*) para el tratamiento de pacientes con síntomas asociados con tumores endocrinos gastroentero-pancreáticos; TNE avanzados del intestino medio o de sitio primario desconocido; acromegalia; y, adenomas pituitarios secretantes de hormona estimulante de la tiroides. En el caso de los síntomas asociados con tumores endocrinos gastroentero-pancreáticos, se recomienda iniciar el tratamiento con 20 mg de octreotide LAR cada cuatro semanas 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. Del mismo modo, en pacientes con TNE avanzados del intestino medio o de sitio primario desconocido, la dosis recomendada de octreotide LAR es 30 mg cada cuatro semanas. La dosis para control tumoral debe continuarse hasta la ausencia de progresión tumoral (European Medicines Agency 2014).



En Estados Unidos, la Administración de Alimentos y Medicamentos (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. Para el tratamiento sintomático de tumores carcinoides y VIPomas secretantes en pacientes sin



antecedente de tratamiento con octreotide se recomienda octreotide vía subcutánea 100-600 mcg/día en 2-4 dosis divididas por dos semanas seguidas de octreotide LAR 20 mg cada cuatro semanas por dos meses. En caso de pacientes que ya reciben octreotide, para estas mismas indicaciones, se recomienda 20 mg cada cuatro semanas por dos meses (Food and Drug Administration 2014).

En Perú, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú (DIGEMID) tiene autorizada la comercialización de tres presentaciones de octreotide LAR bajo las mismas indicaciones de la EMA: 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.; y LVF depot 20 mg con registro sanitario R.S.: EE02805 hasta el 29/03/2021 a favor de Distribuidora Droguería Sagitario S.R.L. (DIGEMID 2019).



Según el sistema informático SAP R/3-EsSalud, el costo unitario de una ampolla de octreotide LAR de 20 mg adquirido por EsSalud en el año 2018 asciende a S/ 2 800.0 a Química Suiza S.A.C., y de S/ 3 090.0 a Distribuidora Droguería Sagitario S.R.L. 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/ 36 400 y S/ 40 170 (según el proveedor). Asimismo, a dosis de 30 mg cada cuatro semanas, el costo anual de tratamiento con octreotide sería de S/ 56 000 y S/ 61 800 (según el proveedor y costos unitarios de la presentación de 20 mg). Los costos anuales de octreotide (según dosis mínima y máxima) según proveedor se muestran a continuación.



Tabla 1. Costos anuales con octreotide LAR.

Producto	Presentación	Dosis	Ampollas requeridas	Costo unitario* (S/)	Costo anual (S/)
Octreotide*	20 mg liberación lenta	20-30 mg cada cuatro semanas**	13-20	2 800 [†]	36 400-56 000
Octreotide*	20 mg liberación lenta	20-30 mg cada cuatro semanas**	13-20	3 090 [‡]	40 170-61 800

*Fuente de información: Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 008-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019 basado en Sistema informático SAP R/3.


**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 es de 20 a 30 mg cada cuatro semanas.

[†] Adquirido a Química Suiza SAC (consulta realizada el 26 de diciembre de 2018).



[‡] Adquirido a Distribuidora Droguería Sagitario SRL (consulta realizada el 26 de diciembre de 2018).

III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA



Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica exhaustiva y jerárquica de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad del uso de octreotida LAR comparado con placebo en pacientes adultos con tumor neuroendocrino gastrointestinal o de origen primario desconocido, metastásico o no resecable, sin tratamiento sistémico previo. Asimismo, con el propósito de complementar la evidencia y describir la tecnología sanitaria de interés, se revisó en primer lugar la información de etiqueta disponible de entes reguladores y normativos de autorización comercial como la FDA y EMA, así como la DIGEMID en el Perú.



Se empleó 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 adicionalmente, una búsqueda en la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA) y Google Advanced, y 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).

Por último, se buscaron ensayos clínicos en desarrollo o que no hayan sido publicados aún, en *ClinicalTrials.gov* (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 evaluada y así 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 estrategias de búsqueda que incluyeron términos relacionados a la población de interés, la intervención, y tipos de publicaciones de interés. Se emplearon términos MeSH³, términos controlados y términos generales de lenguaje libre junto con operadores booleanos⁴ 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 del 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™ X9 (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 y en caso de seleccionar una RS que incluya tanto ECA como estudios observacionales, se optará por extraer y evaluar de forma independiente los ECA fase III identificados en dichas RS.

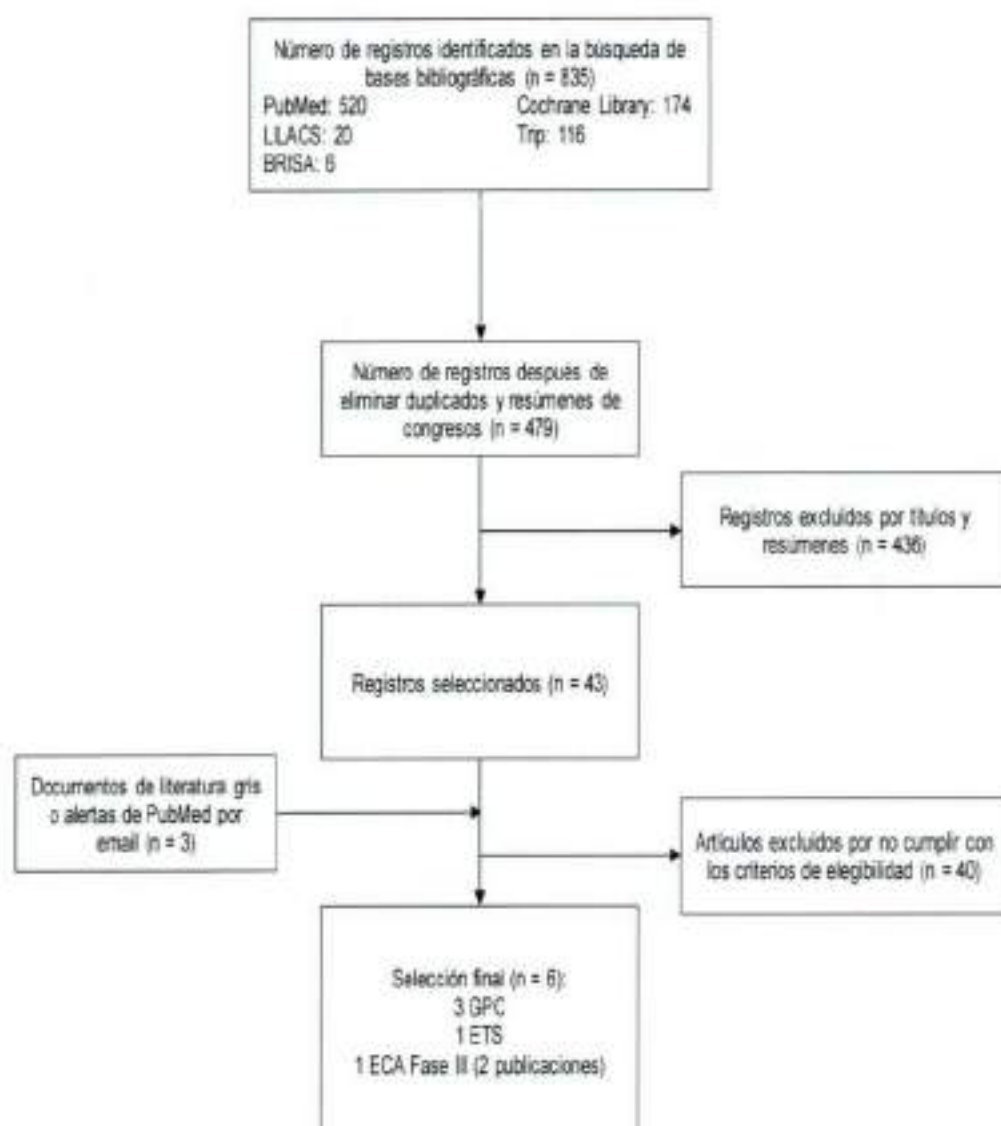
Finalmente, con la estrategia de búsqueda diseñada para PubMed, se generaron alertas diarias vía correo electrónico con el objetivo de identificar estudios publicados luego del 15 de febrero de 2019.

³ 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.

⁴ 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; 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 gastrointestinal o de origen primario desconocido, 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.

Evaluación de tecnologías sanitarias (ETS)

Publicaciones 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).

Ensayos Clínicos

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia:

- Rinke A, Wittenberg M, Schade-Brittinger C, Aminossadati B, Ronicke E, Gress TM, et al., 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*. 2017;104(1):26-32.



- Rinke A, Muller HH, Schade-Brittinger C, Klose KJ, Barth P, Wied M, et al. (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. *Journal of clinical oncology*. 2009;27(28):4656-63.

Ensayos Clínicos en curso o no publicados en *ClinicalTrials.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 2019)

Es una guía sobre TNE y tumores 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 (1⁵, 2A⁶, 2B⁷, y 3⁸).

Dentro de las recomendaciones para el manejo de pacientes con TNE gastrointestinales metastásicos y/o con enfermedad locoregional⁹ avanzada y no resecable, los elaboradores de la guía consideran que en pacientes asintomáticos o con baja carga tumoral se debe observar al paciente y brindar un seguimiento mediante imágenes de apoyo al diagnóstico o tratar con análogos de somatostatina, siendo octreotide una alternativa de terapia antitumoral sistémica. Asimismo, en pacientes con una carga tumoral clínicamente significativa, se recomienda el tratamiento con análogos de somatostatina, siendo octreotide una alternativa de terapia antitumoral sistémica de primera línea. De igual modo, se precisa que el tratamiento con análogos de

⁵ Categoría 1: en base a evidencia de alto nivel, existe un consenso uniforme del NCCN de que la intervención es apropiada.

⁶ Categoría 2A: en base a evidencia de bajo nivel, existe un consenso uniforme de NCCN de que la intervención es apropiada.

⁷ Categoría 2B: en base a evidencia de bajo nivel, existe un consenso de NCCN de que la intervención es apropiada.

⁸ Categoría 3: en base a cualquier nivel de evidencia, existe un gran desacuerdo de NCCN de que la intervención es apropiada.

⁹ Cuando la neoplasia afecta los ganglios regionales.





somatostatina deberá ser limitado a aquellos pacientes que tienen receptores positivos para somatostatina.

Por otro lado, en pacientes con síndrome carcinoide se recomienda el uso de análogos de somatostatina, siendo octreotide una alternativa para ser usada. En el caso de octreotide para control de síntomas se recomienda 150-250 mcg por vía subcutánea dos veces al día u octreotide LAR 20 a 30 mg intramuscular cada cuatro semanas. Mencionando además que la dosis y frecuencia puede ser incrementada según sea necesario para lograr el control sintomático y que los niveles terapéuticos de octreotide LAR podrían no alcanzarse a los 10-14 días después de su administración, por lo cual, octreotide de acción corta puede ser agregada al tratamiento para un rápido alivio sintomático.



En caso de tumores de sitio primario desconocido, la guía los clasifica en pobremente diferenciados y bien diferenciados. Para los tumores pobremente diferenciados, no se menciona a octreotide como una opción terapéutica. En tumores bien diferenciados, el tratamiento es similar a lo descrito en el párrafo anterior para el tratamiento del síndrome carcinoide.



Es válido acotar que todas las recomendaciones mencionadas por los elaboradores de la guía, se basan en una categoría 2A (en base a evidencia de bajo nivel, existe un consenso uniforme de NCCN de que la intervención es apropiada) y las recomendaciones a favor del uso de octreotide LAR se basaron en un ECA de fase III (estudio PROMID) que fue incluido en el presente dictamen y cuyos resultados son discutidos ampliamente más adelante.

En relación a la calidad de la guía, siguiendo los criterios considerados en el AGREE II del dominio de rigor metodológico, se puede mencionar que la actualización de esta GPC describe de manera general que fue realizada una búsqueda de literatura utilizando PubMed (no se especifica periodo de búsqueda) focalizada en ECA, GPC, RS, meta-análisis y estudios de validación. Asimismo, se menciona en la guía que la evidencia incluida fue seleccionada y discutida por un panel revisor de la NCCN. Siendo así, los autores del presente dictamen consideran que la guía presenta limitaciones metodológicas, tales como: la búsqueda en una única base de datos bibliográfica (PubMed), la falta de una descripción amplia y clara de los criterios empleados para seleccionar la evidencia, y la falta de un proceso establecido de validación y revisión externa de la guía. En cuanto a los potenciales conflictos de interés, se puede apreciar que ocho miembros del panel (n=40) elaborador de la guía, reportaron tener vínculos con la empresa farmacéutica productora de octreotide.

De este modo, la NCCN recomienda el uso de octreotide LAR para el control de síntomas (síndrome carcinoide) y está incluido dentro de las alternativas de terapia sistémica antitumoral para la población de interés de la pregunta PICO del presente



dictamen. Sin embargo, en pacientes asintomáticos o con baja carga tumoral, la NCCN también recomienda la observación de los pacientes con la misma categoría de evidencia y consenso, lo que sugiere que algunos pacientes pueden no beneficiarse de recibir un tratamiento sistémico en etapas iniciales de la enfermedad. Respecto a la relevancia de las recomendaciones establecidas en la guía para responder a la pregunta PICO del presente dictamen, se debe tener en consideración que estas recomendaciones se derivan del estudio PROMID, evidencia que es revisada al detalle en la sección de ECA del presente dictamen y que fue considerada de bajo nivel según la gradación de la NCCN.

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



Es una guía canadiense elaborada por el Programa de Atención Basada en la Evidencia (PEBC) del *Cancer Care Ontario*, cuyo propósito fue determinar qué terapia sistémica antineoplásica es más efectiva para mejorar los resultados clínicos en pacientes con TNE gastroenteropancreáticos incurables. Se desarrolló mediante una búsqueda de RS y ECA fase II y III, publicadas entre 2008 y 13 de junio de 2016, en las bases de datos bibliográficas de MEDLINE, Embase y Cochrane Library. Es relevante mencionar que, las recomendaciones establecidas en esta guía no tienen un sistema de gradación ni clasificación de la evidencia, por lo cual, no es posible clasificar sus recomendaciones. La guía plantea como pregunta de investigación ¿cuál de las terapias sistémicas antineoplásicas (quimioterapia, análogos de la somatostatina, interferón alfa, o tratamientos dirigidos, es más efectivo en mejorar los resultados clínicos, tales como, sobrevida libre de progresión, sobrevida global, tasa de respuesta global, mediana de sobrevida, control de síntomas, reducción de biomarcadores, calidad de vida) y minimización de los eventos adversos en pacientes con TNE gastroenteropancreáticos incurables.



La recomendación 2 de la guía considera que, en pacientes con TNE no pancreáticos, como es el caso de la población de interés del presente dictamen, se les debe ofrecer dentro de las alternativas a análogos de la somatostatina (ej. octreotide LAR). La evidencia citada para establecer la recomendación de octreotide LAR se basa en estudio PROMID cuyos resultados son discutidos más adelante. Además, dentro de la evidencia clave para establecer la recomendación 2 los autores de la guía precisan que los resultados de un análisis interino publicado por Rinke *et al.* (estudio PROMID), no encontró diferencias en la sobrevida global con el uso de octreotide vs. placebo (Hazard ratio -HR, tasa de riesgo instantánea-: 0.83; IC 95 %: 0.47 - 1.46; p=0.51) (Rinke *et al.* 2017). Estos resultados son de crucial importancia para el presente dictamen considerando que la sobrevida global es un desenlace clínico relevante dentro de la pregunta PICO. Finalmente, dentro de las conclusiones, los elaboradores de la guía consideran que la evidencia que apoya sus recomendaciones tiene limitaciones debido



a la rareza de los TNE junto con la dificultad de realizar estudios clínicos en esta población.

Considerando los criterios AGREE II del dominio de rigor metodológico, se observa que la actualización de esta GPC describe de manera general que se realizó una búsqueda de literatura en tres bases de datos bibliográficas sin brindar mayores detalles de la misma. Por otra parte, se precisa que la evidencia incluida fue seleccionada y discutida por un panel de expertos temáticos y en diseño metodológico que elaboraron la versión preliminar. Sumado a un proceso de revisión externa que se realizó mediante consulta directa con un grupo de expertos y de profesionales de la salud canadienses interesados en el desarrollo de la guía. Dentro de los potenciales conflictos de interés, tres de los autores (n=3) de la guía recibieron financiamiento por Novartis (fabricante de la tecnología evaluada).



En síntesis, los elaboradores de la guía recomiendan el uso de octreotide LAR como terapia sistémica antineoplásica para la población de interés del presente dictamen. No obstante, consideran que la evidencia que sustenta su recomendación tiene limitaciones ya que no ha demostrado un beneficio en la supervivencia global y debido a la dificultad de realizar estudios en la población de interés por la baja incidencia de la enfermedad.

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 elaborada por el *Alberta Provincial Endocrine Tumour Team* en Canadá sobre análogos de somatostatina para el manejo de TNE. Una versión inicial fue publicada en noviembre de 2013 y actualizada en marzo de 2015 con la finalidad de brindar recomendaciones acerca del uso de análogos de somatostatina para TNE y para definir el grupo de pacientes que puedan recibir estos agentes terapéuticos.

Los elaboradores de la guía plantean dos preguntas a responder. La primera es «¿son los análogos de la somatostatina efectivos para el manejo de los síntomas en los síndromes secretores resultantes de tumores neuroendocrinos? Si es así, ¿para qué pacientes y cuáles son los regímenes de dosificación apropiados?». La segunda pregunta es «¿son los análogos de la somatostatina eficaces para retrasar la progresión tumoral en pacientes con tumores neuroendocrinos? Si es así, ¿para qué pacientes y cuáles son los regímenes de dosificación apropiados?». Así, la guía desarrolla la búsqueda de evidencia orientada a dos de los objetivos de tratamiento en pacientes con TNE: el control sintomático y el control tumoral, que son dos de las condiciones de tratamiento aprobadas por la EMA a comparación de la FDA que solo tiene autorizada su comercialización para el control sintomático de los TNE.



La guía recomienda (sin mencionar una gradación) en pacientes con síndromes secretantes sintomáticos el uso de análogos de la somatostatina para el control de síntomas, entre los que se incluye el síndrome carcinoide, gastrinomas, insulinomas, somatostatinomas, glucagonomas, y VIPomas con enfermedad locoregional¹⁰ o metastásica. Para el control sintomático se recomienda iniciar con octreotide de acción corta de 100-250 mcg vía subcutánea tres veces al día durante una a dos semanas continuando con octreotide LAR 20-30 mg intramuscular cada cuatro semanas. Se precisa además que la dosis y frecuencia puede ser incrementada para el control sintomático según las necesidades clínicas del paciente o que se puede agregar octreotide de acción para el rápido alivio de síntomas. Cabe precisar que dentro de la discusión de la guía, se cita evidencia que respaldaría las recomendaciones de la tecnología, la misma que corresponde a estudios observacionales o ensayos clínicos fase II o estudios que no usaron placebo como comparador (Berkovic et al. 2007, Souquet et al. 1987, Wood et al. 1985, Rubin et al. 1999, Brizzi et al. 2009), por lo que fueron excluidos del cuerpo de la evidencia del presente dictamen.



En el caso de control tumoral los elaboradores de la guía consideran que octreotide LAR ha mostrado reducir la progresión tumoral comparado con placebo, en pacientes con TNE locoregionales irresecables o metastásicas (bajo grado), bien diferenciados, de origen del intestino medio y aquellas de origen desconocido que podrían tener origen primario en el intestino medio. Por este efecto, los autores de la guía consideran que octreotide LAR debería ser indicado como tratamiento para el control tumoral en pacientes con TNE locoregionales irresecables o metastásicas, bien diferenciados (bajo grado) de origen en el intestino medio en quienes la enfermedad progresa independientemente del estado funcional del tumor. La dosis de octreotide LAR recomendada para control tumoral es de 30 mg vía intramuscular cada cuatro semanas. Al igual que las otras guías, esta recomendación se basó en estudio PROMID que es descrito más adelante. Adicionalmente, se precisa que octreotide LAR no ha sido comparado con placebo en ECA de fase III en pacientes con TNE pobremente diferenciados del intestino medio o de otras localizaciones con enfermedad locoregional irresecable o metástasis a distancia.



En relación a la calidad de la guía, según los criterios incluidos en el AGREE II del dominio de rigor metodológico, se menciona que para la actualización de esta GPC se realizó una búsqueda de literatura en PubMed publicada hasta mayo de 2013, junto con una búsqueda en la base de datos de resúmenes de los congresos de la *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) entre 2009 hasta marzo 2012. La búsqueda se centró en recabar ECAs de fase II y III. Posteriormente, las búsquedas fueron actualizadas hasta octubre 2014 y se incluyeron las bases de datos bibliográficas: PubMed, MEDLINE y Embase. La guía también menciona que la evidencia incluida fue seleccionada y revisada por un grupo de trabajo conformado por miembros del equipo

¹⁰ Cuando la neoplasia afecta los ganglios regionales.



de tumores neuroendocrinos de la provincia de Alberta que elabora una guía preliminar y que es sometida a un proceso de revisión abierta o de un miembro del equipo provincial de tumores. Como limitaciones metodológicas de esta guía, se puede considerar la falta de una descripción clara de los criterios para seleccionar la evidencia y la falta de una gradación de las recomendaciones. Sumado a lo anterior, no existe una declaración individual de potenciales conflictos de interés, pero se menciona que algunos miembros del equipo de tumores endocrinos provinciales de Alberta participan en investigaciones financiadas por la industria farmacéutica o tienen otros posibles conflictos de interés.

De este modo, esta guía recomienda el uso de octreotide LAR, tanto para el control de síntomas (síndrome carcinoide) (dosis de 20-30 mg intramuscular cada cuatro semanas) como para el control tumoral en la población de interés del presente dictamen, limitándolo a pacientes en quienes la enfermedad progresa independientemente del estado funcional del tumor (dosis de 30 mg intramuscular cada cuatro semanas). La recomendación de octreotide LAR para el control tumoral se basa en el ensayo clínico de fase III PROMID, cuyos resultados son discutidos más adelante, mientras que su recomendación para control de síntomas se basa en evidencia de baja calidad, no incluida en el presente dictamen debido al diseño del estudio.



ii. EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Ministerio de Salud de Chile. (2017) - Informe de Evaluación Científica Basada en la Evidencia Disponible. Tumores Neuroendocrinos (TNE) (Ministerio de Salud de Chile 2017)

El Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Salud Basada en Evidencia, realizó una evaluación de tecnología sanitaria (ETS) con el objetivo de evaluar la evidencia disponible del tratamiento farmacológico en pacientes con TNE, incluyendo a octreotide LAR.

La ETS considera que octreotide LAR es indicado a dosis de 30 mg cada cuatro semanas hasta la progresión tumoral. Los elaboradores de la ETS consideran que los «efectos» de octreotide LAR se basan en solo una ECA (estudio PROMID) y concluyen que al comparar octreotide LAR vs. placebo como terapia antitumoral para tumores neuroendocrinos avanzados, bien diferenciados, de intestino medio, sin tratamiento previo, con síndrome carcinoide, «no disminuye la mortalidad» (Riesgo relativo (RR): 1.07; IC 95 %: 0.7-1.63) y «probablemente se asocia a un mínimo o nulo aumento de los efectos adversos» (grado 3 y 4) (RR: 1.13; IC 95 %: 0.54-2.37). La estimación de estos resultados se basó en el estudio PROMID, el cual es descrito más adelante. No se describen resultados sobre la calidad de vida o en la reducción de síntomas carcinoideos.



Esta ETS considera que octreotide LAR supera el umbral de alto costo al tener un costo anual por paciente de aproximadamente 23 millones de pesos; no obstante, y a pesar de la falta de beneficios en disminuir la mortalidad, se acepta que octreotide LAR sea financiado por el sistema de salud al no sobrepasar la disponibilidad del fondo estimado por el Ministerio de Hacienda.

Las conclusiones de la ETS son relevantes para responder a la pregunta PICO del presente dictamen. Así, los autores de la ETS consideran que octreotide LAR comparado con placebo no tiene beneficios en la supervivencia global y se podría asociar a un mínimo o nulo incremento de los eventos adversos grado 3 y 4 en pacientes con TNE avanzados con síndrome carcinoide basándose en los resultados del estudio PROMID, cuyos resultados son discutidos más adelante. No obstante, los autores de la ETS no se pronuncian acerca de los efectos en calidad de vida o control de síntomas neuroendocrinos en pacientes tratados con octreotide LAR.

iii. ENSAYOS CLÍNICOS

Ensayo clínico de fase III PROMID [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00171873) Identificador: NCT00171873

A continuación se describen los resultados de un ensayo clínico de fase III aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, realizado en 18 centros de Alemania, financiado por Novartis (fabricante de la tecnología evaluada), en el cual se evaluó la eficacia y seguridad de octreotide LAR en pacientes con TNE del intestino medio, que fueron reportados por Rinke *et al.* en dos publicaciones, la primera en el año 2009 (resultados del tiempo hasta la progresión del tumor, calidad de vida, reducción de síntomas, y eventos adversos) y la segunda en el año 2017 (resultados de supervivencia global).

Se incluyeron pacientes con tumores del intestino medio (que comprende intestino delgado hasta una parte del colon transverso) o de origen desconocido, metastásicos o localmente irresecables, bien diferenciados, con un estado de desempeño de Karnofsky de más de 60 % y sin opción de tratamiento curativo. Los pacientes con síntomas de síndrome carcinoide e incremento de los niveles urinarios de ácido acético 5-hidroxiindole incrementado se consideraron como portadores de un tumor funcional. Como criterios de exclusión se consideró a un antecedente de tratamiento con análogos de somatostatina mayor o igual a cuatro semanas o tratamiento previo con interferón alfa, quimioterapia o quimioembolización.

Se consideró como desenlace primario y de eficacia al tiempo hasta la progresión tumoral (TTP sigla del inglés *Time to Tumor Progression*) medida desde la fecha de asignación aleatoria hasta que la enfermedad progresa o hasta la muerte relacionada con la enfermedad. La respuesta tumoral fue determinada de manera cegada a nivel central. Asimismo, en [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) se puede observar que consideraron como



desenlaces de eficacia secundarios a la tasa de respuesta objetiva, respuesta bioquímica, control de síntomas, calidad de vida y sobrevida global (ClinicalTrials.gov 2005). La calidad de vida fue evaluada mediante el cuestionario de la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer (QLQ-C30, por sus siglas en inglés) con mediciones cada tres meses hasta la progresión tumoral. En pacientes con síndrome carcinoide, la respuesta clínica se evaluó mediante una reducción de síntomas a menos de un rubor por semana, menos de cuatro deposiciones por día y ausencia de dolor abdominal.

Para evaluar el TTP, se usó un *conservative intention-to-treat-analysis* (cITT) que incluye un mayor número de casos censurados en el grupo octreotide LAR (4 vs. 1 en placebo) por circunstancias clínicas. Cabe precisar que los autores no brindan mayores detalles o justificación del uso de un cITT para este desenlace.

La determinación del tamaño muestral estimó un total de 162 pacientes que incluyó una compensación por pérdidas en el seguimiento del 10 %. No obstante, solo se llegaron a incluir 85 pacientes con TNE metastásico o localmente inoperable del intestino medio de sitio desconocido con origen posible en el intestino medio que fueron aleatorizados a recibir 30 mg de octreotide LAR o placebo, mencionando los autores que se decidió suspender el reclutamiento debido a los resultados observados en el TTP y a la baja tasa de reclutamiento en el estudio.



Se asignaron aleatoriamente 42 pacientes al grupo de octreotide LAR y 43 pacientes al grupo de placebo (población de análisis por intención a tratar) entre mayo 2001 y enero 2008. Se administró octreotide LAR 30 mg o cloruro de sodio por vía intramuscular cada 28 días y se continuó el tratamiento hasta la progresión tumoral documentada mediante tomografía computarizada o resonancia magnética. La asignación centralizada de los grupos se realizó 1:1 y fue estratificada según centro de estudio y los posibles factores pronósticos de la funcionalidad del tumor, presencia de metástasis a distancia, índice Ki-67 y edad.



Resultados

De los 85 pacientes inicialmente aleatorizados, cuatro (4/42) y uno (1/43) fueron censurados debido a que no se cumplieron o confirmaron los criterios de inclusión del estudio en los grupos asignados a recibir octreotide LAR y placebo, respectivamente, conformando esta la población para el análisis cITT (38 en el grupo octreotide LAR y 42 en el grupo placebo). Asimismo, la población por protocolo incluyó un total de 30 en el grupo octreotide LAR y 40 pacientes en el grupo placebo, como consecuencia de la censura de 12/42 y 3/43 pacientes, respectivamente. El estudio tuvo una mediana de exposición al tratamiento de 70.5 meses (rango: 1.2 a 140.2) en el grupo de octreotide LAR y 53.1 meses (rango: 0.1 a 127) con placebo. Asimismo, para los datos de sobrevida global se tuvo una mediana de seguimiento de 96 meses. A continuación, se

reportan principalmente los desenlaces clínicamente relevantes para la población de interés del presente dictamen.



Rinke A, Wittenberg M, Schade-Brittinger C, Aminossadati B, Ronicke E, Gress TM, 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(1):26-32 (Rinke et al. 2017)

Resultados en la sobrevida global

Luego de la aleatorización, se siguieron a los pacientes hasta mayo de 2014 (mediana de seguimiento 96 meses). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la sobrevida global en el análisis ITT entre octreotide LAR y placebo con una mediana en la sobrevida global de 84.7 meses y 83.7 meses respectivamente (HR: 0.83; IC 95 %: 0.47-1.46; p=0.51).



Rinke A, Muller HH, Schade-Brittinger C, Klose KJ, Barth P, Wied M, 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. Journal of clinical oncology. 2009;27(28):4656-63. (Rinke 2009)

Resultados en la calidad de vida

Los resultados del primer análisis interino publicado en el año 2009 (Rinke et al. 2009) reporta que no hubo diferencias entre los grupos tratados con octreotide LAR y placebo en las puntuaciones del cuestionario QLQ-C30 a los seis meses de tratamiento (Porcentaje de cambio: 2.1; IC 95 %: -7.8 a 12.0; valor de p=0.6738).



Resultados en respuesta sintomática

Asimismo, a los seis meses de tratamiento no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en la respuesta sintomática según porcentaje de pacientes que lograron una reducción del rubor (Porcentaje de cambio: 45.0%; IC 95 %: 7.5 a 82.5; valor de p=0.0836), diarrea (Porcentaje de cambio: 19.0%; IC 95 %: -26.7 a 64.8; valor de p=0.5594), y dolor abdominal (Porcentaje de cambio: 30.0%; IC 95 %: -9.7 a 69.7; valor de p=0.3498).

Resultados en el tiempo hasta la progresión tumoral

Se reportaron los resultados en la población cITT, observándose 26 y 40 progresiones de la enfermedad o muertes relacionadas con la enfermedad en el grupo octreotide LAR



y placebo respectivamente (HR 0.34; IC 95 %: 0.20-0.59; valor de $p < 0.001$), con una mediana hasta la progresión tumoral de 14.3 meses (IC 95 %: 11.0-28.8) en octreotide LAR y 6.0 meses (IC 95 %: 3.7-9.4) en el grupo placebo.

Resultados en seguridad

Se informaron eventos adversos serios en 11 (26.2 %) pacientes tratados con octreotide LAR y en 10 (23.3 %) pacientes tratados con placebo de la población ITT. Con los datos del total de eventos adversos serios reportados en el primer análisis interino (Rinke et al. 2009) y en ClinicalTrials.gov (NCT00171873), se procedió a estimar el RR para la aparición de eventos adversos serios mediante el comando `csi` en Stata versión 14.2 (StataCorp LP, College Station, TX, USA) con la sintaxis: `csi 11 10 31 33, level (95)`, obteniéndose un RR de 1.13 con IC 95 %: 0.54-2.37 y valor de $p = 0.754$. No se reportaron muertes relacionadas con el tratamiento en ningún grupo. Los eventos adversos no serios más frecuentes fueron a nivel de tracto gastrointestinal (seis con octreotide LAR y ocho con placebo), en el sistema hematopoyético (cinco con octreotide LAR y uno con placebo), y en el estado general (ocho con octreotide LAR y dos con placebo). Se procedió a estimar el RR para la aparición de eventos adversos no serios mediante el comando `csi` en Stata versión 14.2 (StataCorp LP, College Station, TX, USA) con la sintaxis: `csi 19 11 23 32, level (95)`, obteniéndose un RR de 1.76 con IC 95 %: 0.96-3.25 y valor de $p = 0.058$.



Comentarios sobre el estudio PROMID

El estudio PROMID evaluó como desenlace primario al tiempo hasta la progresión del tumor. Otros desenlaces evaluados como secundarios fueron: supervivencia global, tasa de respuesta objetiva, respuesta bioquímica, control de síntomas, calidad de vida y seguridad. Cabe precisar que para el estudio se determinó un tamaño de muestra de 162 pacientes; sin embargo, solo se reclutó el 52,5 % (85/162 pacientes) de la muestra estimada; es decir, no se llegó a un suficiente número de pacientes que permita obtener estimaciones precisas o encontrar diferencias estadísticamente significativas cuando en realidad existen, por lo cual la validez interna del estudio se ve seriamente afectada y sus resultados deben ser tomados e interpretados con precaución.




Los resultados del estudio PROMID no mostraron que octreotide LAR comparado con placebo ofrezca beneficios en desenlaces clínicamente relevantes, centrados en el paciente, como la supervivencia global o la calidad de vida, y en desenlaces propios de la enfermedad como la respuesta sintomática (reducción en número de episodios de: rubor, diarrea y dolor abdominal) en pacientes con tumores neuroendocrinos del intestino medio o de origen desconocido, metastásicos o localmente irreseables, bien diferenciados, y sin opción de tratamiento curativo. Además, no se encontraron diferencias en cuanto a la seguridad comparado con placebo. Por otro lado, es importante precisar que los desenlaces centrados en el tiempo hasta la progresión de la enfermedad, como la supervivencia libre de progresión y el tiempo hasta la progresión del




tumor, son considerados como desenlaces cuyo valor clínico es cuestionable en pacientes con TNE debido a su baja correlación con desenlaces de relevancia clínica como la SG y/o su falta de validación como desenlaces subrogados o sustituto de desenlaces clínicos finales (como SG o calidad de vida), mediante los cuales se pueda predecir el efecto de la terapia (beneficio y/o daño) (Lebwohl et al. 2009, Singh, Wang, and Law 2014).




V. DISCUSIÓN



En el presente dictamen preliminar de evaluación de tecnología sanitaria, se realizó una evaluación de la mejor evidencia disponible que incluyó alertas diarias en PubMed hasta la actualidad, sobre la eficacia y seguridad del uso de octreotide LAR comparado con placebo en pacientes adultos con tumor neuroendocrino gastrointestinal o de origen primario desconocido, metastásico o no resecable, sin tratamiento sistémico previo. En tal sentido, se identificaron tres GPC (NCCN 2019, Singh 2017, Alberta Health Services 2015), una ETS (Ministerio de Salud de Chile 2017), y un ECA fase III (estudio PROMID) con dos publicaciones por Rinke *et al.* 2009 y 2017, que incluyeron evidencia del uso de octreotide LAR en pacientes con TNE de intestino medio (comprende intestino delgado hasta una parte del colon transversal) o de origen primario desconocido, sin incluir a TNE gástricos, por lo cual las conclusiones del presente dictamen estarán circunscritas a esta población.



La evidencia central acerca del uso de octreotide LAR en la población de interés del presente dictamen deriva del estudio PROMID (Rinke *et al.*, 2009; Rinke *et al.*, 2017). Así, todas las recomendaciones y/o resultados presentados en las GPC y ETS incluidas en el presente dictamen se basaron en este estudio, cuyo objetivo fue evaluar la eficacia y seguridad de octreotide LAR en pacientes con tumores del intestino medio (comprende intestino delgado hasta una parte del colon transversal) o de origen desconocido, metastásicos o localmente irresecables, y bien diferenciados, sin tratamiento sistémico previo.



Cabe precisar que, respecto a las indicaciones aprobadas para la comercialización de octreotide LAR, no existe concordancia entre la FDA y EMA. En 1998 ambas agencias autorizaron el uso de octreotide LAR para el tratamiento de los síntomas asociados con los TNE gastrointestinales, mientras que, la EMA autorizó su uso en ese mismo año para control tumoral hasta la aparición de progresión tumoral en la población de interés de la presente pregunta PICO. En el caso de Perú, la DIGEMID aprobó la comercialización de octreotide LAR para las mismas indicaciones que la EMA.


En relación a la GPC de la NCCN (2019), los autores recomiendan el uso de octreotide LAR como una opción de terapia antitumoral sistémica y de síntomas carcinoides (20-30 mg cada cuatro semanas) en el tratamiento de pacientes con TNE metastásico y/o con enfermedad locoregional avanzada tanto en pacientes asintomáticos, con carga tumoral baja o con enfermedad clínicamente significativa (categoría 2A: basado en evidencia de bajo nivel, con un consenso uniforme de NCCN de que la intervención es apropiada). A su vez, la guía de Alberta Health Services (2015) recomienda el uso de octreotide LAR para el control de síntomas en TNE del intestino medio citando evidencia de baja calidad o estudios que no emplearon placebo como comparador, por lo que fueron excluidos del cuerpo de la evidencia del presente dictamen. Además, recomiendan su uso para el control tumoral basado en los resultados obtenidos en la

progresión tumoral del estudio PROMID. Por otro lado, las recomendaciones de la guía de Singh et al. (2017) consideran su uso para control tumoral en pacientes con TNE del intestino medio, irresecables o metastásicos, bien diferenciados, en quienes la enfermedad progresa independientemente del estado funcional del tumor, mencionando que la evidencia disponible tiene sus limitaciones debido a la rareza de la neoplasia y dificultad para realizar estudios en esta población.


La ETS elaborada por el Ministerio de Salud de Chile, considera que octreotide LAR «no disminuye la mortalidad» y «probablemente se asocia a un mínimo o nulo aumento de los efectos adversos». No obstante, a pesar de estas consideraciones, se recomendó que octreotide LAR sea incluido como uno de los medicamentos a financiar por el sistema de salud chileno por estar dentro de sus límites de financiamiento. De manera similar a las GPC, la evidencia reportada en esta ETS se basa en el estudio PROMID.

El estudio PROMID publicado por Rinke et al. (2009 y 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. Se incluyó como desenlace primario al tiempo de progresión tumoral, además de evaluar como desenlaces secundarios a la SG, calidad de vida, reducción de síntomas carcinoides y eventos adversos. De los desenlaces mencionados, la SG, calidad de vida, reducción de síntomas neuroendocrinos, y eventos adversos, son los principales desenlaces de interés de la presente pregunta PICO.


Una de las limitaciones 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 que se tenían planeado reclutar. El estudio PROMID incluyó un menor número de pacientes que el estimado según el protocolo del estudio. Así, una muestra menor que la ideal puede dar resultados sin el poder suficiente para detectar una diferencia entre los grupos y llegar a una conclusión con resultados falsos negativos y provocar con ello un error tipo II (Moher, Dulberg, and Wells 1994) o falsos positivos (error tipo I) donde se reportan diferencias cuando en realidad no las hay considerando que el valor de p disminuye a medida que aumenta el tamaño de la muestra. Además, el tamaño muestral adecuado impacta sobre la precisión de los resultados que permite la posibilidad de observar resultados similares cuando se repite un estudio. Esta precisión es cuantificada en estadística mediante el margen de error en el intervalo de confianza (Sullivan Lisa 2006). Así, un intervalo amplio indica que el resultado es poco preciso y viceversa. Dentro de los factores que pueden estar afectando los resultados de precisión de un estudio están las muestras pequeñas, por ello, los resultados del estudio PROMID generan incertidumbre al tener una menor precisión que la esperada debido a la inclusión de un menor tamaño de muestra.



Los resultados de eficacia no mostraron diferencias estadísticamente significativas en la SG (mediana de seguimiento 96 meses) entre octreotide LAR (n=42) y placebo (n=43) (HR: 0.83; IC 95 %: 0.47-1.46; p=0.51). Además, los resultados de un análisis interino que fue publicado en 2009 (Rinke et al. 2009), no mostraron diferencias en los promedios de las puntuaciones del cuestionario de calidad de vida QLQ-C30 a los seis meses de tratamiento ni en la respuesta sintomática de reducción del rubor, reducción de deposiciones, y dolor abdominal. Únicamente, en el TTP (realizado en un análisis cITT) reportan diferencias estadísticas en la mediana de tiempo hasta la progresión tumoral o muerte relacionada al tumor de 14.3 meses en octreotide LAR y 6.0 meses en el grupo placebo (HR 0.34; IC 95 %: 0.20-0.59; valor de p<0.001). De esta forma, los resultados del estudio PROMID muestran que octreotide LAR comparado con el placebo, presenta un efecto favorable en desenlaces clínicos intermedios (TTP) pero no en desenlaces clínicos finales relevantes (sobrevida global o calidad de vida).




Respecto a la seguridad, no se observaron diferencias en la ocurrencia de eventos adversos serios¹¹ entre octreotide LAR y el placebo. Sin embargo, se observó que un mayor número de eventos adversos no serios afectó al grupo de pacientes que recibió octreotide LAR (19/42) en comparación con el grupo que recibió placebo (11/43), a nivel del sistema hematopoyético o gastrointestinal y del estado general de los pacientes (fatiga y fiebre).




Se debe tener en cuenta que, la aprobación para comercialización de octreotide LAR en la población de interés por parte de la EMA, proviene de un estudio (PROMID) que mostró un efecto en la TTP comparado con placebo, pese a que las evaluaciones en el control de síntomas neuroendocrinos (rubor, diarrea y dolor abdominal), calidad de vida y SG (publicados años después de la aprobación), no demostraron beneficio alguno. De manera similar sucede con las GPC y ETS reportadas en el presente dictamen. Actualmente, la SG es considerada como el desenlace de mayor relevancia en estudios oncológicos y el uso de otros desenlaces centrados en la enfermedad del tiempo hasta la progresión de la enfermedad, como la supervivencia libre de progresión y el tiempo hasta la progresión del tumor, deben ser validados previamente para determinar si son sustitutos o subrogados de la SG o calidad de vida (Lebwohl et al. 2009). Esta validación resulta crucial ante los potenciales sesgos de medición o sesgos estadísticos que surgen de los estudios con bajo número de pacientes como los estudios realizados en enfermedades de baja prevalencia, así como también, ante la baja predicción que tienen los desenlaces intermedios con la supervivencia global (Lebwohl et al. 2009, Singh, Wang, and Law 2014). Tras una búsqueda bibliográfica adicional, se encontró que un estudio publicado por Singh et al. 2014 reportó que la mediana en el tiempo hasta la progresión tumoral en TNE tuvo una baja correlación con la mediana de SG ($R^2=0.216$).


¹¹ Un evento adverso serio es todo evento adverso en un paciente al que se administra un producto farmacéutico y que con cualquier dosis ocasiona la muerte; representa una amenaza inmediata para la vida; requiere una hospitalización o prolonga una hospitalización existente; u ocasiona un estado de discapacidad/incapacidad permanente o significativo.



Estos resultados fueron obtenidos mediante una regresión lineal de 24 brazos de estudios (incluido el estudio PROMID) aleatorizados y no aleatorizados. Del mismo modo, este estudio estimó mediante una regresión lineal un $R^2=0.030$ (baja correlación) entre la reducción del riesgo entre la supervivencia libre de progresión y la SG en seis estudios aleatorizados (incluido el estudio PROMID) (Singh, Wang, and Law 2014). Asimismo, otro estudio que incluyó al estudio PROMID, no reporta una alta correlación (correlación de Spearman: 0.587; IC 95 %: 0.249-0.925) entre la mediana en la supervivencia libre de progresión con la mediana de la SG (Imaoka et al. 2017). Por lo tanto, aunque los resultados del estudio PROMID muestran diferencias estadísticas en el TTP el beneficio clínico atribuido a octreotida LAR en términos de SG y calidad de vida aún es incierto.




Adicionalmente, el médico especialista clínico, autor del presente dictamen, Dr. Alberto Alejandro Teruya Gibu, manifestó que al tener los tumores TNE secretores una lenta evolución, una mayor parte de pacientes aquejan de síntomas neuroendocrinos (rubor, dolor abdominal diarrea, entre otros), por lo cual el control de estos síntomas es un desenlace de interés evaluado en el presente dictamen, considerando además, que la FDA, EMA y DIGEMID coinciden en la aprobación octreotida LAR para el control de síntomas neuroendocrinos. No obstante, según los resultados del estudio PROMID, el especialista manifiesta que en la población PICO de interés del dictamen, el uso de octreotida LAR no mostró una reducción de los síntomas neuroendocrinos comparado con placebo.



En resumen, la evidencia encontrada sobre octreotida LAR como una alternativa de tratamiento para el tratamiento de pacientes con TNE intestinal o de origen primario desconocido, metastásico o no resecable, sin tratamiento sistémico previo, muestra alta incertidumbre considerando que los resultados del estudio PROMID fueron obtenidos en el 52,5 % (85/162 pacientes) de la muestra estimada, no mostrando diferencias entre octreotida LAR y placebo en la SG, calidad de vida, seguridad o control de síntomas carcinoides. Esta alta incertidumbre respecto al beneficio neto ganado con octreotida LAR sumado al alto costo de la tecnología, no justificaría el costo de oportunidad ni la inversión requerida para un sistema público de servicios de salud. Por lo tanto, la inversión de los recursos en EsSalud para continuar financiando octreotida LAR puede poner en riesgo la financiación de otros servicios de salud a los asegurados. Así, a la fecha no se disponen de suficientes argumentos técnicos que respalden el uso de octreotida LAR en los pacientes incluidos dentro de la pregunta PICO del presente dictamen.

VI. CONCLUSIONES

- 
- En el presente documento se evaluó la evidencia científica publicada hasta febrero 2019 en relación al uso de octreotide LAR comparado con placebo en pacientes adultos con tumor neuroendocrino gastrointestinal o de origen primario desconocido, bien diferenciado, metastásico o no resecable, sin tratamiento sistémico previo.
 - A la fecha, la evidencia acerca del uso de octreotide LAR para la población de la pregunta PICO de interés del presente dictamen, recaen sobre un ECA fase III (PROMID).
 - El estudio PROMID publicado por Rinke et al. (2009 y 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. Se evaluó como desenlace primario al tiempo hasta la progresión tumoral y como desenlaces secundarios a la sobrevida global, la calidad de vida, la reducción de los síntomas carcinoides, y los eventos adversos.
 - Los resultados de eficacia 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 QLQ-C30 ni en la respuesta sintomática de reducción del rubor, reducción de deposiciones, y dolor abdominal. El principal resultado de octreotide LAR se basa en el efecto encontrado en la TTP, sin embargo, el valor clínico de este desenlace es cuestionable debido a su baja correlación con desenlaces de relevancia clínica como la SG o calidad de vida. Finalmente, no se encontraron diferencias en la frecuencia de eventos adversos entre octreotide LAR y placebo.
 - De este modo, octreotide LAR en TNE intestinal o de origen primario desconocido, bien diferenciado, metastásico o no resecable, sin tratamiento sistémico previo, no ha demostrado tener un beneficio positivo en la sobrevida global o en la calidad de vida comparado con placebo, ni en desenlaces de interés para la pregunta PICO del presente dictamen como el control de síntomas neuroendocrinos. Octreotide LAR solo ha mostrado tener efectos en desenlaces de cuestionable relevancia clínica como el tiempo hasta la progresión tumoral, para el cual la evidencia disponible actualmente no ha mostrado una asociación predictiva con una mejor sobrevida global o calidad de vida.



DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 028-SDEFFYOTS-DETS-IETS-2019
EFICACIA Y SEGURIDAD DE OCTREOTIDE DE LIBERACIÓN LENTA (OCTREOTIDE LAR) COMPARADO CON PLACEBO PARA EL
TRATAMIENTO DE TUMOR NEUROENDOCRINO GASTROINTESTINAL O DE ORIGEN PRIMARIO DESCONOCIDO, METASTÁSICO O NO
RESECABLE, SIN TRATAMIENTO SISTÉMICO PREVIO

- En consecuencia, la evidencia proveniente del estudio PROMID no permite identificar un beneficio neto de octreotide LAR, frente al placebo, en nuestra población y desenlaces de interés. Así, en la actualidad, con la evidencia disponible, no se disponen de los argumentos técnicos que respalden una recomendación favorable para el uso de octreotide LAR en la población de la pregunta PICO de interés el presente dictamen.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI no recomienda el uso de octreotide LAR en pacientes adultos con TNE intestinal o de origen primario desconocido, 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 TNE gastrointestinal o de origen desconocido 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 TNE gastrointestinal o de origen primario desconocido, 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.º 003-IETSI-ESSALUD-2016.




VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS



Agencia Española de Medicamentos. 2016. "Octreotida GP-PHARM." In. https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/69525/69525_ft.pdf.


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>.

Anthony, Lowell, and Pamela U. Freda. 2009. "From somatostatin to octreotide LAR: evolution of a somatostatin analogue." *Current medical research and opinion* 25 (12):2989-2999. doi: 10.1185/03007990903328959.



Berkovic, M. C., V. Altabas, D. Herman, D. Hrabar, V. Goldoni, B. Vizner, and V. Zjacic-Rotkvic. 2007. "A single-centre experience with octreotide in the treatment of different hypersecretory syndromes in patients with functional gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors." *Coll Antropol* 31 (2):531-4.

Brizzi, M. P., A. Berruti, A. Ferrero, E. Milanese, M. Volante, F. Castiglione, N. Birocco, S. Bombaci, D. Perroni, B. Ferretti, O. Alabiso, L. Ciuffreda, O. Bertetto, M. Papotti, and L. Dogliotti. 2009. "Continuous 5-fluorouracil infusion plus long acting octreotide in advanced well-differentiated neuroendocrine carcinomas. A phase II trial of the Piemonte oncology network." *BMC Cancer* 9:388. doi: 10.1186/1471-2407-9-388.



ClinicalTrials.gov. 2005. Study to Investigate the Antiproliferative Effect of Octreotide in Patients With Metastasized Neuroendocrine Tumors of the Midgut. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00171873>.

DIGEMID. 2019. "Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos." In. <http://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx>.

EsSalud. 2017. "Petitorio Farmacológico de EsSalud 2011. Documento de consulta concordado a las normativas institucionales publicadas a setiembre del 2017." In. http://www.essalud.gob.pe/ietisi/pdfs/normas/petitorio_farmacologico.pdf.

European Medicines Agency. 2014. "Sandostatin LAR." In. https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/sandostatin-lar-article-30-referral-annex-iii_en.pdf.

Food and Drug Administration. 2014. "Sandostatin LAR depot." In. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2014/021008Orig1s028.pdf.

Imaoka, H., M. Sasaki, H. Takahashi, Y. Hashimoto, I. Ohno, S. Mitsunaga, K. Watanabe, K. Umemoto, G. Kimura, Y. Suzuki, and M. Ikeda. 2017. "Progression-free survival as a surrogate endpoint in advanced neuroendocrine neoplasms." *Endocr Relat Cancer* 24 (9):475-483. doi: 10.1530/erc-17-0197.

Jensen, Robert T. 2016. "Tumores endocrinos del tubo digestivo y páncreas." In *Harrison. Principios de Medicina Interna, 19e*, edited by Dennis Kasper, Anthony Fauci, Stephen Hauser, Dan Longo, J. Larry Jameson and Joseph Loscalzo. New York, NY: McGraw-Hill Education.



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.

Lebwohl, D., A. Kay, W. Berg, J. F. Baladi, and J. Zheng. 2009. "Progression-free survival: gaining on overall survival as a gold standard and accelerating drug development." *Cancer J* 15 (5):386-94. doi: 10.1097/PPO.0b013e3181b9c5ec.

Lloyd, Ricardo V, Robert Y Osamura, Günter Klöppel, Juan Rosai, Fred T Bosman, Elaine S Jaffe, Sunil R Lakhani, and Hiroko Ohgaki. 2017. *WHO classification of tumours of endocrine organs*: International Agency for Research on Cancer.

Medrano Guzmán, Rafael, Aura Erazo Valle- Solís, Isabel Alvarado Cabrero, Francisco Javier Ochoa Carrillo, Rocío Citali Brom Valladares, Rafael Barreto Zúñiga, Claudia Ramírez Rentería, Sergio Hernández García, Teodoro Romero Hernández, Rocío Ramírez Aceves, Adrián Cravioto Villanueva, Juan José Chávez Rodríguez, Germán Calderillo Ruiz, and Juan Pablo Flores Gutiérrez. 2014. "Actualización de las Guías de Diagnóstico y Tratamiento de Tumores Neuroendocrinos y Gastroenteropancreáticos del Grupo de Trabajo en NET-GEP de México." *Gaceta Mexicana de Oncología* 61 (5):3-16.



Ministerio de Salud. 2018. "Resolución Ministerial N° 1361-2018-MINSA. Aprobar el Documento Técnico: Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud, el mismo que forma parte integrante de la presente Resolución Ministerial." In. http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Normatividad/2018/RM_1361-2018.pdf.



Ministerio de Salud de Chile. 2017. "Informe de Evaluación Científica Basada en la Evidencia Disponible. Tumores Neuroendocrinos (TNE)." accessed 27 de diciembre de 2018. <https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2017/10/tne.pdf>.

Moher, David, Corinne S. Dulberg, and George A. Wells. 1994. "Statistical Power, Sample Size, and Their Reporting in Randomized Controlled Trials." *JAMA* 272 (2):122-124. doi: 10.1001/jama.1994.03520020048013.

National Comprehensive Cancer Network. 2019. "NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Neuroendocrine and Adrenal Tumors (Version 1.2019)." In. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/neuroendocrine.pdf.

Novartis. 2002. "Sandostatin." In. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2003/19667scrm044_Sandostatin_label.pdf.

Oronsky, Bryan, Patrick C. Ma, Daniel Morgensztern, and Corey A. Carter. 2017. "Nothing But NET: A Review of Neuroendocrine Tumors and Carcinomas." *Neoplasia (New York, N.Y.)* 19 (12):991-1002. doi: 10.1016/j.neo.2017.09.002.

Rinke, A., H. H. Müller, C. Schade-Brittinger, K. J. Klöse, 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.

Salazar, Ramon, Carlos Villabona, and Joan Fabregat. 2006. "Tumores neuroendocrinos gastrointestinales y pancreáticos." *Medicina Clínica* 127 (6):227-231. doi: 10.1157/13091016.



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.

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.

Singh, Simron, X Wang, and C Law. 2014. "Association between time to disease progression end points and overall survival in patients with neuroendocrine tumors." *Gastrointest Cancer Targets Ther* 2014:103-113.



Souquet, J. C., G. Sassolas, J. Forichon, P. Champetier, C. Partensky, and J. A. Chayvialle. 1987. "Clinical and hormonal effects of a long-acting somatostatin analogue in pancreatic endocrine tumors and in carcinoid syndrome." *Cancer* 59 (9):1654-60.

Sullivan Lisa, M. 2006. "Estimation From Samples." *Circulation* 114 (5):445-449. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.600189.

Wood, S. M., M. E. Kraenzlin, T. E. Adrian, and S. R. Bloom. 1985. "Treatment of patients with pancreatic endocrine tumours using a new long-acting somatostatin analogue symptomatic and peptide responses." *Gut* 26 (5):438-44. doi: 10.1136/gut.26.5.438.

Yao, James C., Manal Hassan, Alexandria Phan, Cecile Dagohoy, Colleen Leary, Jeannette E. Mares, Eddie K. Abdalla, Jason B. Fleming, Jean-Nicolas Vauthey, Asif Rashid, and Douglas B. Evans. 2008. "One Hundred Years After "Carcinoid": Epidemiology of and Prognostic Factors for Neuroendocrine Tumors in 35,825 Cases in the United States." *Journal of Clinical Oncology* 26 (18):3063-3072. doi: 10.1200/jco.2007.15.4377.

IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO

ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

Tabla 1. Estrategia de Búsqueda en PubMed.

Base de datos	PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/)	Resultado
	Fecha de búsqueda: 15 de febrero de 2019	
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 en Cochrane Library.

Base de datos	Cochrane Library (http://www.cochranelibrary.com/)	Resultado
	Fecha de búsqueda: 15 de febrero de 2019	
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 en LILACS.

Base de datos	LILACS (http://pesquisa.bvsalud.org/)	Resultado
	Fecha de búsqueda: 15 de febrero de 2019	
Estrategia	#1 Octreotide OR octreótido OR octreotide	151
	#2 Neuroendocrine OR neuroendocrino OR neuroendócrino	761
	#3 #1 AND #2	20

Tabla 4. Estrategia de búsqueda en Trip.

Base de datos	Trip (https://www.tripdatabase.com/)		Resultado
	Fecha de búsqueda: 15 de febrero de 2019		
Estrategia	#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

Tabla 5. Estrategia de búsqueda en Trip

Base de datos	BRISA (http://sites.bvsalud.org/redetsa/brisa/)		Resultado
	Fecha de búsqueda: 15 de febrero de 2019		
Estrategia	#1	Octreotide OR sandostatin OR Octreotide	6