



PERÚ

Ministerio  
de Trabajo  
y Promoción del Empleo

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E  
INVESTIGACIÓN – IETSI**

**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA  
N° 069-SDEPF y OTS-DETS IETSI-2016  
EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DE EVEROLIMUS EN COMBINACIÓN  
A OCTREÓTIDE PARA EL TRATAMIENTO DE TUMOR NEUROENDOCRINO  
PANCREÁTICO BIEN DIFERENCIADO EN PACIENTES SINTOMÁTICOS  
CON ENFERMEDAD METASTÁSICA IRRESECABLE SIN TERAPIA  
SISTÉMICA PREVIA**

**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y OTRAS  
TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPF y OTS**

**DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS**

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN-  
IETSI**

**SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD**



*Septiembre, 2016*



**IETSI**

**INSTITUTO DE  
EVALUACIÓN DE  
TECNOLOGÍAS EN SALUD E  
INVESTIGACIÓN**

## **EQUIPO REDACTOR:**

1. Fabián Alejandro Fiestas – Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias- IETSI-ESSALUD
2. Patricia Pimentel Álvarez – Sub Gerente (e), Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y otras Tecnologías- IETSI-ESSALUD
3. Jazmín Figueroa Collado – Equipo Técnico Evaluador, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y otras Tecnologías- IETSI-ESSALUD
4. Verónica Peralta Aguilar. – Equipo Técnico Evaluador, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y otras Tecnologías- IETSI-ESSALUD
5. Manuel Leiva Gálvez– Médico Oncólogo, Hospital Alberto Sabogal Sologuren — ESSALUD
6. Manuel Philco Salas – Médico Oncólogo, Hospital Alberto Sabogal Sologuren — ESSALUD

## **CONFLICTO DE INTERÉS.**

Los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al medicamento evaluado.

## **FUENTES DE FINANCIAMIENTO**

Seguro Social de Salud-EsSalud

## **CITACIÓN**

IETSI- Essalud. Eficacia y seguridad del uso de everolimus en combinación a octreótide para el tratamiento de tumor neuroendocrino pancreático bien diferenciado en pacientes sintomáticos, con enfermedad metastásica irreseccable sin terapia sistémica previa. Dictamen preliminar de evaluación de tecnología sanitaria N°069-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-AÑO. Lima-Perú. 2016.

## LISTA DE ABREVIATURAS

ASCO	Sociedad Americana de Oncología Clínica
BVS:	Biblioteca Virtual en Salud
CMA:	Canadian Medical Association
CYP3A4:	Citocromo P450 3A4
DARE:	Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness
DIGEMID:	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas
E+OLP:	Everolimus+ octreótide de liberación prolongada
ECA:	Enzima Convertidora de Angiotensina
ECOG:	Escala de la Eastern Cooperative Oncology Group
EMA:	European Medicines Agency
ESMO:	Sociedad Europea de Oncología Médica
ET:	Evaluación de Tecnología
FDA:	U.S Food and Drug Administration
FKBP:	FK506 binding protein
GPC:	Guía de Práctica clínica
HPF:	Campo de gran aumento
IC:	Intervalo de Confianza
IETS:	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud de Colombia
IETSI:	Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación del Seguro Social de Salud del Perú
IMC-A12:	Human immunoglobulin G, subclass 1 (IgG1) monoclonal antibody (MAb)
LAR:	Long-acting release
mTOR:	mammalian Target of Rapamycin
NCCN:	National Comprehensive Cancer Network
NGC:	National Guideline Clearinghouse
OMS:	Organización Mundial de la Salud



PI+OLP: Placebo+ octreótide de liberación prolongada

RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors

RS: Revisión Sistemática

SAP: Sistema de Aplicación y Producto; software que es utilizado por EsSalud para el manejo de información (registro de productos ingresados en los almacenes de EsSalud) y procedimientos como el giro de órdenes de compra

SS: Sinopsis de síntesis

TNE: Tumores neuroendocrinos

TNEGEP: Tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos

TNEP: Tumores neuroendocrinos de páncreas

SLE: Sobrevida libre de progresión de enfermedad



## CONTENIDO

I.	RESUMEN EJECUTIVO.....	6
II.	INTRODUCCIÓN.....	8
	A. ANTECEDENTES.....	8
	B. ASPECTOS GENERALES.....	9
	C. TECNOLOGIA SANITARIA DE INTERÉS: EVEROLIMUS 10 mg.....	10
III.	METODOLOGIA.....	13
	A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	13
	B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA.....	13
	C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD.....	14
IV.	RESULTADOS.....	15
	A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA.....	15
	B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA.....	17
	i. GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA.....	17
	ii. REVISIONES SISTEMÁTICAS.....	18
	iii. EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA.....	19
	iv. ENSAYO CLÍNICO.....	20
V.	DISCUSIÓN.....	22
VI.	CONCLUSIONES.....	25
VII.	RECOMENDACIONES.....	27
VIII.	BIBLIOGRAFÍA.....	28



## I. RESUMEN EJECUTIVO

- Los tumores neuroendocrinos de páncreas (TNEP), representan aproximadamente el 4-7% de los Tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (TNEGEP). El porcentaje de sobrevida a los cinco años de su diagnóstico varía entre el 15% – 60%, según la etapa en la que haya sido diagnosticada la enfermedad. En caso de tumores avanzados irreseables, el tratamiento se enfoca en mejorar el pronóstico a través de la inhibición del crecimiento del tumor mejorando por ende los síntomas clínicos.
- La presente evaluación de tecnología sanitaria tuvo por objetivo la evaluación de la eficacia y seguridad de everolimus en combinación a octreótide en comparación con octreótide solo, para el tratamiento de pacientes adultos con tumor neuroendocrino pancreático bien diferenciado, sintomáticos, con enfermedad metastásica irreseable sin terapia sistémica previa. Fueron incluidos un total de 4 publicaciones científicas (1 guía de práctica clínica, 1 revisión sistemática, 1 evaluación de tecnología sanitaria y 1 ensayo clínico).
- La guía de práctica clínica de la NCCN propone en primera línea el tratamiento sistémico con octreótide o lanreótide (éste último no tiene registro sanitario en el Perú). La combinación de octreótide con everolimus cuenta con categoría 3 de la NCCN lo cual se refiere a que no existe consenso sobre si la intervención es o no adecuada.
- Por su parte, la evaluación de tecnología sanitaria realizada por IETS- Colombia como la revisión sistemática realizada por Abdel-Rahman O (2015) concluyen que no existe evidencia suficiente que permita establecer conclusiones confiables basadas en la evidencia en relación a la intervención de everolimus en combinación a octreótide vs octreótide LAR.
- La evidencia sobre la que se basan estos documentos recae sobre un único ensayo clínico fase III (RADIANT-2) realizado por Pavel et al. (2011) y que fue financiado por el fabricante de everolimus, Novartis Pharmaceuticals. Este estudio no encontró diferencias estadísticamente significativas en lo que se refiere a la sobrevida libre progresión, ni en lo referente a sobrevida global, entre el tratamiento con everolimus + octreótide comparado con octreótide + placebo. No se han encontrado publicaciones que presenten resultados en lo referente a calidad de vida de este estudio.
- Además, RADIANT-2 encuentra que el porcentaje de eventos adversos serios que ocasionaron el abandono de los participantes del estudio fue de 19% en los pacientes que recibieron everolimus+ octreótide comparado con un 3% en los que recibieron placebo + octreótide. Cabe resaltar que durante el estudio se



presentaron 18 muertes en el grupo que recibió everolimus + octreótide comparado con 11 muertes en el grupo placebo + octreótide, lo que lleva a un riesgo relativo estimado de 1.6, sin que los autores del estudio hayan reportado un valor p producto de una prueba de hipótesis.

- El Petitorio Farmacológico de EsSalud cuenta actualmente con Octreótide Acetato 20mg de liberación lenta, así como con Octreótide 0.2 mg/mL, que se presentan como alternativas de tratamiento disponibles actualmente la Institución.
- Por todo lo expuesto, el IETSI no aprueba el uso de everolimus en combinación con octreótide para el tratamiento de pacientes adultos con TNEP bien diferenciado, sintomáticos, con enfermedad metastásica irresecable sin terapia sistémica previa.



## II. INTRODUCCIÓN

### A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación de tecnología de la eficacia y seguridad de everolimus en combinación a octreótide, para el tratamiento de pacientes adultos con tumor neuroendocrino pancreático bien diferenciado, sintomáticos, con enfermedad metastásica irresecable sin terapia sistémica previa. Así, el médico oncólogo Hernán David Morón Escobar de la Red Asistencial Arequipa, en concordancia con la **Directiva 003-IETSI-ESSALUD-2016**, envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI la solicitud de uso fuera del petitorio de producto farmacéutico a ser evaluado, según la siguiente pregunta PICO inicial:

<b>P</b>	Paciente con diagnóstico de tumor neuroendocrino de páncreas metastásico a hígado. Tumor de grado intermedio Mayor de 18 años Sintomático ECOG: 0 No ha recibido ningún tratamiento previo
<b>I</b>	Everolimus 10 mg al día por vía oral
<b>C</b>	Placebo
<b>O</b>	Mayor sobrevida libre de progresión

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO, se llevaron reuniones técnicas con el médico oncólogo Manuel Leiva de la Red Asistencial Sabogal, la médica oncóloga Patricia Pimentel Álvarez, Sub Gerente (e) de la Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y otras Tecnologías-IETSI-ESSALUD y representantes del equipo evaluador del IETSI. Las reuniones sostenidas ayudaron para la formulación de la pregunta, estableciéndose como pregunta PICO final la siguiente:

<b>P</b>	Paciente adulto con tumor neuroendocrino pancreático bien diferenciado, con enfermedad metastásica e irresecable, sintomático, sin terapia sistémica previa. ECOG 0-2
<b>I</b>	Everolimus más octreótide
<b>C</b>	Octreótide
<b>O</b>	Sobrevida global Calidad de vida Sobrevida libre de progresión Respuesta objetiva Eventos adversos



## B. ASPECTOS GENERALES

Los Tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (TNEGEP) representan más del 50% de la totalidad de tumores neuroendocrinos (TNE), constituyéndose en el subgrupo más común (1). Estos tumores surgen de las células neuroendocrinas del sistema gastroenteropancreático y se caracterizan por la expresión de hormonas peptídicas de tipos celulares específicos y marcadores tumorales comunes para todos los TNE (sinaptofisina, cromogranina A) (2).

La clasificación vigente para los TNEGEP corresponde a la establecida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el año 2010. En este sentido, se establecieron tres grados según el índice mitótico y la expresión del antígeno nuclear Ki-67 (marcador de proliferación celular): grado 1(G1), grado 2 (G2) y grado 3 (G3).

El TNE bien diferenciado es aquel catalogado como G1 o G2 por la OMS. El G1 se caracteriza por un índice ki-67 menor al 3%, tener menos de 2 mitosis por cada 10 campos de gran aumento (HPF por sus siglas en inglés), ser bien diferenciado y tener una tasa de sobrevida a los cinco años del 85%. El TNE G2 cuenta con un índice ki-67 entre 3 -20%, tiene entre 2 a 20 mitosis por cada 10 HPF, es bien diferenciado y tiene una tasa de sobrevida a los cinco años del 78%. Por otro lado, el G3 es catalogado como carcinoma neuroendocrino. Este grado se caracteriza por contar con un índice ki-67 mayor al 20%, tener más de 20 mitosis por cada 10 HPF, ser pobremente diferenciado y tener una tasa de sobrevida a los cinco años del 9%.

La importancia de esta clasificación es que permite establecer el pronóstico del paciente. De esta manera, los pacientes con TNE bien diferenciado tienen un mejor pronóstico en comparación con los pacientes con carcinoma neuroendocrino. Asimismo, la presencia de metástasis, principalmente metástasis hepática, constituye otro factor pronóstico en el curso de enfermedad, en éste caso negativo (3).

Los tumores neuroendocrinos de páncreas (TNEP), representan aproximadamente el 4-7% de los TNEGEP (1). Dentro de los síntomas más frecuentes que presentan los pacientes con esta patología destacan: diarrea, dolor abdominal y pérdida de peso (5). El porcentaje de sobrevida a los cinco años de diagnosticada la enfermedad varía entre el 15% – 60%, según las etapa en la que haya sido diagnosticada la enfermedad. La incidencia de la enfermedad se incrementa con la edad y varía según el sexo. La incidencia anual neta reporta 0.1 por 100 000 en mujeres y 0.2 por cada 100 000 en varones. Los TNEP se pueden presentar como parte de un síndrome hereditario (neoplasia endocrina múltiple tipo 1, enfermedad de von Hippel – Lindau) sin embargo la mayoría son esporádicos (6). Como en otras neoplasias pancreáticas, su diagnóstico suele ser tardío por lo que comúnmente los pacientes suelen presentar metástasis, sobretodo hepática, al momento del diagnóstico (3).

El tratamiento estándar de la patología corresponde a la escisión quirúrgica total; sin embargo, algunos estudios reportan que en caso sea difícil el tratamiento radical, la remoción quirúrgica de las lesiones primarias del tumor y de las lesiones metastásicas en hígado logran aliviar los síntomas y mejorar el pronóstico del paciente. En caso de tumores avanzados irresecables, el tratamiento se enfoca en mejorar el pronóstico a través de la inhibición del crecimiento del tumor y de la mejora de los síntomas clínicos. (7). En este sentido, la preservación de la calidad de vida del paciente, así como una individualización del tratamiento de acuerdo a las características del tumor y del paciente deben ser mandatorios al momento de elegir la terapia más adecuada (3).

La presente evaluación de tecnología sanitaria evaluará el manejo de aquellos pacientes sintomáticos con TNEP bien diferenciado y enfermedad metastásica irresecable que no hayan recibido terapia sistémica previa.

### C. TECNOLOGIA SANITARIA DE INTERÉS: EVEROLIMUS 10 mg

El Everolimus es un inhibidor de mTOR que se une con alta afinidad a la proteína de unión- FK506 12 (FKBP- 12), formando un complejo que inhibe la activación de mTOR. Esta inhibición reduce la actividad de los efectores de activación, lo que conduce a una obstrucción en la progresión de las células de la fase G1 a la fase S, y posteriormente la inducción de la detención del crecimiento celular y la apoptosis. Everolimus también inhibe la expresión del factor inducible por hipoxia, lo que lleva a una disminución en la expresión del factor de crecimiento endotelial vascular. El resultado de la inhibición de mTOR por everolimus es una reducción en la proliferación celular, la angiogénesis y la captación de glucosa. (8).

Los estudios farmacodinámicos de los niveles de everolimus, en base a la determinación de la proteína S6K1 (proteína intracelular cuya actividad es regulada por la mTOR), demuestran que esta droga logra la máxima inhibición de la vía mTOR a la dosis diaria de 10 mg. Los estudios farmacocinéticos de esta droga describen una concentración pico 1-2 horas luego de la administración vía oral. El área bajo la curva aumenta de manera lineal y proporcional a la dosis alcanzando el estado de equilibrio en una semana. Everolimus es metabolizado por la enzima CYP3A4 en metabolitos menos activos, con una vida media de aproximadamente 30 horas. Dado su metabolismo, principalmente hepático, los pacientes con cirrosis hepática pueden incrementar hasta 3.6 veces su exposición a everolimus. Por otro lado, la excreción renal es responsable del 5% de la depuración del everolimus, por lo que no afecta significativamente a los pacientes renales (9).

Everolimus con el nombre comercial *Afinitor* ha sido aprobado tanto por la U.S Food and Drug Administration (FDA) como por la European Medicines Agency (EMA) para el tratamiento de pacientes adultos con TNEP con enfermedad no resecable, localmente avanzada o metastásica. Ambas agencias recomiendan la dosis de 10 mg por día vía oral. Asimismo, tanto la FDA como EMA señalan que el medicamento debe



administrarse mientras se observe beneficio clínico (hasta progresión de enfermedad) o hasta que se presente una toxicidad inaceptable. (10,11). La EMA señala que la dosis debe ser ajustada de acuerdo a las reacciones adversas presentadas por el paciente. (11).

La FDA y la EMA recomiendan tener en cuenta las siguientes advertencias relacionadas con el uso de everolimus en el tratamiento de tumores neuroendocrinos (12):

- La inmunosupresión, ocasionada por el everolimus, aumenta del riesgo de infección y el desarrollo segundas neoplasias como linfomas y cáncer de piel.
- Puede producir hiperglicemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia y cambios en los parámetros hematológicos
- Puede requerir ajuste de dosis pacientes con falla hepática.
- Puede producir reacciones de hipersensibilidad incluyendo angioedema y anafilaxis, lo cual puede ser incrementado por el uso concomitante de inhibidores de la: enzima convertidora de angiotensina (ECA)
- Puede ocasionar nefrotoxicidad incluyendo elevación de creatinina, proteinuria y falla renal, por lo que requiere monitorización de las pruebas renales
- Puede producir infertilidad
- En mujeres puede ocasionar, además: amenorrea secundaria, irregularidades menstruales, aumento de la hormona folículo estimulante y la hormona leutinizante
- Se ha reportado enfermedad pulmonar intersticial y neumonitis no infecciosa
- Puede ocasionar acumulación de fluidos incluyendo: edema periférico, derrame pericárdico y ascitis;
- Se debe usar con cuidado en pacientes que se han sometido a cirugía dado que Everolimus puede causar problemas en la cicatrización de las heridas
- Se debe emplear con cuidado en ancianos (mayores a 65 años) ya que se han reportado mayor frecuencia de reacciones adversas
- Es categoría D (FDA) para uso en embarazo.

Dentro de las reacciones adversas que se pueden presentar durante el tratamiento con everolimus se encuentran las siguientes (12):

- Reacciones adversas frecuentes (incidencia mayor o igual a 1/10): estomatitis, erupción, fatiga, diarrea, infecciones, náusea, disminución del apetito, anemia, disgeusia, neumonitis, disminución de peso, edema periférico, astenia, prurito, epistaxis, hiperglucemia, hipercolesterolemia, cefalea y vómitos.
- Reacciones adversas menos frecuentes (incidencia mayor o igual a 1/100 y menor a 1/10): estomatitis, anemia, hiperglucemia, fatiga, infecciones, neumonitis, diarrea, astenia, trombocitopenia, neutropenia, disnea, proteinuria, linfopenia, hipofosfatemia, erupción e hipertensión

Según la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), el mercado peruano cuenta en la actualidad con registro sanitario para el compuesto activo everolimus, como se detalla a continuación (Tabla N° 01):

**Tabla N° 01: Registro Sanitario del Compuesto activo Everolimus – DIGEMID (13)**

Registro sanitario	Marca	Composición por vial	Forma Farmacéutica	Precio Mínimo <sup>1</sup>
E23211	Afinitor	Everolimus 10 mg	Comprimido	<ul style="list-style-type: none"> <li>• S/ 929.49 por unidad</li> <li>• S/27,884.63 soles, caja por 30 comprimidos (costo anual de S/. 334,615.56)</li> <li>• La indicación es de un comprimido de 10 mg diario</li> <li>• El tratamiento continua mientras se observe beneficio clínico o hasta que se presente una toxicidad inaceptable</li> </ul>



8

El Petitorio Farmacológico de EsSalud cuenta actualmente con Octreótide Acetato 20mg de liberación lenta con código SAP N° 010750046 indicado para acromegalia y tumor neuroendocrino, así como con Octreótide 0.2 mg/mL con código SAP N° 010750031., por lo que la aprobación de uso de Everolimus en EsSalud deberá realizarse sólo de demostrarse superioridad respecto a su eficacia y seguridad en comparación con el tratamiento actualmente disponible.

<sup>1</sup> Consultado del Observatorio de Productos Farmacéuticos. Sistema Nacional de Información de Precios. DIGEMID

### III. METODOLOGIA

#### A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una estrategia de búsqueda sistemática de la evidencia científica con respecto a Everolimus asociado a octreótide en pacientes con TNEP bien diferenciado con enfermedad metastásica irresecable sin terapia sistémica previa.

Las siguientes fuentes fueron consultadas y revisadas con la finalidad de encontrar la mejor evidencia disponible que responda adecuadamente la pregunta PICO de esta evaluación:

- MEDLINE, (PubMed)
- LILACS (Biblioteca Virtual en Salud - BVS)
- COCHRANE LIBRARY
- Food and Drug Administration (FDA)
- European Medicines Agency (EMA)
- National Guideline Clearinghouse (NGC)
- Ministerio de Salud y Protección Social – IETS Colombia
- CMA Infobase de la Canadian Medical Association
- Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE)



Se realizó una búsqueda manual en “bola de nieve”, así se realizó la revisión del listado de referencias bibliográficas de los estudios seleccionados a fin de identificar estudios que pudieran ser útiles para la siguiente evaluación.

#### B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Para la búsqueda de información se emplearon los términos Mesh y los términos generales libres que se detallan a continuación:

- Términos generales libres:
  - “Tumor neuroendocrino”, “Neuroendocrine tumors”, “Neuroendocrine Tumor”, “Tumor, Neuroendocrine”, “Tumors, Neuroendocrine”
  - “Everolimus”, “SDZ RAD”, “RAD, SDZ”, “SDZ-RAD”, “40-O-(2-hydroxyethyl)-rapamycin”, “RAD 001”, “001, RAD”, “RAD001”, “Afinitor”, “Certican”
- Términos Mesh:
  - “Neuroendocrine Tumors”
  - “Everolimus”

### C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

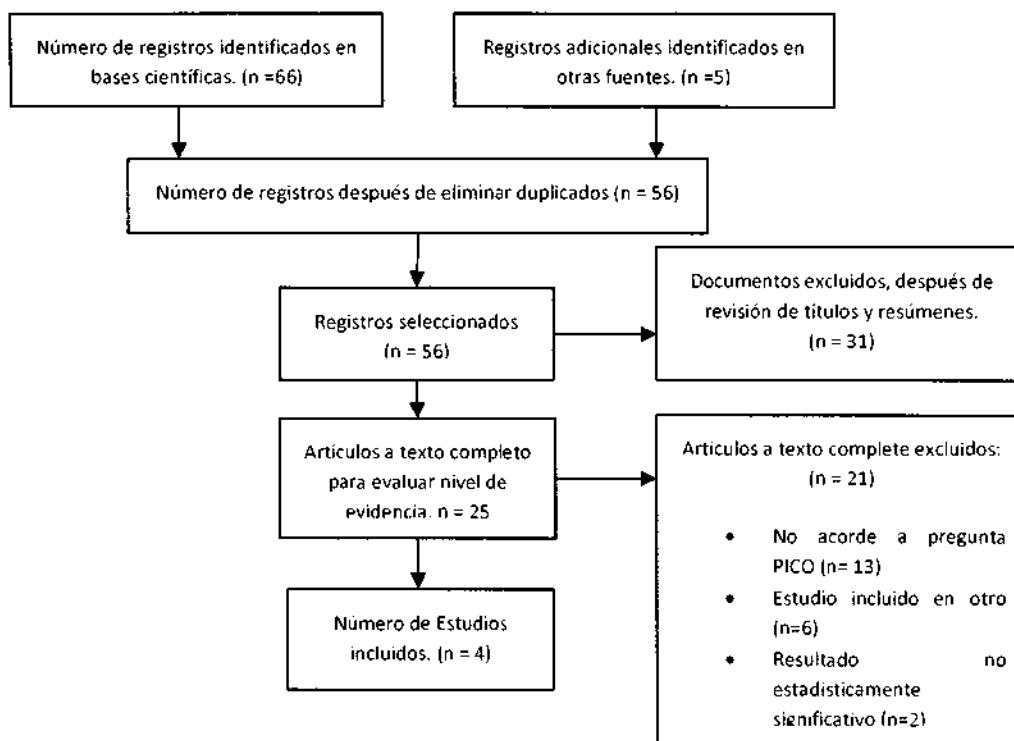
La selección de evidencia estuvo orientada a identificar ensayos clínicos fase III o fase IV, en pacientes con TNEP con enfermedad metastásica irresecable que hayan sido expuestos al azar el tratamiento con everolimus en combinación con octreótide o al tratamiento con octreótide en combinación con placebo. Se revisaron también estudios secundarios como Guías de Práctica Clínica (GPC), Sinopsis de síntesis (SS), Revisiones sistemáticas (RS) y evaluaciones de tecnología (ETS) que evaluaran a everolimus en marco similar al de la pregunta PICO planteada en el presente documento. Finalmente, fueron incluidos ensayos clínicos en desarrollo que contaran con resultados preliminares relacionados a nuestra pregunta PICO.



A handwritten signature in black ink, appearing to be a stylized 'S' or similar character.

## IV. RESULTADOS

### FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE BIBLIOGRAFIA ENCONTRADA



#### A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

Se realizó la búsqueda y la revisión de la evidencia acorde a lo estipulado en la pregunta PICO formulada. Así se consideraron los estudios que tuvieran como intervención everolimus en combinación a octreótide para el tratamiento de TNEP bien diferenciado, en pacientes sintomáticos con enfermedad metastásica irreseccable sin terapia sistémica previa.

**Guías Clínicas (GPC):** Se seleccionó una guía de práctica clínica, que incluye recomendaciones para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de pacientes con tumor neuroendocrino. Esta GPC se basa en los resultados obtenidos del estudio RADIANT II, publicado por Pavel et al. en el año 2011. Este ensayo es descrito en el punto B. iv del presente documento.

Se consultaron las bases de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO por sus siglas en inglés) y la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO por sus siglas en inglés) en busca de GPC afines al tema de interés del presente documento. En ese sentido, cabe destacar que si bien la ESMO cuenta con una GPC para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de pacientes con tumor neuroendocrino gastroenteropancreático que data del año 2012, la misma no fue considerada al no cumplir con los criterios de rigor en la elaboración señalados en el instrumento AGREE

II. Asimismo, la ASCO no cuenta, al momento de la presente revisión, con una GPC para el tratamiento de tumores neuroendocrinos de páncreas. (14)

Así el presente documento realizó la revisión de la siguiente GPC: GPC de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) versión 2.2016 – Neuroendocrine Tumors.

**Revisiones sistemáticas con o sin metaanálisis (RS):** Se seleccionó una RS con metaanálisis, la cual incluía un total de nueve estudios, todos ellos prospectivos. Tres de estos estudios fueron ensayos clínicos en fase I, cinco fueron ensayos clínicos en fase II y solo uno a fase III, siendo el único estudio de fase III el estudio RADIANT II, publicado por Pavel et al. en el año 2011, descrito en el punto B. iv del presente documento.

De esta manera, el presente documento realizó la revisión de la siguiente RS: “Everolimus-based combination for the treatment of advanced gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms (GEP-NENs): biological rationale and critical review of published data” de Abdel-Rahman O y Fouad M, año 2015

**Evaluación de Tecnología Sanitaria (ETS):** Se seleccionó una ETS, “Efectividad y seguridad de everolimus en terapia combinada con análogos de la somatostatina en pacientes con tumores metastásicos bien diferenciados de bajo grado o grado intermedio de origen neuroendocrino”, del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud de Colombia, año 2014. Este documento incluía la revisión de 03 publicaciones: una RS, un estudio de comparación indirecta ajustada y pareada y un ensayo clínico aleatorizado, siendo el ensayo clínico aleatorizado el estudio RADIANT II, publicado por Pavel et al. en el año 2011, descrito en el punto B. iv del presente documento.

Es importante señalar que el Instituto Nacional para la Salud y Cuidado de Excelencia (NICE por sus siglas en inglés) se encuentra en desarrollo de una evaluación de tecnología sobre el uso de everolimus en tumores neuroendocrinos metastásicos o irresecables, se espera su publicación para julio del 2017 (15)

**Ensayos Clínicos (EC):** Se incluyó dentro de la presente revisión un ensayo clínico: el estudio “RADIANT-2”, un estudio aleatorizado, doble ciego, multicéntrico Fase III” (Pavel et al, 2011) que compara Everolimus + Octreótide de liberación prolongada (E+OLP) vs Placebo + octreótide de liberación prolongada (PI+OLP) en pacientes con TNEP avanzado (18). La importancia de este estudio radica en ser el único estudio fase III, aleatorizado realizado en relación a este tema, por lo cual es estudio referencia de todos los estudios incluidos en el presente documento.



8



## B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

### i. GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

**National Comprehensive Cancer Network Guidelines. (2016). “NCCN Guidelines®- Neuroendocrine Tumors, version 2.2016”. Estados Unidos: National Comprehensive Cancer Network. (16)**

La NCCN es una alianza de 27 centros de cáncer de los Estados Unidos de América. Esta red busca desarrollar guías para la mayor parte de los cánceres existentes, así como otras herramientas que ayuden a los tomadores de decisiones. En 2016, la NCCN publicó la segunda versión de la Guía para manejo de pacientes con TNE.

La Guía NCCN para pacientes con TNE contempla que los pacientes que tengan enfermedad locoregional irresecable y/o metástasis a distancia reciban en primera línea Octreótide o Lanreótide (esta última no cuenta con registro sanitario en nuestro país). Sólo si existe un progreso clínicamente significativo de la enfermedad, la GPC de la NCCN recomienda, dentro de otras alternativas, el uso Octreótide o Lanreótide en combinación a Everolimus (10 mg/d). Así la recomendación del uso de Everolimus en combinación con octreótide correspondería a una segunda línea de tratamiento y no encajaría con la pregunta PICO propuesta.

El grupo elaborador de la guía NCCN sobre TNE sugiere que no todo paciente con tumor irresecable y/o enfermedad metastásica es candidato a terapia sistémica como primera línea y pide considerar una discusión multidisciplinaria a fin de determinar la mejor elección de tratamiento. En ese sentido, cabe resaltar que mientras el uso de Octreótide o Lanreótide se encuentra dentro de la Categoría 2A de las Categorías de Evidencia y Consenso de la NCCN (Existe consenso uniforme de la NCCN para su uso. Intervención recomendada en base a evidencia de bajo nivel), Everolimus se encuentra dentro de la Categoría 3 (Intervención recomendada en base a cualquier nivel de evidencia. Existe un desacuerdo mayor en la NCCN sobre si el uso de la intervención es o no apropiado). Esto quiere decir que a nivel de NCCN no existe un consenso sobre la eficacia de ésta droga para el tratamiento de esta patología.

Esta guía cuenta con un rigor metodológico del 85% en base a los criterios estipulados en la herramienta AGREE II, por lo tanto se puede considerar como una guía de práctica clínica de buena calidad.

## ii. REVISIONES SISTEMÁTICAS

**Abdel-Rahman O y Fouad M. (2015). Everolimus-based combination for the treatment of advanced gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms (GEP-NENs): biological rationale and critical review of published data. Tumor Biol, 36, 467-478. (17)**

Esta revisión sistemática busca explorar el impacto de los tratamientos basados en combinación con everolimus en cuanto a eficacia y parámetros de toxicidad para pacientes con TNEP avanzado. Se incluyeron todos los estudios que describieran terapias combinadas que utilizaran everolimus como primera línea, en pacientes con TNEGEP y que reportaran respuesta tumoral o toxicidad. Las medidas de resultado de interés fueron: sobrevida libre de progresión, sobrevida global, respuesta tumoral y eventos adversos.

Un total de nueve estudios fueron incluidos en la revisión, todos ellos prospectivos. Tres de estos estudios fueron ensayos clínicos en fase I, cinco fueron ensayos clínicos en fase II y solo uno a fase III. El número de pacientes por estudio varió entre 17 y 429. Todos los estudios incluyeron pacientes con TNEGEP grado I – II (según valoración OMS 2010) que no eran tributarios de tratamiento quirúrgico. Seis de los nueve estudios revisados incluyeron estado funcional según ECOG. La RS revisó un total de 9 ensayos clínicos, 3 de ellos no reportaron ECOG, 1 estudio reportó que el 100% de sus pacientes contaban con ECOG 1-2 sin detallar porcentajes por cada uno, 1 estudio reportó que el 100% de sus pacientes contaban con ECOG 0, y los otros cuatro estudios reportaron un porcentaje > a 90% de pacientes ECOG 0-1. Los regímenes evaluados en esta revisión incluyeron: everolimus 5–10 mg /d + temozolomida metronómica como quimioterapia citotóxica en un estudio, everolimus 5–10 mg /d + análogos de somatostatina (octreótide de liberación prolongada en cinco estudios) y everolimus 5–10 mg /d + terapias dirigidas como sorafenib, bevacizumab, erlotinib e IMC-A12 (cuatro estudios).

En relación a la combinación de everolimus con octreótide, la revisión señala que esta combinación reportó una sobrevida libre de progresión (SLP) similar que la encontrada con la monoterapia con octreótide (i.e., resultados no fueron estadísticamente significativos).

Esta revisión sistemática concluye que, dada la heterogeneidad tanto clínica como estadística en los estudios primarios, no es posible establecer conclusiones confiables basadas en la evidencia, por lo que son necesarios ensayos aleatorizados controlados a fin de evaluar las opciones de tratamiento con atención específica a la dosis de everolimus y la combinación más adecuada, así como la respuesta esperada.

### iii. EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

**Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud de Colombia (IETS). (2014). “Efectividad y seguridad de everolimus en terapia combinada con análogos de la somatostatina en pacientes con tumores metastásicos bien diferenciados de bajo grado o grado intermedio de origen neuroendocrino.” Colombia: IETS. (12)**

El IETS realizó esta evaluación con la finalidad de examinar los beneficios y riesgos del uso de everolimus como uno de los criterios para informar la toma de decisiones relacionada con la posible inclusión de tecnologías en el Plan Obligatorio de Salud de Colombia.

Fueron incluidas 03 publicaciones: una RS, un estudio de comparación indirecta ajustada y pareada y un ensayo clínico aleatorizado (EC)

- Pavel ME, Hainsworth JD, Baudin E, Peeters M, Hörsch D, Winkler RE, et al. Everolimus plus octreotide long acting repeatable for the treatment of advanced neuroendocrine tumours associated with carcinoid syndrome (RADIANT-2): a randomized, placebo-controlled, phase 3 study.
- Valle JW, Eatock M, Clueit B, Gabriel Z, Ferdinand R, Mitchell S. A systematic review of non-surgical treatments for pancreatic neuroendocrine tumours. *Cancer Treatment Reviews*. 2014; 40(3):376-89.
- Signorovitch J, Swallow E, Kantor E, Wang X, Klimovsky J, Haas T, et al. Everolimus and sunitinib for advanced pancreatic neuroendocrine tumors: A matching-adjusted indirect comparison. *Experimental Hematology and Oncology* [Internet]. 2013; 2(1).

La ETS resaltó que dada la poca evidencia en relación a la evaluación de interés, fue necesario incluir resultados con base en el EC Fase 3 de Pavel y col (15), calificado como un estudio con alto riesgo de sesgo de acuerdo con los resultados obtenidos por la evaluación de calidad de con la herramienta de riesgo de sesgo de la Colaboración Cochrane.

La ETS encontró que los eventos adversos severos fueron más frecuentes en el grupo asignado a everolimus más octreótide de liberación prolongada (57%) que en el grupo asignado a placebo más octreótide de liberación prolongada (35%). Los eventos adversos más frecuentes y conducentes al abandono del tratamiento con everolimus más octreótide de liberación prolongada fueron: fatiga, diarrea, deterioro general del estado físico y enfermedad pulmonar intersticial.

Esta evaluación concluye que los estudios respecto a la eficacia de everolimus han sido estudios no aleatorizados y dejan aspectos no explorados tales como el posicionamiento óptimo de everolimus con respecto a la quimioterapia, a los radiofármacos o análogos de la somatostatina. Así, esta ETS establece que con los hallazgos encontrados no es posible obtener conclusiones sobre la eficacia

comparativa para el tratamiento de pacientes con tumores metastásicos bien diferenciados de bajo grado o grado intermedio de origen neuroendocrino.

Cabe destacar que esta evaluación solamente contó con un ensayo clínico fase III en su revisión. Así, una de sus limitaciones es la falta de estudios aleatorizados que permitan extrapolar los hallazgos obtenidos. Por otro lado, la evaluación refiere que no existe consenso entre los criterios para evaluar la respuesta en TNEP, dado que en los últimos años se ha progresado de respuestas clínicas/biológicas al uso de criterios validados OMS y RECIST, por lo que las respuestas obtenidas en los diferentes ensayos, en muchas ocasiones no son comparables.

#### iv. ENSAYOS CLÍNICOS

**Pavel M et al (2011) “Everolimus plus octreotide long-acting repeatable for the treatment of advanced neuroendocrine tumours associated with carcinoid syndrome (RADIANT-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study” (18)**

Este estudio es el único ensayo clínico aleatorizado fase III que ha comparado el uso de Everolimus en combinación a Octreótide de Liberación Prolongada (E+OLP) vs Placebo en combinación a Octreótide de Liberación Prolongada (PI+OLP). Este ensayo clínico doble ciego aleatorizado, incluyó un total de 429 pacientes, de ellos 216 pacientes fueron asignados al grupo que recibió E+ OLP y 213 pacientes fueron asignados al grupo que recibió PI+OLP. Estos pacientes eran mayores de 18 años y tenían TNE de bajo grado o grado intermedio irreseccable, localmente avanzado o con metástasis a distancia (establecido según evaluación radiológica en los últimos 12 meses). Asimismo, se consideró como criterio de selección el haber presentado historia de síntomas secretorios (rubor o diarrea) atribuibles al síndrome carcinoide (otros criterios fueron: presencia de enfermedad medible según los criterios RECIST, clasificación del tumor grado 2 o menos según clasificación OMS, médula ósea adecuada, adecuada función hepática y renal y concentraciones de lípidos adecuadas).

Del total de los 216 pacientes asignados al grupo que recibió E+OLP, uno de ellos no recibió la intervención asignada, haciendo un total de 215 participantes en este grupo. De este grupo, sólo 37 pacientes culminaron el estudio, mientras que 179 lo descontinuaron. En relación al grupo asignado a PI+OLP, dos participantes no recibieron la intervención indicada, haciendo un total de 211 participantes. De este grupo, 178 decidieron descontinuar el ensayo, culminando el estudio un total de 34 pacientes.

Con una mediana de seguimiento de 28 meses, la mediana de duración del tratamiento fue de 37 semanas (rango 1-163) en el grupo que recibió E + OLP y de 36.6 (rango menos de 1-152) en el grupo que recibió PI + OLP. La media relativa de la intensidad de la dosis (relación entre administrado vs. dosis planeada) fue de 0.83 en el grupo que recibió E + OLP y 0.97 en el grupo que recibió PI + OLP. La reducción de dosis o las interrupciones temporales fueron necesarias en 140 pacientes (65 %) del

grupo que recibió E + OLP y 74 (35 %) grupo que recibió PI + OLP. La mediana de supervivencia libre de progresión evaluada por la revisión central y basada en 103 eventos en el grupo de E + OLP y 120 en el grupo de PI + OLP, fue de 16.4 meses (IC 95 % • 13.7-21.2) en el grupo de E + OLP y de 11.3 (8.4-14.6) en el grupo de PI + OLP.

El análisis del desenlace primario elegido por los autores del estudio fue la supervivencia libre de progresión evaluado centralmente y se encontró que, tomando en cuenta un alfa de 0.05 para dos colas para proclamar significancia estadística, la supervivencia libre de progresión en el grupo E+OLP no fue diferente que la del grupo que recibió placebo en combinación con el octreótide de liberación prolongada. Específicamente, el estudio reporta un HR 0.77; CI 95%: 0.59–1.00. Como es de notar, el intervalo de confianza toca la unidad, indicando que no se puede descartar la hipótesis nula de no asociación. Aunque, el estudio reporta un valor p menor de 0.05 (i.e., 0.026), es de notar que este valor p es tomando en cuenta un análisis estadístico de una cola.

Por otra parte, respecto a la supervivencia global, la cual es un desenlace clínico final, de alta relevancia desde la perspectiva del paciente, Pavel et al., no encontraron diferencias entre los grupos E+OLP y PI+OLP (HR= 1.22; IC 95%: 0.91-1.62), aunque el análisis fue realizado cuando la mediana de tiempo de supervivencia global aún no había sido alcanzado. A pesar que este estudio fue publicado en el 2011, al momento aún no se ha publicado un análisis actualizado en la población de intención a tratar respecto a la supervivencia global del RADIANT-2.

En relación a los eventos adversos, estos se encontraron tanto en el grupo de pacientes que recibió E+OLP como en el grupo de pacientes que recibió PI+OLP. Sin embargo, los eventos adversos grado 3 y 4 se presentaron con mayor frecuencia en el grupo que recibió E+OLP. Dentro de los eventos adversos severos más frecuentes en el grupo que recibió E+OLP se encontraron: Estomatitis (7%), Fatiga (7%), Diarrea (6%), infecciones (5%), hiperglicemia (5%) y trombocitopenia (5%). Cabe indicar que dentro de las infecciones se considera a la neumonitis relacionada al tratamiento. Este evento adverso no fue reportado en el grupo que recibió PI+OLP. Por otro lado, el estudio reportó 18 muertes en el grupo de 215 personas que recibió E+OLP (8.4%) versus 11 muertes en el grupo de 211 que recibió PI+OLP (5.3%) dentro de los 28 días de la última toma de los esquemas en estudio (ventana de seguridad temprana). Dado que estos datos de muertes en total tienen menos riesgo de sesgos de información son los que tienen mayor relevancia desde la perspectiva de beneficio del paciente. Así, se evidencia un riesgo de muerte dentro de los 28 días de la última toma del esquema en investigación en el grupo que recibe E+OLP que es 1.6 veces mayor que el riesgo en el grupo que recibió PI+OPL aunque los autores no llegan a realizar una prueba de hipótesis para este importante desenlace clínico por lo que no se cuenta con un valor p que permita interpretar si esta diferencia fue estadísticamente significativa.

Finalmente, no se han encontrado reportes donde se presenten los resultados sobre el efecto en la calidad de vida atribuible al everolimus del estudio RADIANT-2.

## V. DISCUSIÓN

La presente evaluación de tecnología muestra una descripción y análisis de la evidencia en relación al uso de everolimus en combinación a octreótide para el tratamiento de TNEP bien diferenciado en pacientes sintomáticos con enfermedad metastásica irreseccable sin terapia sistémica previa. Los resultados corresponden a una GPC de la NCCN versión 2.2016, una RS con meta análisis de año 2015, una ET del IETS de Colombia del 2014 y un ensayo clínico de fase III.

Una de las principales limitaciones encontradas fue la escasez de evidencia a través de estudios primarios. Así, la GPC de la NCCN, la RS y la ETS basan sus recomendaciones o hallazgos en un único ensayo clínico de fase III, el RADIANT-2. De hecho, esta escasez de evidencia primaria, dado no solo al limitado número de ensayos clínicos que evidencien el beneficio neto de everolimus sobre el tratamiento actualmente disponible con octreótide, sino también a las limitaciones del estudio RADIANT-2, explican por qué no hay consenso respecto a la recomendación de usar everolimus en TNEP.

Específicamente, el estudio RADIANT 2 (Pavel et al., 2011) es el único ensayo clínico fase III que ha comparado el uso de everolimus en comparación con placebo sobre la base de un tratamiento subyacente con octreótide, lo que permitiría reconocer un beneficio neto atribuible al everolimus sobre el que ya otorga el octreótide. En ese sentido, y tomando parámetros estadísticos de amplia aceptación en la comunidad internacional científica y clínica como es el valorar la significancia estadística con un alfa de dos colas en 0.05, el RADIANT-2 no encuentra diferencias entre los grupos que recibieron E+OLP versus PI+OLP en los desenlaces clínicos evaluados. Así, en el desenlace que los investigadores eligieron como el primario para el estudio, la sobrevida libre de progresión, no hubo diferencias estadísticamente significativas a un nivel alfa de 0.05 de dos colas (HR 0.77; 95% CI 0.59–1.00; p=0.026). Este hallazgo en un desenlace intermedio como la sobrevida libre de progresión se condijo luego con los hallazgos en uno de los desenlaces de mayor relevancia clínica desde la perspectiva del paciente como es la sobrevida global. Así, para este desenlace clave no hubo tampoco diferencia estadística entre los grupos (HR= 1.22; IC 95%: 0.91-1.62), aunque el análisis fue realizado cuando la mediana de tiempo de sobrevida global aún no había sido alcanzado. Resultados actualizados de este estudio luego que la mediana de seguimiento de sobrevida global ha sido alcanzada no han sido publicados a la fecha a pesar que los primeros resultados finales del RADIANT-2 fueron publicados en el 2011. Asimismo, tampoco se ha publicado información sobre el impacto en la calidad de vida de los pacientes que recibieron E+OLP versus los pacientes que recibieron PI+OLP.

Un aspecto que es de especial relevancia clínica desde la perspectiva del paciente en el estudio RADIANT-2 tiene que ver con los resultados de muerte por cualquier causa en los primeros 28 días luego de la última toma del esquema en cada grupo E+OLP versus PI+OLP. Es ampliamente aceptado en la comunidad internacional científica y

clínica, el desenlace clínico de muerte por cualquier causa es uno de los desenlaces más importante no solo por lo que significa para los pacientes o sus familiares el que se tenga el mayor tiempo de vida posible, sino que además es un desenlace duro y objetivo, no sujeto a sesgos de interpretación y percepción humana. Contrariamente, los desenlaces que requieren un juicio humano, como es el caso cuando se quiere determinar la causa de la muerte, ello sí está sujeto a interpretaciones y percepciones, especialmente cuando es el investigador o el financiador del estudio quien tiene que hacer dichos juicios de establecer la causa de la muerte. Por ello, en la presente evaluación se centra en el desenlace de muerte por cualquier causa en los primeros 28 días luego de la última toma del esquema correspondiente en estudio, que es un desenlace que es relevante para evaluar la seguridad temprana del tratamiento que adiciona everolimus al OLP. Así, el estudio RADIANT-2 encontró que 8.4% (n=18) de las 215 personas que recibieron E+OLP murieron dentro de los 28 días de la última toma de los esquemas en estudio, mientras que este porcentaje fue de 5.3% (n=11) de las 211 personas que recibieron PI+OLP. Aunque los autores del estudio no reportan una prueba de hipótesis, el grupo evaluador del IETS-I hizo el cálculo respectivo del RR, el cual resultó ser de 1.6, sin que se puedan hacer interpretaciones dado que Pavel et al. no reportan un valor p para esta comparación. Este resultado hace surgir una inquietud respecto a la seguridad del everolimus en el tratamiento de este tipo de pacientes con TNEP, lo cual debe ser estudiado más ampliamente en el futuro.

Además, el estudio RADIANT-2 ha encontrado evidencia consistente que en general el tratamiento con everolimus genera un mayor riesgo de eventos adversos serios comparado con OLP. Por ejemplo, un indicador clave de esto es el porcentaje de eventos adversos que ocasionaron el abandono del estudio. Así, este porcentaje fue de 19% en los pacientes que recibieron everolimus+ octreótide comparado con 3% en los que recibieron placebo + octreótide.

Con toda esta evidencia científica expuesta no queda claro cuál es el beneficio neto (esto es, balance entre lo que se gana en eficacia y los riesgos que se corren como eventos adversos atribuibles al medicamento) que adiciona el uso de everolimus al tratamiento con octreótide en el tratamiento de TNEP irreseccable como primera línea.

Ante esta evidencia generada por el estudio RADIANT-2, se entiende que no se recomiende de manera consistente el uso de everolimus adicionado a octreótide en TNEP en las GPC, ETS y RS. Así, la GPC de la NCCN, en relación a los TNEP irreseccables con metástasis, propone en primera línea el tratamiento sistémico con octreótide o lanreótide (este último no tiene registro sanitario en el Perú). En caso exista progresión de la enfermedad clínicamente significativa, opta por recomendar la combinación de octreótide con everolimus. Esta combinación cuenta con un grado de recomendación de categoría 3 de la NCCN, lo cual significa que no existe consenso sobre la eficacia de la intervención.

Tanto la ETS realizada por IETS-Colombia como la RS realizada por Abdel-Rahman O (2015) concluyen que no existe evidencia suficiente que permita establecer

conclusiones confiables basadas en la evidencia en relación a la intervención de everolimus en combinación a octreótide vs octreótide de liberación prolongada solo.

En ese sentido, resultan necesarios más estudios primarios, sobre todo ensayos clínicos fase III aleatorizados, que permitan asegurar la seguridad y eficacia del everolimus en combinación a octreótide para el tratamiento de pacientes con TNE metastásico e irresecable.

Por último, cabe resaltar que el Petitorio Farmacológico de EsSalud cuenta actualmente con Octreótide (tan en la forma de octreótide acetato 20mg de liberación lenta así como Octreótide 0.2 mg/mL) como alternativa de tratamiento para esta condición clínica.



A handwritten signature in black ink, consisting of a stylized cursive letter 'C' with a horizontal line extending to the left.



## VI. CONCLUSIONES

- La presente evaluación de tecnología sanitaria tuvo por objetivo la evaluación de la eficacia y seguridad de everolimus en combinación a octreótide en comparación con octreótide solo, para el tratamiento de pacientes adultos con tumor neuroendocrino pancreático bien diferenciado, sintomáticos, con enfermedad metastásica irresecable sin terapia sistémica previa. Fueron incluidos un total de 4 publicaciones científicas (1 guía de práctica clínica, 1 revisión sistemática, 1 evaluación de tecnología sanitaria y 1 ensayo clínico).
- La guía de práctica clínica de la NCCN propone en primera línea el tratamiento sistémico con octreótide o lanreótide (éste último no tiene registro sanitario en el Perú). La combinación de octreótide con everolimus cuenta con categoría 3 de la NCCN lo cual se refiere a que no existe consenso sobre si la intervención es o no adecuada.
- Por su parte, la evaluación de tecnología sanitaria realizada por IETS- Colombia como la revisión sistemática realizada por Abdel-Rahman O (2015) concluyen que no existe evidencia suficiente que permita establecer conclusiones confiables basadas en la evidencia en relación a la intervención de everolimus en combinación a octreótide vs octreótide LAR.
- La evidencia sobre la que se basan estos documentos recae sobre un único ensayo clínico fase III (RADIANT-2) realizado por Pavel et al. (2011) y que fue financiado por el fabricante de everolimus, Novartis Pharmaceuticals. Este estudio no encontró diferencias estadísticamente significativas en lo que se refiere a la supervivencia libre progresión, ni en lo referente a supervivencia global, entre el tratamiento con everolimus + octreótide comparado con octreótide + placebo. No se han encontrado publicaciones que presenten resultados en lo referente a calidad de vida de este estudio.
- Además, RADIANT-2 encuentra que el porcentaje de eventos adversos serios que ocasionaron el abandono de los participantes del estudio fue de 19% en los pacientes que recibieron everolimus+ octreótide comparado con un 3% en los que recibieron placebo + octreótide. Cabe resaltar que durante el estudio se presentaron 18 muertes en el grupo que recibió everolimus + octreótide comparado con 11 muertes en el grupo placebo + octreótide, lo que lleva a un riesgo relativo estimado de 1.6, sin que los autores del estudio hayan reportado un valor p producto de una prueba de hipótesis.
- El Petitorio Farmacológico de EsSalud cuenta actualmente con Octreótide Acetato 20mg de liberación lenta, así como con Octreótide 0.2 mg/mL, que se presentan como alternativas de tratamiento disponible actualmente la Institución.



- Por todo lo expuesto, el IETSI no aprueba el uso de everolimus en combinación con octreótide para el tratamiento de pacientes adultos con TNEP bien diferenciado, sintomáticos, con enfermedad metastásica irresecable sin terapia sistémica previa.



## VII. RECOMENDACIONES

El Petitorio Farmacológico de EsSalud cuenta actualmente con alternativas de tratamiento que pueden ser de beneficio de los pacientes adultos con TNEP bien diferenciado, sintomáticos, con enfermedad metastásica irresecable que no han recibido terapia sistémica previa. En este sentido, el Petitorio de ESSALUD cuenta con Octreótide Acetato 20mg de liberación lenta (con código SAP N° 010750046), así como con Octreótide 0.2 mg/mL (con código SAP N° 010750031), los cuales pueden ser utilizados por los médicos oncólogos de EsSalud para este tipo de pacientes.

Los médicos especialistas, de conocer mejores alternativas a las existentes en el mercado peruano para este tipo patología, pueden enviar sus propuestas para ser evaluadas por el IETSI, en el marco de la directiva 003-IETSI-ESSALUD-2016.



## VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Haugvik S, -P, Hedenström P, Korsæth E, Valente R, Hayes A, Siuka D, Maisonneuve P, Gladhaug I, P, Lindkvist B, Capurso G (2015) Diabetes, Smoking, Alcohol Use, and Family History of Cancer as Risk Factors for Pancreatic Neuroendocrine Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuroendocrinology*;101:133-142
2. Schott, M., Klöppel, G., Raffel, A., Saleh, A., Knoefel, W. T., & Scherbaum, W. A. (2011). Neuroendocrine Neoplasms of the Gastrointestinal Tract. *Deutsches Ärzteblatt International*, 108(18), 305–312. <http://doi.org/10.3238/arztebl.2011.0305>
3. Rossi, R. E., Massironi, S., Conte, D., & Peracchi, M. (2014). Therapy for metastatic pancreatic neuroendocrine tumors. *Annals of Translational Medicine*, 2 (1), 8.
4. McKenna, L. R., & Edil, B. H. (2014). Update on pancreatic neuroendocrine tumors. *Gland Surgery*, 3(4), 258–275. <http://doi.org/10.3978/j.issn.2227-684X.2014.06.03>
5. Zúñiga Monge, D. (2013). Tumores neuroendocrinos gastrointestinales. *Medicina Legal de Costa Rica*, 30(1), 89-98
6. Halfdanarson, T. R., Bamlet, W. R., McWilliams, R. R., Hobday, T. J., Burch, P. A., Rabe, K. G., & Petersen, G. M. (2014). Risk Factors for Pancreatic Neuroendocrine Tumors (PNETs): A Clinic-Based Case-Control study. *Pancreas*, 43(8), 1219–1222. <http://doi.org/10.1097/MPA.0000000000000234>
7. Grag, P., (2014), ECAB Clinical Update - Pancreatic Tumors, Nueva Delhi, India Elsevier
8. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=6442177, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6442177> (accessed Aug. 25, 2016).
9. Thompson LA, Kim M, Wenger SD, O'Bryant CL.(2012). Everolimus: a new treatment option for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *Ann Pharmacother* 46:1212–9.
10. U.S Food and Drug Administration. Highlights of prescribing information. AFINITOR® (everolimus) tablets for oral administration., [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2015/022334s029lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/022334s029lbl.pdf) (Accessed Aug. 25, 2016).
11. European Medicines Agency. (2016). Ficha técnica o resumen de las características del producto - Afinitor. 15 Septiembre 2016, de European



- | Medicines | Agency  | Sitio   | web: |
|-----------|---|---|------|
|           |   | <a href="http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001038/WC500022814.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001038/WC500022814.pdf</a> |      |
| 12.       | Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud de Colombia (IETS). (2014).  | Efectividad y seguridad de everolimus en terapia combinada con análogos de la somatostatina en pacientes con tumores metastásicos bien diferenciados de bajo grado o grado intermedio de origen neuroendocrino. Colombia: IETS.         |      |
| 13.       | PERUDIS - Consulta de Registro de Productos Farmacéuticos. (2016). Digemid.minsa.gob.pe. Consultado el 25 de agosto de 2016, de <a href="http://www.digemid.minsa.gob.pe/Detalle_Prod_Farm.asp?id=E23211%20%20%20%20&amp;rubro=MEDICAMENTO%20DE%20MARCA%20%20%20%20%20%20%20%20%20%20">http://www.digemid.minsa.gob.pe/Detalle_Prod_Farm.asp?id=E23211%20%20%20%20&amp;rubro=MEDICAMENTO%20DE%20MARCA%20%20%20%20%20%20%20%20%20%20</a> |   |      |
| 14.       | American Society of Clinical Oncology. (2016). Página web oficial de la American Society of Clinical Oncology. 15 de septiembre de 2016, de ASCO Sitio web: <a href="https://www.asco.org/">https://www.asco.org/</a>   |   |      |
| 15.       | The National Institute for Health and Care Excellence. (2016). Neuroendocrine tumours (metastatic, unresectable) - everolimus, lanreotide, lutetium-177 and sunitinib (after progression). 15 septiembre del 2016, de NICE Sitio web: <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10024">https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10024</a>   |   |      |
| 16.       | National Comprehensive Cancer Network Guidelines. (2016). NCCN Guidelines®- Neuroendocrine Tumors, version 2.2016. Estados Unidos: National Comprehensive Cancer Network.   |   |      |
| 17.       | Abdel-Rahman O y Fouad M. (2015). Everolimus-based combination for the treatment of advanced gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms (GEP-NENs): biological rationale and critical review of published data. Tumor Biol, 36, 467-478.   |   |      |
| 18.       | Pavel M et al (2011) "Everolimus plus octreotide long-acting repeatable for the treatment of advanced neuroendocrine tumours associated with carcinoid syndrome (RADIANT-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study" Lancet; 378: 2005–12.   |   |      |
| 19.       | Novartis Pharmaceuticals Corporation. (2016). Highlights of Prescribing Information. Sandostatin® LAR Depot (octreotide acetate for injectable suspension), de Novartis Sitio web: <a href="https://www.pharma.us.novartis.com/sites/www.pharma.us.novartis.com/files/sandostatin_lar.pdf">https://www.pharma.us.novartis.com/sites/www.pharma.us.novartis.com/files/sandostatin_lar.pdf</a>  |   |      |

