



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 033-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018 EFICACIA Y SEGURIDAD DE SUNITINIB PARA EL TRATAMIENTO DE TUMOR NEUROENDOCRINO PANCREÁTICO BIEN DIFERENCIADO, METASTÁSICO, NO RESECABLE, Y TRATADO CON AL MENOS DOS LÍNEAS DE TRATAMIENTO (OCTREOTIDE Y QUIMIOTERAPIA)

**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACEÚTICOS Y
OTRAS TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPFYOTS**

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS

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

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD

Setiembre, 2018



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. Manuel Humberto Leiva Gálvez - Médico Oncólogo, Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren - ESSALUD.

CONFLICTO DE INTERÉS

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

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – ESSALUD.

CITACIÓN

IETSI-EsSalud. Eficacia y seguridad de sunitinib para el tratamiento de tumor neuroendocrino pancreático bien diferenciado, metastásico, no resecable, y tratado con al menos dos líneas de tratamiento (octreotide y quimioterapia). Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 033-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2018. Lima, Perú, 2018.

LISTA DE ABREVIATURAS

AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ETS	Evaluación de tecnologías sanitarias
FDA	Food and Drug Administration
GPC	Guía de práctica clínica
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation
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 de tratar
IQWiG	Institute for Quality and Efficiency in Health Care
MA	Meta-análisis
MESH	Medical Subject Headings
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NICE	Instituto Nacional de Salud y Cuidado de Excelencia
PICO	Paciente, Intervención, Comparación, Resultado
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire Core 30
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumours
RS	Revisiones sistemáticas
SG	Sobrevida global
SLP	Sobrevida libre de progresión
TNEP	Tumor neuroendocrino de páncreas

CONTENIDO

<u>I. RESUMEN EJECUTIVO</u>	5
<u>II. INTRODUCCIÓN</u>	8
<u>A.ANTECEDENTES</u>	8
<u>B.ASPECTOS GENERALES</u>	9
<u>C.TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS</u>	10
<u>III. METODOLOGÍA</u>	12
<u>A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA</u>	12
<u>B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA</u>	12
<u>C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD</u>	13
<u>IV. RESULTADOS</u>	14
<u>A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA</u>	15
<u>B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA</u>	16
i. <u>GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA</u>	16
ii. <u>EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS</u>	19
iii. <u>ENSAYOS CLÍNICOS</u>	20
<u>V. DISCUSIÓN</u>	25
<u>VI. CONCLUSIONES</u>	30
<u>VII. RECOMENDACIONES</u>	32
<u>VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</u>	33
<u>IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO</u>	36

I. RESUMEN EJECUTIVO

- Los tumores neuroendocrinos del páncreas (TNEP), también conocidos como tumores de las células de los islotes, son neoplasias poco frecuentes que se derivan del tejido endocrino pancreático. Pueden manifestarse a cualquier edad, aunque son más frecuentes a partir de la cuarta década de vida. La presentación clínica es tipificada como tumores funcionales y no funcionales. En etapas tardías de la enfermedad, el tumor origina manifestaciones notables con dolor abdominal.
- Para el tratamiento de los TNEP, dentro del Petitorio Farmacológico de EsSalud se cuenta con octreotide acetato 20 mg de liberación lenta, octreotide (análogo de somatostatina) 0.2 mg/ml, oxaliplatino de 50 mg y 100 mg, y gemcitabina 200 mg que son ampliamente usadas para este fin. Sin embargo, existe un subgrupo de pacientes con enfermedad avanzada y con progresión de la enfermedad, pese a recibir tratamiento con las alternativas disponibles en la institución.
- 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 sunitinib en pacientes adultos con diagnóstico de tumor neuroendocrino de páncreas bien diferenciado, metastásico, no resecable, con progresión de enfermedad en al menos dos líneas de tratamiento (octreotide y quimioterapia).
- Sunitinib (Sutent®) es un tipo de terapia dirigida que inhibe múltiples receptores tirosina quinasa que están implicados en el crecimiento tumoral, la neoangiogénesis y la progresión a metástasis del cáncer. Bloquea la activación de los receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR), receptores de los factores de crecimiento del endotelio vascular (VEGFR), del receptor de factor de células madre (KIT), de la tirosinkinasa 3 tipo Fms (FLT3), del factor estimulador de colonias (CSF-1R), y del receptor del factor neurotrófico derivado de la línea celular glial (Pfizer 2014). Se encuentra autorizado para su comercialización en el tratamiento del tumor del estroma gastrointestinal (GIST), carcinoma de células renales metastásico (CCRM), y tumores neuroendocrinos pancreáticos (TNEP) bien diferenciados, no resecables o metastásicos, con progresión de la enfermedad en adultos. En el caso de TNEP, la dosis recomendada es de 37.5 mg al día por vía oral.
- Se incluye en el presente dictamen, la revisión de la literatura publicada a la fecha (incluyó alertas diarias de PubMed sobre nuevas publicaciones) y la síntesis de resultados con respecto al uso de sunitinib en pacientes adultos con diagnóstico de tumor neuroendocrino de páncreas bien diferenciado, metastásico, no resecable, con progresión de enfermedad (sin especificar a dos líneas de tratamiento al carecer de estudios que permitan responder a la

pregunta PICO del presente dictamen). Se incluyó cuatro guías, una evaluación de tecnología sanitaria y un ensayo clínico del que se derivaron tres publicaciones.

- A la fecha, la evidencia acerca del uso de sunitinib en la población de la pregunta PICO de interés, recae sobre un ensayo clínico aleatorizado (ECA) que no especifica si los pacientes progresaron a dos líneas de tratamiento. Cabe precisar que, sus resultados deben ser interpretados teniendo en cuenta sus diversas limitaciones metodológicas, y resultados que no se diferencian del comparador en desenlaces clínicos de interés como la supervivencia global y calidad de vida.
- A cinco años de seguimiento, luego de culminar tempranamente el estudio, no se encontraron diferencias entre sunitinib y placebo en la supervivencia global (SG) (HR de muerte de 0.73; IC 95 %: 0.50-1.06; $p=0.094$) en el análisis en la población por intención a tratar (ITT), y esta diferencia se mantiene luego de ajustar por el cruzamiento de pacientes que recibieron placebo en la fase de etiqueta abierta. De modo similar no se encontró un beneficio positivo en la calidad de vida con el uso de sunitinib.
- Dentro de las principales limitaciones del estudio publicado por Raymond et al., se tiene que se trata de un estudio que fue detenido tempranamente, lo cual podría sobreestimar sus resultados. Además, se presentó una violación al protocolo al incluir un paciente con un menor estado funcional y un desbalance entre los pacientes incluidos que presentaron mayores metástasis extrahepáticas y mayor tiempo de enfermedad en el grupo de pacientes tratados con placebo. Esto, junto con el mayor número de pacientes que descontinuaron el estudio en el grupo que recibió sunitinib, así como, del tipo de eventos adversos serios reportados tanto para placebo como sunitinib; no permitiría estimar con certeza un balance de riesgo-beneficio.
- Además, se debe tener en consideración que no se dispone de evidencia que demuestre la eficacia y seguridad de sunitinib en pacientes con TNEP bien diferenciado, metastásico, no resecable, con progresión de enfermedad en al menos dos líneas de tratamiento (octreotida y quimioterapia).
- A la fecha, no existen argumentos técnicos que permitan sustentar un beneficio neto a favor del uso de sunitinib en pacientes con TNEP bien diferenciado, metastásico, no resecable, con progresión de enfermedad en al menos dos líneas de tratamiento (octreotida y quimioterapia), sobre desenlaces de relevancia, tales como, la supervivencia global o calidad de vida o certeza acerca de un perfil adecuado de seguridad.

- Por lo expuesto, y con la evidencia disponible sobre la tecnología evaluada, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI no aprueba el uso de sunitinib en pacientes adultos con diagnóstico de tumor neuroendocrino de páncreas bien diferenciado, metastásico, no resecable, con progresión de enfermedad en al menos dos líneas de tratamiento (octreotide y quimioterapia).

II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación de la eficacia y seguridad de sunitinib en pacientes adultos con diagnóstico de TNEP bien diferenciado, metastásico, no resecable, con progresión de enfermedad a al menos dos líneas de tratamiento (octreotide y quimioterapia). Esta evaluación se realiza a partir de la solicitud formulada por el Dr. Alejandro Kobashigawa Miyahira, médico especialista en oncología del Hospital Nacional Guillermo Almenara Yrigoyen, 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 sunitinib no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, según la siguiente pregunta PICO:

Pregunta PICO formulada por la Red Prestacional Almenara:

P	Paciente adulto con cáncer neuroendocrino de páncreas bien diferenciado, metastásico, no resecable, multitratado, en estado de performance 0 -1
I	Sunitinib 37.5 mg VO/día sin periodo de descanso programado
C	El mejor tratamiento de soporte paliativo
O	Sobrevida libre de progresión 11.4 vs 5.5 meses

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO; se llevó a cabo una reunión técnica con la participación de médico oncólogo Dr. Manuel Leiva Gálvez, y representantes del equipo evaluador del IETSI. La reunión sostenida permitió 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, facilitará el desarrollo de la búsqueda de literatura y revisión de la evidencia (Schardt et al. 2007). Así, la versión final de la pregunta PICO para la presente evaluación, es la siguiente:

Pregunta PICO validada por el IETSI:

P	Paciente adulto con diagnóstico de tumor neuroendocrino de páncreas bien diferenciado, metastásico, no resecable, con progresión de enfermedad a al menos dos líneas de tratamiento (octreotide y quimioterapia)
I	Sunitinib 37.5 mg al día por vía oral durante cuatro meses
C	Mejor terapia de soporte

O	Sobrevida global (SG) Calidad de vida Eventos adversos Sobrevida libre de progresión (SLP)
---	---

B. ASPECTOS GENERALES

Los tumores neuroendocrinos del páncreas (TNEP), también conocidos como tumores de las células de los islotes, son neoplasias poco frecuentes que se derivan del tejido endocrino pancreático (Strosberg 2018). Se estima una incidencia anual de menos de un caso por 100 000 individuos y representando el 1-2 % de todos los casos de tumores pancreáticos (Strosberg 2018).

Pueden manifestarse a cualquier edad, aunque son más frecuentes a partir de la cuarta década de vida (Halfdanarson et al. 2008). Asimismo, algunos TNEP pueden estar asociados con endocrinopatías hereditarias, tales como: neoplasia endocrina múltiple tipo I (NEM1), síndrome von Hippel Lindau (VHL), neurofibromatosis tipo I (NF1), y esclerosis tuberosa (Sun 2017).

La presentación clínica es tipificada como tumores funcionales y no funcionales, ocupando este último hasta un 85 % de los casos (Strosberg 2018). Esta tipificación se basa en las manifestaciones clínicas del síndrome de hipersecreción hormonal (incluyendo principalmente gastrina, péptido vasoactivo intestinal, serotonina, adrenocorticotropina, hormona paratiroidea, hormona liberadora de la hormona del crecimiento, hormona del crecimiento, calcitonina, hormona gonadotropina coriónica humana, y renina) (Strosberg 2018). En las etapas tardías de la enfermedad, el tumor origina diversas manifestaciones con dolor abdominal (Sun 2017).

El diagnóstico de un TNEP se puede realizar mediante imágenes (tomografía computarizada, resonancia magnética, ecografía endoscópica y técnicas funcionales de imagen, entre las más usadas), y marcadores tumorales (cromogranina A en plasma) (Strosberg 2018, Sun 2017). Sin embargo, el diagnóstico final lo determina el examen anatomopatológico cuyos resultados podrían ser de utilidad para clasificar al tumor y el estadio de la enfermedad.

Con frecuencia los tumores funcionales, se manifiestan inicialmente por el exceso hormonal sin una masa tumoral incrementada. Por su parte, los no funcionales suelen manifestarse en estados avanzados de la enfermedad con tumores metastásicos (Sun 2017). El sitio más común de afectación de la enfermedad metastásica es el hígado, y la compresión local puede generar ictericia obstructiva y dolor. Así, las neoplasias neuroendocrinas del páncreas pueden clasificarse según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud 2017 (OMS) (Lloyd et al. 2017), la clasificación de la *European Neuroendocrine Tumors Society* (ENETS), y por el *The American Joint Committee on Cancer* (AJCC) (Sun 2017). La clasificación de la OMS se basa en

clasificar las características de la neoplasia según su agresividad biológica, mientras que ENETS y AJCC se basan en el sistema de clasificación TNM (tumor, ganglios y metástasis).

Para el tratamiento de los TNEP, dentro del Petitorio Farmacológico de EsSalud se cuenta con octreotide acetato 20 mg de liberación lenta, octreotide (análogo de somatostatina) 0.2 mg/ml, oxaliplatino de 50 mg y 100 mg, y gemcitabina 200 mg que son ampliamente usadas para este fin. Sin embargo, existe un subgrupo de pacientes con enfermedad avanzada y con progresión de la enfermedad, pese a recibir tratamiento con las alternativas disponibles en la institución. Siendo así, el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.° 024-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2018 (IETSI-EsSalud 2018), evaluó el uso de everolimus en pacientes con tumor neuroendocrino, metastásico con progresión a octreotide, que tuvo como resultados su no aprobación debido a la incertidumbre en el balance riesgo-beneficio al presentar una asociación causal con eventos adversos serios y muertes durante el tratamiento. Es así, que resulta necesario evaluar si las nuevas alternativas terapéuticas, presentan un mejor beneficio clínico neto y adecuado perfil de seguridad en pacientes que por sus características clínicas y progresión de la enfermedad sean candidatos a recibirlas.

En tal sentido, el presente dictamen tiene como objetivo evaluar la mejor evidencia disponible a la fecha sobre la eficacia y seguridad del uso de sunitinib en pacientes adultos con diagnóstico de tumor neuroendocrino de páncreas bien diferenciado, metastásico, no resecable, con progresión de enfermedad en al menos dos líneas de tratamiento (octreotide y quimioterapia).

C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS

Sunitinib (Sutent®) es un tipo de terapia dirigida que inhibe múltiples receptores tirosina quinasa que están implicados en el crecimiento tumoral, la neoangiogénesis y la progresión a metástasis del cáncer. Bloquea la activación de los receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR), receptores de los factores de crecimiento del endotelio vascular (VEGFR), del receptor de factor de células madre (KIT), de la tirosinkinasa 3 tipo Fms (FLT3), del factor estimulador de colonias (CSF-1R), y del receptor del factor neurotrófico derivado de la línea celular glial (Pfizer 2014). Se encuentra autorizado para su comercialización por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, su sigla del inglés *Food and Drug Administration*), en Europa por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, su sigla del inglés *European Medicines Agency*), y en Perú por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú (DIGEMID) para el tratamiento del tumor del estroma gastrointestinal (GIST), carcinoma de células renales metastásico (CCRM), y tumores neuroendocrinos pancreáticos (TNEP) bien diferenciados, no resecables o metastásicos, con progresión de la enfermedad en adultos (European Medicine Agency

2014, Food and Drug Administration 2014, Pfizer 2014). En el caso de TNEP, la dosis recomendada es de 37.5 mg al día por vía oral.

Las reacciones adversas más frecuentes son fatiga, astenia, diarrea, mucositis, estomatitis, náuseas, reducción del apetito, anorexia, vómitos, dolor abdominal, síndrome mano-pie, hipertensión, hemorragia, alteraciones del gusto, dispepsia, y trombocitopenia. Asimismo, dentro de las advertencias y precauciones, se menciona que puede producir las siguientes reacciones adversas severas: hepatotoxicidad, eventos cardiovasculares, prolongación de intervalo QT, síndrome de lisis tumoral, microangiopatía trombótica, proteinuria, toxicidad dermatológica, alteraciones tiroideas, hipoglicemia, osteonecrosis mandibular, y alteración de la cicatrización (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 sunitinib: Sutent® 12.5 mg con registro sanitario R.S.: EE04371 hasta el 16/1/2022 (Dirección General de Medicamentos 2018a); Sutent® 12.5 mg con registro sanitario R.S.: EE04377 hasta el 15/1/2022 (Dirección General de Medicamentos 2018b); y, Sutent® 12.5 mg con registro sanitario R.S.: EE04382 hasta el 15/1/2022 (Dirección General de Medicamentos 2018c), todos a favor de Pfizer S.A.

Según el sistema informático SAP R/3-EsSalud, el costo unitario de una tableta de sunitinib 25 mg adquirido por EsSalud asciende a S/ 232.8; por lo que para una dosis diaria de 37.5 mg, el costo de sunitinib por seis meses de tratamiento sería de aproximadamente S/ 62,856.0.

Producto	Presentación	Dosis diaria	Tabletas requeridas	Costo unitario* (S/)	Costo diario (S/)	Costo mensual (S/)
Sunitinib	25 mg (tabletas)	37.5	1.5	232.8	349.2	10,476

*Fuente de información: Sistema informático SAP R/3.

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 de sunitinib en pacientes adultos con diagnóstico de TNEP bien diferenciado, metastásico, no resecable, con progresión de enfermedad a al menos dos líneas de tratamiento (octreotide y quimioterapia). 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 por entes reguladores y normativos de autorización comercial como la FDA, EMA, y DIGEMID en el Perú.

Se empleó el motor de búsqueda para las bases de datos bibliográficas de PubMed, MEDLINE vía OVID, Embase, Web of Science, Scopus, Cochrane Library, *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD), y 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 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), la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA), el Ministerio de Salud de Perú, y de sociedades o asociaciones especializadas en oncología: *National Comprehensive Cancer Network*, *American Society of Clinical Oncology*, *American Cancer Society*, *European Society for Medical Oncology*, *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 términos relacionados a la población de interés, la intervención, y tipos de publicaciones de interés. Se emplearon términos MeSH¹, términos controlados y términos generales de lenguaje libre junto con operadores booleanos 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 el suplemento A.

C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

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

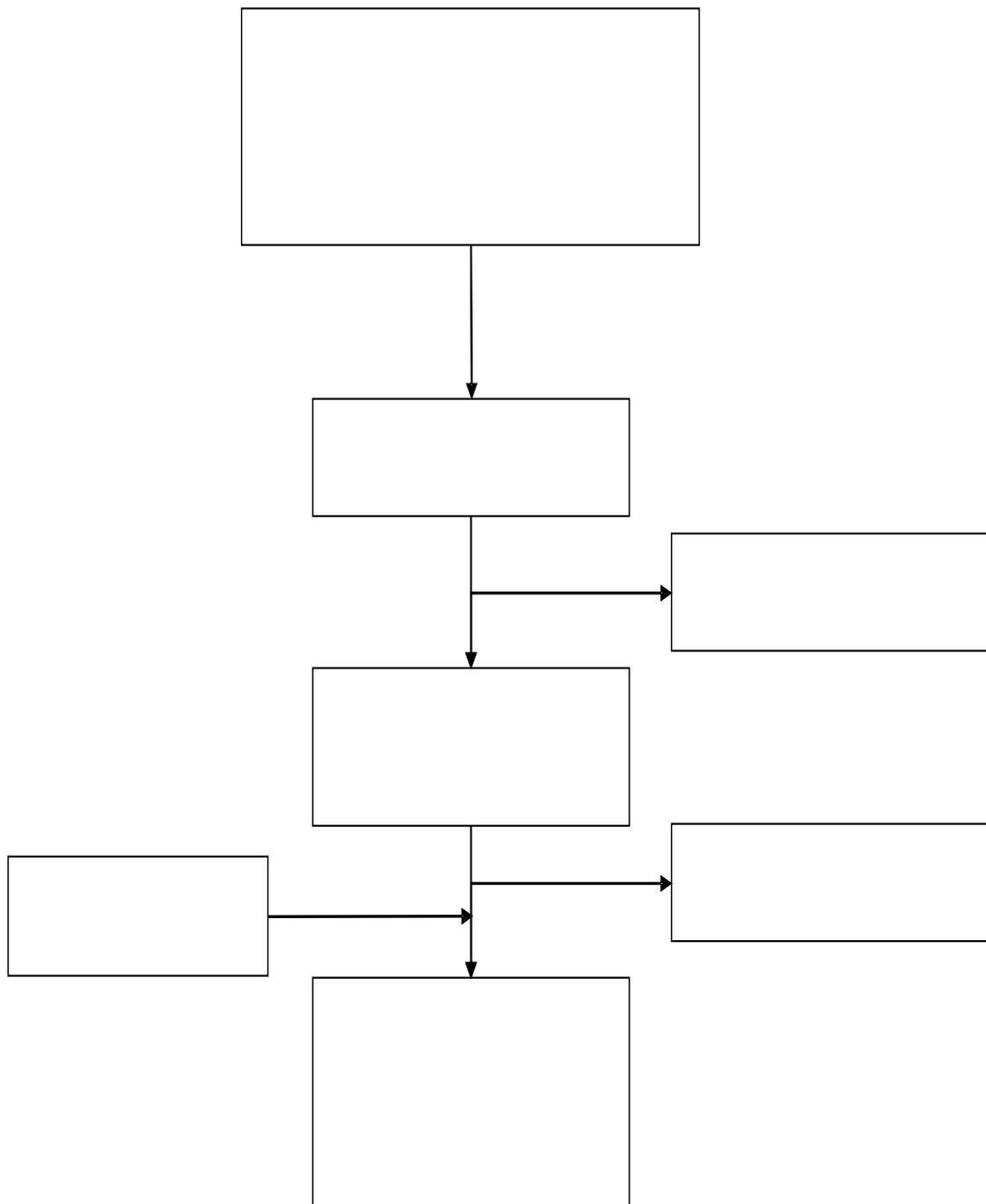
En la selección de estudios se priorizaron las revisiones sistemáticas (RS), ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III, evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS), y guías de práctica clínica (GPC) que permitan responder a la pregunta PICO. En el caso que las RS identificadas fueran de baja calidad (mediante la herramienta AMSTAR) o no solo incluyeran ECA fase III, 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 30 de octubre de 2018.

¹ 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.

IV. RESULTADOS

FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE BIBLIOGRAFÍA ENCONTRADA



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 sunitinib en pacientes adultos con diagnóstico de TNEP bien diferenciado, metastásico, no resecable, con progresión de enfermedad a al menos dos líneas de tratamiento (octreotide y quimioterapia).

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 (2018). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Neuroendocrine and Adrenal Tumors (Version 3.2018).
- Singh et al., (2017). Systemic therapy of incurable gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: a clinical practice guideline.
- Pavel et al., (2016). ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Distant Metastatic Disease of Intestinal, Pancreatic, Bronchial Neuroendocrine Neoplasms (NEN) and NEN of Unknown Primary Site.
- Alberta Health Services (2015). Systemic therapy for well and moderately differentiated unresectable pancreatic neuroendocrine tumours. Clinical Practice Guideline ENDO-001 Version 2.

Evaluaciones de Tecnología Sanitaria (ETS)

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia:

- National Institute for Health and Care Excellence. (2017). Everolimus and sunitinib for treating unresectable or metastatic neuroendocrine tumours in people with progressive disease. Technology appraisal guidance [TA449].

Ensayos Clínicos

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia:

- Raymond, E. Dahan, L. Raoul, J. et al., (2011). Sunitinib Malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumours.
- Vinik A, Bottomley A, Korytowsky B, Bang YJ, Raoul JL, Valle JW, et al. (2016). Patient-Reported Outcomes and Quality of Life with Sunitinib

versus Placebo for Pancreatic Neuroendocrine Tumors: Results from an International Phase III Trial.

Estudios observacionales

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia:

- Faivre S, Niccoli P, Castellano D, Valle JW, Hammel P, Raoul JL, et al. (2017). Sunitinib in pancreatic neuroendocrine tumors: updated progression-free survival and final overall survival from a phase III randomized study.

Ensayos Clínicos en curso o no publicados en *ClinicalTrial.gov*

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 (2018). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Neuroendocrine and Adrenal Tumors (Version 3.2018) (National Comprehensive Cancer Network 2018)

Es una guía sobre tumores neuroendocrinos y adrenales elaborada por la Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN, sigla del inglés *National Comprehensive Cancer Network*) en los Estados Unidos, basa sus recomendaciones en la calidad de la evidencia científica y el consenso del panel de miembros de NCCN, clasificándolas en cuatro categorías según su instrumento de gradación (1², 2A³, 2B⁴, y 3⁵).

La guía considera para el manejo de pacientes con enfermedad locorregional avanzada y/o metástasis a distancia con progresión de la enfermedad luego del tratamiento con octreotide o lanreotida, las siguientes alternativas: everolimus 10 mg/d o sunitinib 37.5 mg/d (categoría 2A) o terapia con radionúclidos mediante receptores de péptidos (RPPT, sigla del inglés *Peptide Receptor Radionuclide Therapy*) con lu-dotatate (si es receptor positivo de somatostatina) o quimioterapia citotóxica o considerar una terapia directa hepática para enfermedad hepática predominante (embolización arterial o

² Categoría 1: en base a evidencia de alto nivel, existe un consenso uniforme del NCCN de que la intervención es apropiada.

³ Categoría 2A: en base a evidencia de bajo nivel, existe un consenso uniforme de NCCN de que la intervención es apropiada.

⁴ Categoría 2B: en base a evidencia de bajo nivel, existe un consenso de NCCN de que la intervención es apropiada.

⁵ Categoría 3: en base a cualquier nivel de evidencia, existe un gran desacuerdo de NCCN de que la intervención es apropiada.

quimioembolización hepática, o radioembolización hepática (categoría 2B), o cirugía citoreductiva/terapia ablativa (categoría 2B)).

En relación con el rigor metodológico, siguiendo los criterios considerados en el 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 publicada entre el 1 de mayo de 2015 y 1 de mayo de 2016 utilizando PubMed. La búsqueda se focalizó a ensayos clínicos, guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas, meta-análisis y estudios de validación. Asimismo, la guía menciona que la evidencia incluida fue seleccionada y discutida por el panel revisor de NCCN. Entre las limitaciones de la metodología, se encuentran la búsqueda en una única base de datos bibliográfica (PubMed), la falta de una descripción clara de los criterios para seleccionar la evidencia y la falta de un proceso de validación y revisión externa. Cabe mencionar que solo un miembro del panel elaborador de la guía, reportó tener vínculos con la empresa farmacéutica productora de sunitinib.

La recomendación de la GPC es relevante para responder a la pregunta PICO y emite una recomendación de categoría 2A (evidencia de bajo nivel, existe un consenso uniforme de NCCN de que la intervención es apropiada) sobre el uso de sunitinib dentro de las alternativas recomendadas, basándose en un ECA de fase III publicado por Raymond et al. 2011, cuyos resultados serán discutidos más adelante.

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

Es una guía sobre tumores neuroendocrinos incurables realizada por el Programa de Atención Basada en la Evidencia (PEBC) del *Cancer Care Ontario* en Canadá. Para el desarrollo de la guía, se realizó una búsqueda de revisiones sistemáticas y ensayos clínicos fase II y III, en las bases de datos MEDLINE, Embase y Cochrane Library, publicadas entre 2008 y 13 de junio de 2016.

La guía en su recomendación 1 considera que, se debe indicar everolimus o sunitinib a pacientes con TNEP moderadamente o bien diferenciados con enfermedad avanzada. Según los criterios GRADE, la guía considera que la calidad de evidencia para esta recomendación es moderada, citando al ECA de fase III publicado por Raymond et al. 2011. Además, se precisa que, debido a la evidencia insuficiente, no se puede hacer ninguna recomendación a favor o en contra de otros tipos de terapia dirigida como análogos de somatostatina, quimioterapia o terapia combinada.

En relación con el rigor metodológico, siguiendo los criterios considerados en el 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. Asimismo, se menciona que la evidencia incluida fue seleccionada y discutida por un panel de expertos temáticos y metodólogos que elaboraron la versión preliminar. El proceso de revisión externa se realizó por la consulta directa con un grupo

de expertos y entre profesionales de Ontario interesados en la temática de la guía. Dentro de los potenciales conflictos de interés, algunos de los autores de la guía recibieron financiamiento por Novartis e Ipsen (ninguno es fabricante de la tecnología evaluada).

La recomendación de la GPC es relevante para responder a la pregunta PICO y emite una recomendación sobre el uso de sunitinib basándose en el estudio de Raymond et al. 2011.

Pavel et al. (2016). ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Distant Metastatic Disease of Intestinal, Pancreatic, Bronchial Neuroendocrine Neoplasms (NEN) and NEN of Unknown Primary Site (Pavel et al. 2016)

Es una guía de la *European Neuroendocrine Tumor Society* sobre manejo de metástasis de neoplasias neuroendocrinas de bronquios, páncreas, intestino y de sitio primario desconocido, que actualiza la guía publicada en 2012.

Basado en el consenso de expertos, la guía considera que everolimus y sunitinib son generalmente recomendados después de la falla de análogos de somatostatina (octreotide o lanreotida) o quimioterapia en pacientes con TNEP, y pueden ser considerados como tratamiento de primera línea en aquellos casos en que los análogos de somatostatina no son una opción y si la quimioterapia no puede ser indicada o no será tolerada.

Cabe precisar que esta guía solo se basó en el consenso de expertos europeos y, por lo tanto, no cumple los criterios considerados en el AGREE II del dominio de rigor metodológico. Al igual que las GPC, basa su recomendación en el estudio de Raymond et al. 2011.

Alberta Health Services (2015). Systemic therapy for well and moderately differentiated unresectable pancreatic neuroendocrine tumours. Clinical Practice Guideline ENDO-001 Version 2 (Alberta Health Services 2015)

Es una guía sobre terapia sistémica para tumores neuroendocrinos del páncreas bien o moderadamente diferenciado y no resecables elaborada por el *Alberta Provincial Endocrine Tumour Team* en Canadá, que actualiza la guía publicada en noviembre 2012. El propósito de la guía es proveer recomendaciones basadas acerca del uso de tratamientos sistémicos para TNEP y para definir las características de los pacientes que sean candidatos a recibir este tipo de tratamientos.

La guía recomienda el uso de sunitinib por el incremento mostrado en la supervivencia libre de progresión (SLP) comparado con placebo en pacientes con TNEP bien diferenciados no resecables. Así, considera su indicación en pacientes adultos con TNEP bien a moderadamente diferenciados, localmente avanzados, no resecables o metastásicos,

con progresión de la enfermedad. La dosis recomendada es de 37.5 mg una vez al día por vía oral.

En relación con el rigor metodológico, siguiendo los criterios considerados 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 entre 1965 y marzo 2012, junto con una búsqueda de guías en la *National Guidelines Clearinghouse* y de resúmenes de congresos de la *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) hasta marzo 2012. La búsqueda se focalizó a ensayos clínicos fase II y III. Posteriormente, las búsquedas fueron actualizadas hasta octubre 2014 y se incluyeron las bases de datos bibliográficas, MEDLINE y Embase. Asimismo, la guía menciona que la evidencia incluida fue seleccionada y revisada por un grupo de trabajo miembros del equipo de tumores neuroendocrinos de la provincia de Alberta que elabora una guía preliminar y es sometida a un proceso de revisión abierta o de un miembro del equipo provincial de tumores.

Entre las limitaciones de la metodología, se encuentran la falta de una descripción clara de los criterios para seleccionar la evidencia, y la falta de una gradación de las recomendaciones. Cabe mencionar que, 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 o tienen otros posibles conflictos de interés.

La recomendación de la GPC es relevante para responder a la pregunta PICO y emite una recomendación sobre el uso de sunitinib basándose en el ECA de fase III publicado por Raymond et al. 2011, cuyos resultados serán discutidos más adelante.

ii. EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

National Institute for Health and Care Excellence. (2017). Everolimus and sunitinib for treating unresectable or metastatic neuroendocrine tumours in people with progressive disease. Technology appraisal guidance [TA449] (National Institute for Health and Care Excellence 2017)

En esta evaluación de tecnologías sanitarias, el grupo evaluador de NICE recomienda el uso de sunitinib o everolimus como opciones de tratamiento para TNEP bien o moderadamente diferenciados, no resecables o metastásicos en adultos con enfermedad progresiva.

Dentro de la discusión del panel elaborador de la evaluación, se menciona que, a pesar de los resultados no significativos en la sobrevida global y los altos niveles de *crossover*, tanto everolimus y sunitinib son clínicamente efectivos para el tratamiento de TNEP. Estas conclusiones son obtenidas con base en los resultados del estudio A6181111 (sunitinib) y RADIANT-3 (everolimus). La evidencia considerada en la ETS

como estudio A6181111 corresponde al estudio de Raymond et al. 2011, que se encuentra descrito y analizado al detalle en el presente dictamen preliminar.

Los detalles de la elaboración y metodología de la evaluación elaborada por NICE, se encuentran disponibles en su página web. Entre las limitaciones, se puede considerar que el análisis de costo-efectividad de sunitinib (que sustenta la recomendación) fue realizado considerándolo como un tratamiento al final de la vida. Este tipo de tratamientos, tienen una mayor flexibilidad en el umbral de la disponibilidad a pagar, para un contexto sanitario y económico como el del Reino Unido que, debido a sus particularidades, no permitiría extrapolar directamente sus recomendaciones.

La recomendación del NICE incluye a la población de la pregunta PICO de interés del presente dictamen preliminar, y considera a sunitinib o everolimus como tratamientos que pueden ser indicados en el contexto del final de la vida, tal como, se detalla en el párrafo anterior.

iii. ENSAYOS CLÍNICOS

Raymond, E. Dahan, L. Raoul, J. et al. Sunitinib Malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumours (Raymond et al. 2011)

Es un ensayo clínico de fase III aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego, multicéntrico, financiado por Pfizer como desarrollador de la tecnología, en el cual se evaluó la eficacia y seguridad de sunitinib 37.5 mg/día por vía oral en pacientes con tumores neuroendocrinos pancreáticos avanzados.

Los participantes fueron aleatorizados 1:1 a recibir sunitinib o placebo. Se evaluó la eficacia en la población por intención a tratar, un análisis de sobrevida mediante el método de Kaplan-Meier y un modelo de Cox de riesgos proporcionales, teniendo como desenlace primario la sobrevida libre de progresión (SLP), y como desenlaces secundarios a la sobrevida global, la tasa de respuesta objetiva, el tiempo de respuesta tumoral, la duración de la respuesta, y la seguridad. La determinación del tamaño muestral estimó un total de 340 pacientes para un estimado de 260 eventos requeridos para detectar un incremento del 50 % en la SLP con sunitinib, con un poder de 90 %. Además, teniendo en cuenta una mediana estimada de SLP de 5.1 meses con placebo mediante un test *log-rank* ajustado para un análisis interino a los 130 eventos.

Se incluyeron pacientes con progresión de enfermedad en los últimos 12 meses, según los criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos (RECIST, sus siglas del inglés *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*), mostrando la presencia de uno o más lesiones medibles. Otro criterio de inclusión fueron pacientes con un puntaje de 0 a 1 de estado de performance según el Grupo Cooperativo del Este de Oncología (ECOG, sus siglas del inglés *Eastern Cooperative Oncology Group*) (siendo 0 un paciente totalmente activo, y 1 un paciente ambulatorio, pero con actividad física

limitada). Además, se excluyeron pacientes con tumores neuroendocrinos pancreáticos pobremente diferenciados, antecedente de tratamiento inhibidor de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) o tirosina kinasa, presencia de disrritmias, intervalo QT prolongado, metástasis cerebral, o fracción de eyección ventricular de 50 % o menos.

Se estableció la interrupción del estudio cuando ocurran 260 eventos (incluyendo progresión y muerte). En los casos en que se presentaron eventos adversos, se redujo la dosis a 25 mg/día, mientras que en los que presentaron eventos adversos de bajo grado, pero sin respuesta tumoral objetiva, se permitió incrementar la dosis hasta 50 mg/día. Se utilizó la tercera versión del Cuestionario Básico de Calidad de Vida de la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer” (QLQ-C30, por sus siglas en inglés).

Se asignaron aleatoriamente 86 pacientes al grupo de sunitinib y 85 pacientes al grupo de placebo desde junio 2007 hasta el 15 de abril de 2009, luego de que el comité independiente de seguridad detuvo el estudio a los 22 meses, por haber encontrado una diferencia estadísticamente significativa con respecto a la SLP a favor de sunitinib y el número de muertes y eventos adversos serios en el grupo placebo. No obstante, se reportó dentro de los principales motivos de discontinuación del estudio, la presencia de eventos adversos, siendo del 17 % para el grupo de sunitinib vs 8 % en el grupo de placebo.

Los resultados presentados en la Tabla 1 del estudio muestran que existieron diferencias estadísticamente significativas en la presencia de metástasis extrahepáticas a favor del grupo de sunitinib (menor número de pacientes con metástasis extrahepáticas). Asimismo, un detalle para resaltar es la inclusión en el grupo placebo de un paciente con ECOG 2 (paciente ambulatorio y capaz de autocontrolarse, pero sin poder realizar ninguna actividad laboral hasta más del 50 % de las horas de vigilia) que correspondería a una desviación del protocolo según lo manifestado por los autores.

A continuación, se reportan solo los desenlaces de interés para la pregunta PICO del presente dictamen. Cabe precisar que, en la sección de discusión se aborda acerca de la validez de la SLP como un desenlace clínicamente relevante en pacientes con tumores adenocarcinomas pancreáticos avanzados.

Resultados en la sobrevida global

A los 22 meses, se reportaron nueve muertes (10 %) en el grupo de sunitinib, y 21 muertes (25 %) en el grupo de placebo y se estimó un HR para muerte de 0.41 (IC 95 %, 0.19 - 0.89, $p=0.02$) en el grupo de sunitinib. No se logró estimar la mediana de la SG debido a la detención precoz del estudio.

Resultados en la calidad de vida

Los resultados en la calidad de vida medidos con el cuestionario QLQ-C30 hasta el 10mo ciclo de tratamiento, se reportaron en 73 de 86 pacientes del grupo sunitinib, y en 71 de 85 tratados con placebo; no encontrándose diferencias en la calidad de vida global o en las áreas que conforman el cuestionario (cognitiva, emocional, física, rol y social). Cabe precisar que, resultados no fueron reportados dentro del artículo, sin embargo, se pueden encontrar en ClinicalTrials.gov. En tal sentido, los resultados en las diferencias de medias reportadas fueron: 1.1543 (IC 95 %: -4.3 a 6.6; p=0.6799) para calidad de vida global; -1.4404 (IC 95 %: -6.9 a 4; p=0.6058) para el área cognitiva; -3.5575 (IC 95 %: -10.3 a 3.2; p=0.3308) para el área emocional; 2.7911 (IC 95 %: -2.8 a 8.3; p=0.3230) para el área física; 1.5113 (IC 95 %: -6.5 a 9.5; p=0.7113) para el área de roles; y, -1.6672 (IC 95 %: -8.9 a 5.5; p=0.6487) para el área social (ClinicalTrials.gov 2007).

Resultados en seguridad

Con respecto a los eventos adversos relacionados con el tratamiento, los más frecuentes, tanto para sunitinib como para placebo, fueron los de grado de severidad 1 y 2, mientras que los de grado 3 y 4 fueron más frecuentes en el grupo de sunitinib. Los eventos adversos asociados a sunitinib más frecuentes (>30 %) fueron: diarrea, náuseas, astenia, vómito y fatiga, mientras que los eventos adversos en el grupo de placebo más comunes fueron: dolor abdominal y dolor lumbar. Con respecto a los fallecidos durante el periodo del estudio (calculado desde la primera dosis hasta 28 días posterior a la última dosis), cinco pacientes recibían sunitinib y nueve pacientes recibían placebo, siendo atribuidas las muertes a la enfermedad de fondo. No se reportaron los eventos adversos serios como parte del artículo.

Con la finalidad de obtener información acerca de los eventos adversos serios de sunitinib, se procedió a revisar el apéndice suplementario del estudio y compararlos con los resultados publicados en ClinicalTrials.gov (ClinicalTrials.gov 2007). Así, se reporta en ambas fuentes que los eventos adversos serios en los que recibieron placebo se presentaron en 34 pacientes (n=82; 41.46 %) y en 22 pacientes (n=83; 26.51 %) que recibieron sunitinib. Con estos datos se procedió a estimar el riesgo relativo (RR) para la presencia de eventos adversos serios, mediante el comando csi en Stata versión 14.2 (StataCorp LP, College Station, TX, USA) con la sintaxis: csi 22 34 61 48, level (95), obteniéndose un RR de 0,639 con IC 95 %: 0.41-0.99 y valor de p=0.043.

Adicionalmente, se debe hacer notar que el reporte de eventos adversos serios consiste en aquellos eventos adversos que, resultan en la muerte del paciente, ponen en riesgo la vida del paciente, obligan a la hospitalización del paciente o prolongan la misma, genera una discapacidad o la agravan, así como aquellos eventos que ponen al paciente en peligro o requieren una intervención médica o quirúrgica. A pesar de esta variedad de causas, todos estos desenlaces son considerados eventos adversos serios.

Los principales eventos adversos serios fueron publicados en el apéndice suplementario del ensayo y en ClinicalTrials.gov. Es así como se aprecia que en el

grupo de sunitinib predominan los eventos relacionados con la posible toxicidad de sunitinib (alteraciones hematológicas, falla cardíaca, falla renal, náuseas, vómitos, dolor hepático, pirexia y deterioro general del estado de salud), mientras que en el grupo de placebo predominan los eventos relacionados con la historia natural de la enfermedad (dolor abdominal, vómito, dolor hepático, dolor de espalda, hematemesis, falla hepática, hipoglicemia, hipotensión, melena, embolia pulmonar). Asimismo, en ClinicalTrials.gov se reportan eventos adversos serios para el grupo de placebo que corresponden a lesiones que no necesariamente estarían relacionados con el tratamiento ni con la evolución de la enfermedad.

Resultados en la sobrevida libre de progresión

Se obtuvo una SLP con una mediana de 11.4 meses con sunitinib comparado con 5.5 meses con placebo. (HR 0.42; IC 95 %: 0.26 - 0.66; $p < 0.001$). La probabilidad de SLP a los seis meses fue de 71.3 % con sunitinib y de 43.2 % con placebo.

Vinik A, Bottomley A, Korytowsky B, Bang YJ, Raoul JL, Valle JW, et al. Patient-Reported Outcomes and Quality of Life with Sunitinib versus Placebo for Pancreatic Neuroendocrine Tumors: Results from an International Phase III Trial (Vinik et al. 2016)

Vinik et al., en el año 2016 publican los resultados de la calidad de vida medidos en el estudio de Raymond et al. 2011. Cabe precisar que se usó el cuestionario QLQ-C30 que evalúa la calidad de vida global, mide cinco dimensiones funcionales (cognitiva, emocional, física, de rol, y social), ocho síntomas (fatiga, dolor y náusea/vómito, disnea, alteración del sueño, pérdida de apetito, constipación, y diarrea) y las dificultades financieras.

Los resultados reportados muestran que en el grupo de sunitinib, un 16.4 % de pacientes mejoraron, 42.5 % mantuvieron, y 31.5 % empeoran los resultados en calidad de vida global, mientras que, en el grupo de tratados con placebo, un 11.3 % de pacientes mejoraron, 52.1 % mantuvieron, y 28.2 % empeoran los resultados en calidad de vida global. Asimismo, los resultados en las diferencias de medias reportadas al ciclo 10 de tratamiento fueron: 1.2 ($p=0.6799$) para calidad de vida global; -1.4 ($p=0.6058$) para el área cognitiva; -3.6 ($p=0.3308$) para el área emocional; 2.8 ($p=0.3230$) para el área física; 1.5 ($p=0.7113$) para el área de roles; -1.7 ($p=0.6487$) para el área social; y, 0.3 ($p=0.9367$) para dificultades financieras. Según síntomas, se encontraron diferencias estadísticas significativas en diarrea (37.2 sunitinib y 15.8 para placebo) y en la alteración del sueño (32.6 sunitinib y 24.9 para placebo).

Faivre S, Niccoli P, Castellano D, Valle JW, Hammel P, Raoul JL, et al. Sunitinib in pancreatic neuroendocrine tumors: updated progression-free survival and final overall survival from a phase III randomized study (Faivre et al. 2017)

Se trata de un estudio que realizó un análisis retrospectivo de los datos de SG y SLP obtenidos del ECA publicado por Raymond et al. (Raymond et al. 2011) mediante una revisión central independiente cegada (BICR, sigla del inglés Blinded Independence Central Review).

Respecto a la SG, a abril de 2014 (a cinco años de seguimiento) se reportaron 55 muertes (64 %) en el grupo tratado con sunitinib, y 58 muertes (68 %) en el grupo que recibió placebo, con una mediana de la SG de 38.6 meses (25.6 a 56.4 meses) y de 29.1 meses (16.4 a 36.8 meses), respectivamente, y un HR de muerte de 0.73 (IC 95 %: 0.50-1.06; $p=0.094$) en el análisis por intención de tratar (ITT). Asimismo, el análisis de la SG ajustado por el cruzamiento de pacientes que recibieron placebo resultó no ser estadísticamente significativo (HR 0.34; IC 95 %: 0.14-1.28, $p=0.094$), y se reportaron dos análisis adicionales que resultaron tener un HR estadísticamente significativo, pero que fueron considerados como exploratorios dentro de los métodos del estudio.

V. DISCUSIÓN

Se realizó una revisión en relación a la evidencia disponible hasta la actualidad con respecto al uso de sunitinib comparado con placebo en pacientes con TNEP bien diferenciado, metastásico, no resecable, con progresión de enfermedad a dos líneas de tratamiento. La búsqueda no identificó evidencia específica para los pacientes de la pregunta PICO que progresaron a dos líneas de tratamiento, considerando que el único ECA de fase II que podría responder la pregunta PICO, incluyó pacientes que recibieron uno u otro tratamiento, sin especificar si recibieron ambos o la secuencia de administración, y que además comparó a sunitinib contra placebo y no contra la mejor terapia de soporte disponible. Por ello, se decidió reportar el estudio de Raymond et al., que incluyó un 35 % de pacientes tratados previamente con análogos de la somatostatina y 66 % de pacientes que recibieron cualquier tipo de quimioterapia previa en el grupo tratado con sunitinib. En tal sentido, se incluyeron cuatro GPC, una ETS, y un ECA fase III del cual se derivaron tres publicaciones.

Todas las recomendaciones y/o resultados presentados en las GPC y ETS incluidas en el presente dictamen se basaron en los hallazgos del estudio Raymond et al. (2011) que evaluó la eficacia y seguridad de sunitinib 37.5 mg/día por vía oral frente al placebo en pacientes con tumores neuroendocrinos pancreáticos avanzados.

En relación a las guías identificadas, consideran a sunitinib y everolimus como alternativas de tratamiento en pacientes con TNEP cuya enfermedad progresa luego del tratamiento con análogos de la somatostatina. De forma específica, la guía del NCCN considera a sunitinib como una alternativa con categoría de recomendación 2A (evidencia de bajo nivel y que por consenso se considera que la intervención es apropiada) junto con everolimus (también de categoría 2A) o terapia con radionúclidos mediante receptores de péptidos con lu-dotatate (si es receptor positivo de somatostatina) o quimioterapia citotóxica o considerar una terapia directa hepática para enfermedad hepática predominante (embolización arterial o quimioembolización hepática, o radioembolización hepática (categoría 2B), o cirugía citoreductiva/terapia ablativa (categoría 2B)). En el caso de la guía publicada por Singh et al., considera como calidad de evidencia moderada (según criterios GRADE) el uso de sunitinib en pacientes con TNEP moderadamente o bien diferenciados, no brindando ninguna recomendación a favor o en contra de otros tipos de terapia dirigida como análogos de somatostatina, quimioterapia o terapia combinada. Finalmente, la GPC de Alberta Health Services precisa que la recomendación del uso de sunitinib se basa en el incremento mostrado en la SLP (considerado un desenlace subrogado) comparado con placebo en pacientes con TNEP bien diferenciados no resecables, con progresión de la enfermedad.

Con respecto a la ETS realizada por NICE, recomienda el uso de sunitinib o everolimus como opciones de tratamiento para TNEP bien o moderadamente diferenciados, no resecables o metastásicos en adultos con enfermedad progresiva; a pesar de que, el

panel elaborador de la ETS considera que no se obtiene una mayor sobrevida global con el uso de sunitinib basado en el estudio de Raymond et al. 2011. Además, se debe considerar que, el análisis de costo-efectividad que sustenta la recomendación de sunitinib se realiza como un tratamiento al final de la vida, el cual presenta una mayor flexibilidad en el umbral de la disponibilidad a pagar que lo hace costo-efectivo en un país de altos ingresos y que no permitiría extrapolar directamente sus recomendaciones a un sistema de salud como el peruano.

El estudio de Raymond et al. 2011, es una ECA fase III, doble ciego y controlado por placebo, que evaluó como desenlaces secundarios a la SG, calidad de vida y seguridad, que son los principales desenlaces de interés de la presente pregunta PICO, y como desenlace primario a la SLP. Si bien, los resultados de estos desenlaces fueron publicados en el estudio mencionado (SG, calidad de vida y seguridad a los 22 meses), los resultados de calidad de vida fueron descritos con mayor detalle en el artículo de Vinik et al., en 2016, y la SG a cinco años de seguimiento en el estudio de Faivre et al. 2017.

Un ECA, cuyo objetivo es evaluar la eficacia y seguridad de un nuevo medicamento oncológico debe demostrar beneficios en desenlaces clínicamente relevantes para el paciente como la SG y la calidad de vida. El uso de otros desenlaces, como la SLP, deben ser validados previamente para establecer si son sustitutos de la SG. Respecto a la SLP, se debe tener en cuenta que no se ha podido establecer que sea un desenlace subrogado de la sobrevida global en adenocarcinomas pancreáticos metastásicos (Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.° 024-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2018). Se suma a esto, las características propias de un ensayo truncado en los cuales una revisión sistemática estimaron que en promedio la tasa del riesgo relativo (RR) de ensayos truncados sobre los no truncados fue de 0.71 % (IC 95 %: 0.65-0.77) (Bassler et al., 2010), lo cual haría necesario que los resultados de ensayos truncados sean ajustados en un 30 % (Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias e Investigación (IETSI), 2017).

Si bien los resultados reportados en Raymond et al., 2011, obtuvieron una mayor SLP, se debe tener en cuenta que la capacidad predictiva de la SLP no se ha podido establecer como desenlace subrogado de la SG en pacientes con adenocarcinomas pancreáticos avanzados. Así existe en pacientes con adenocarcinoma de páncreas metastásico un Dictamen de IETSI en el cual se concluye que no se encontró evidencia científica que permita validar a la SLP como desenlace subrogado de la SG o calidad de vida (IETSI-EsSalud 2018). Del mismo modo, el equipo técnico del IETSI, a partir de una revisión sistemática publicada por Imaoka *et al.* (2017) que evaluó la capacidad predictiva de la SLP como variable subrogada de la SG, considera que no se puede validar a la SLP como desenlace subrogado de la SG en ECA en pacientes con tumores neuroendocrinos avanzados (Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.° 024-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2018), debido a que esta revisión incluyó información proveniente de ensayos clínicos no aleatorizados, un tamaño de muestra

de ocho pacientes, la falta de evaluación de la correlación entre SLP y SG a nivel individual, y finalmente, el límite inferior del coeficiente de correlación entre los efectos del tratamiento en la SLP y la SG tuvo un Rho no mayor a 0.85 que es considerado como un punto de corte para validarlo como un desenlace subrogado según lo recomendado por el *Institute for Quality and Efficiency in Health Care* ((IQWiG) 2011). Se suma a esto que la SLP es considerado como un desenlace de menor relevancia clínica comparado con la SG, dado que parte de sus resultados tienen el potencial de incluir sesgos al ser dependientes de la interpretación de imágenes radiológicas de los evaluadores y que, finalmente, no se reflejarían sus beneficios en una mejoría para el paciente. Así, el uso de desenlaces subrogados, como la SLP, requiere que sean validados previamente para establecer si son sustitutos de la SG. No obstante, la validez de la SLP como un desenlace clínicamente relevante, no ha sido establecida dentro del estudio de Raymond et al., 2011 ni la reciente revisión sistemática de Imaoka et al., 2017 ni el dictamen del IETSI apoyaría el uso de la SLP (Imaoka et al. 2017, IETSI-EsSalud 2018).

El ECA publicado por Raymond et al., 2011 fue detenido prematuramente, previo al análisis interino establecido en el protocolo, al haberse observado mayor SLP a favor de sunitinib, y un número mayor de fallecidos en el grupo de tratados con placebo (21 pacientes) vs. sunitinib (nueve pacientes). Asimismo, un aspecto a destacar es que, los eventos adversos en 15 pacientes (17 %) que recibieron sunitinib, y en siete pacientes (8%) que recibieron placebo, fueron la causa para que descontinúen con el estudio. Este estudio encontró una reducción en el riesgo instantáneo de muerte a favor de sunitinib (HR 0.41; IC 95 %: 0.19-0.89; p=0.02), no se lograron estimar las medianas de SG en ninguno de los grupos por el alto número de eventos censurados. Sin embargo, también se puede considerar que el tiempo de seguimiento para la obtención de estos resultados ha sido muy corto. De hecho, los resultados a cinco años de seguimiento en el estudio de Faivre et al. 2017 no muestran diferencias entre sunitinib y placebo en la SG (HR de muerte de 0.73; IC 95 %: 0.50-1.06; p=0.094) en el análisis por ITT, y esta diferencia se mantiene luego de ajustar por el cruzamiento de pacientes que recibieron placebo en la fase de etiqueta abierta (HR 0.34; IC 95 %: 0.14-1.28, p=0.094).

En cuanto a la evaluación de la calidad de vida, los resultados publicados en el artículo de Raymond et al., y Vinik et al., así como en ClinicalTrials.gov, no encontraron ningún beneficio con importancia clínica a favor de sunitinib comparado con placebo. Así, la medición de la calidad de vida con el QLQ-C30 no halló diferencias significativas en el resultado global de la salud ni en las cinco dimensiones funcionales (cognitiva, emocional, física, de rol, y social). Solo se encontraron diferencias en dos síntomas (diarrea e insomnio), de los cuáles la diarrea sería la única que presenta diferencias clínicamente significativas (diferencia mayor a 10 puntos). En síntesis, los resultados de este estudio sobre calidad de vida no lograrían alcanzar la diferencia que las hacen clínicamente significativas para afirmar que existe un beneficio clínico neto a favor de sunitinib en un desenlace clave desde la perspectiva del paciente, como es la calidad de vida global y en las dimensiones funcionales, más aún cuando la medición de la

calidad de vida es relevante para ponderar la eficacia frente a los eventos adversos derivados de un tratamiento oncológico (Di Maio 2017).

Un aspecto relevante encontrado en el estudio publicado por Raymond et. al, son los eventos adversos reportados. Al respecto, se deben precisar diversos puntos que son motivos de discusión y que son relevantes para evaluar el riesgo beneficio de sunitinib. Estos puntos tienen que ver con: a) la violación del protocolo al haber incluido a un paciente con un ECOG 2 en el grupo placebo; b) las diferencias encontradas en el mayor número de pacientes con metástasis extrahepáticas en el grupo placebo; c) el tiempo de enfermedad desde el diagnóstico; d) los eventos adversos que generaron que los pacientes discontinúen con el estudio; y e) el tipo de evento adverso reportado.

En el ECA reportado por Raymond et al., existió una violación al protocolo por la falta de cumplimiento de los criterios de inclusión/exclusión al incluir un paciente en el grupo placebo que tenía una escala ECOG 2 (Bhatt 2012), tal como, lo declaran los autores; es decir, se incluyó un paciente que tenía una menor funcionalidad y quizás una enfermedad más avanzada, para que reciba placebo como tratamiento, cuando el protocolo considera como criterios de inclusión que los pacientes tengan como máximo una escala ECOG 1 (Pfizer 2011). Asimismo, aunque sin diferencias estadísticas, la proporción de pacientes incluidos con una escala ECOG 0 (pacientes con actividad normal y sin limitaciones) fue mayor en el grupo de sunitinib (62 %) que en tratados con placebo (48 %), comparado con los pacientes con escala ECOG 1 (limitación de actividades que requieren un gran esfuerzo físico) que fueron en mayor proporción en el grupo placebo. Con esta información no está claro si la mayor proporción de pacientes con escala ECOG 1 y un paciente con ECOG 2 podría estar relacionado con una mayor presentación de eventos adversos serios, los cuales fueron en su mayoría alteraciones gastrointestinales como dolor abdominal, vómitos, hematemesis y melena, según lo reportado en ClinicalTrials.gov (ClinicalTrials.gov 2007).

En cuanto a los pacientes con metástasis extrahepáticas, los datos reportados en la Tabla 1 del artículo de Raymond et al.; muestran que un 24 % de pacientes tratados con sunitinib vs. el 40 % de pacientes del grupo placebo presentaban metástasis extrahepáticas ($p=0.034$; sintaxis de Stata: `tabi 21 34 \ 65 51`). Basados en la información revisada para el presente dictamen, se estima que la afectación de ganglios linfáticos, la invasión vascular, y metástasis a órganos se asocian con una menor supervivencia y mal pronóstico en pacientes con TNEP (Gao et al. 2018). Así, no está claro si la mayor proporción de pacientes con metástasis extrahepáticas podría estar relacionado con una mayor presentación de eventos adversos serios a nivel gastrointestinal, en el estado general, y hepato biliarios, según lo reportado en ClinicalTrials.gov (ClinicalTrials.gov 2007).

Del mismo modo, el tiempo de enfermedad desde el diagnóstico obtuvo una mediana mayor en el grupo de pacientes que recibieron placebo (3.2 años) comparado con sunitinib (2.4 años). Estas cifras ponen de manifiesto que la mitad de pacientes que recibieron placebo tenían un tiempo de enfermedad de al menos 3.2 años, lo que

indicaría que estos pacientes tendrían una mayor evolución de la enfermedad que se relacionaría con la mayor proporción de pacientes con escala ECOG 1 y la presencia de metástasis extrahepáticas. Asimismo, debe tenerse en cuenta que muchos de los TNEP presentan síntomas en estadios avanzados que se corresponde con un mayor tiempo de enfermedad.

Por otro lado, además de los eventos adversos reportados en ClinicalTrials.gov, debe considerarse en la evaluación del riesgo beneficio aquellos eventos adversos que se presentaron en 15 pacientes (17 %) que recibieron sunitinib, y en siete pacientes (8 %) que recibieron placebo, y que motivaron que estos pacientes descontinúen con el estudio.

Al evaluar las características de los eventos adversos serios, en el grupo de sunitinib se presentaron eventos que podrían relacionarse con la toxicidad del medicamento, mientras que en el grupo placebo podrían estar relacionados con el estado avanzado de la enfermedad, sumado a la presencia de eventos adversos por lesiones, envenenamiento y complicaciones en los procedimientos que se tuvieron en el grupo de pacientes tratados con placebo. Cabe precisar que es frecuente la presencia de alteraciones hematológicas durante el tratamiento con agentes antineoplásicos, siendo así, se presentaron solo eventos adversos serios a nivel hematológico en el grupo de pacientes tratados con sunitinib (ClinicalTrials.gov 2007). Finalmente, la estimación del RR para eventos adversos serios con sunitinib, obtuvo un intervalo de confianza al 95 % muy cercano al uno (como límite de no diferencia) y un valor p cercano al límite habitual de 0.05.

Así, con un único estudio publicado que evaluó a sunitinib con sus limitaciones metodológicas y posibles sesgos en inclusión de pacientes, se hace difícil estimar con certeza un balance de riesgo-beneficio acerca del uso de esta tecnología. Sumado a que no ha demostrado beneficios en la SG y la calidad de vida, aun cuando se ha comparado contra placebo.

En resumen, se observa que, si bien las GPC más actuales recomiendan el uso de sunitinib como una alternativa de tratamiento en pacientes con TNEP con enfermedad avanzada, estas recomendaciones se basan en el estudio de Raymond et al.; el cual no obtuvo diferencias en la SG ni en la calidad de vida, que sumado a un perfil de seguridad con 26.51 % de eventos adversos serios y violación al protocolo por la falta de cumplimiento de los criterios de inclusión/exclusión, se generan dudas acerca del balance de riesgo-beneficio, y hace que su perfil de costo-oportunidad tenga un alto riesgo de que sea desfavorable. Así, no se puede tener en este momento, con la evidencia disponible, los argumentos técnicos que respalden su uso 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 diciembre 2018 en relación al uso de sunitinib en pacientes adultos con diagnóstico de tumor neuroendocrino de páncreas bien diferenciado, metastásico, no resecable, con progresión de enfermedad en al menos dos líneas de tratamiento (octreotide y quimioterapia).
- A la fecha, la evidencia acerca del uso de sunitinib en la población de la pregunta PICO de interés, recaen sobre un ECA que no especifica si los pacientes progresaron a dos líneas de tratamiento. Cabe precisar que, sus resultados deben ser interpretados teniendo en cuenta sus diversas limitaciones metodológicas y resultados no favorables en desenlaces clínicos de interés.
- A cinco años de seguimiento, luego de culminar tempranamente el estudio, no se encontraron diferencias entre sunitinib y placebo en la SG (HR de muerte de 0.73; IC 95 %: 0.50-1.06; p=0.094) en el análisis por ITT, y esta diferencia se mantiene luego de ajustar por el cruzamiento de pacientes que recibieron placebo en la fase de etiqueta abierta. De modo similar no se encontró un beneficio positivo en la calidad de vida con el uso de sunitinib.
- Un nuevo tratamiento oncológico debe permitirle al paciente vivir más tiempo y mejor, siendo así, los ECA en oncología deben demostrar beneficios en la supervivencia global y la calidad de vida como desenlaces clínicamente relevantes. Por consiguiente, establecer medidas de eficacia por medio de otros desenlaces como la SLP, deben ser validados previamente para establecer si podrían ser usados como sustitutos de la SG. No obstante, la validez de la SLP como un desenlace subrogado de la SG o de la calidad de vida, no ha sido establecida en ensayos clínicos en pacientes con tumores neuroendocrinos avanzados o con adenocarcinomas pancreáticos metastásicos.
- Dentro de las principales limitaciones del estudio publicado por Raymond et al., se tiene que se trata de un estudio que fue detenido tempranamente, lo cual podría sobreestimar sus resultados. Además, se presentó una violación al protocolo al incluir un paciente con un menor estado funcional y un desbalance entre los pacientes incluidos que presentaron mayores metástasis extrahepáticas y mayor tiempo de enfermedad en el grupo de pacientes tratados con placebo. Esto, junto con el mayor número de pacientes descontinuaron el estudio en el grupo que recibió sunitinib, así como, del tipo de eventos adversos serios reportados tanto para placebo como sunitinib; no permitiría estimar con certeza un balance de riesgo-beneficio. A todo lo anterior se suma, que la estimación del RR para eventos adversos serios para sunitinib, obtuvo un

intervalo de confianza al 95 % muy cercano al uno (como límite de no diferencia) y un valor p cercano al límite habitual de 0.05.

- Además, se debe tener en consideración que no se dispone de evidencia que demuestre la eficacia y seguridad de sunitinib en pacientes con TNEP bien diferenciado, metastásico, no resecable, con progresión de enfermedad en al menos dos líneas de tratamiento (octreotide y quimioterapia).
- A la fecha, no existen argumentos técnicos que permitan sustentar un beneficio neto a favor del uso de sunitinib en pacientes con TNEP bien diferenciado, metastásico, no resecable, con progresión de enfermedad en al menos dos líneas de tratamiento (octreotide y quimioterapia), sobre desenlaces de relevancia, tales como, la sobrevida global o calidad de vida o certeza acerca de un perfil adecuado de seguridad.
- Por lo expuesto, y con la evidencia disponible sobre la tecnología evaluada, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI no aprueba el uso de sunitinib en pacientes adultos con diagnóstico de tumor neuroendocrino de páncreas bien diferenciado, metastásico, no resecable, con progresión de enfermedad en al menos dos líneas de tratamiento (octreotide y quimioterapia).

VII. RECOMENDACIONES

Los médicos especialistas en caso de identificar otras alternativas existentes con adecuada evidencia científica en el mercado peruano para ser usadas en los pacientes de la pregunta PICO del presente dictamen, pueden enviar sus propuestas para ser evaluadas por el IETSI en el marco de la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

(IQWiG), Institute for Quality and Efficiency in Health Care. 2011. "Validity of surrogate endpoints in oncology Executive summary of rapid report A10-05, Version 1.1." In. Cologne, Germany.

Alberta Health Services. 2015. "Systemic therapy for well and moderately differentiated unresectable pancreatic neuroendocrine tumours. Clinical Practice Guideline ENDO-001 Version 2." <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-endo001-targeted-therapies-pnets.pdf>.

Bassler, D., Briel, M., Montori, V. M., Lane, M., Glasziou, P., Zhou, Q., . . . Ramsay, T. 2010. Stopping randomized trials early for benefit and estimation of treatment effects: systematic review and meta-regression analysis. *Jama*, 303(12), 1180-1187. doi:10.1001/jama.2010.310

Bhatt, Arun. 2012. "Protocol deviation and violation." *Perspectives in clinical research* 3 (3):117-117. doi: 10.4103/2229-3485.100663.

ClinicalTrials.gov. 2007. A Study Of Sunitinib Compared To Placebo For Patients With Advanced Pancreatic Islet Cell Tumors. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00428597>.

Di Maio, M. 2017. "Quality of life: an important element of treatment value." *Lancet Oncol* 18 (12):1557-1558. doi: 10.1016/s1470-2045(17)30697-6.

Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú,. 2018a. "Sutent 12.5 mg. R.S: EE04371." <http://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx>.

Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú,. 2018b. "Sutent 25 mg. R.S: EE04377." <http://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx>.

Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú,. 2018c. "Sutent 50 mg. R.S: EE04382." <http://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx>.

European Medicine Agency. 2014. "Sutent." https://www.ema.europa.eu/documents/overview/sutent-epar-summary-public_es.pdf.

Faivre, S., P. Niccoli, D. Castellano, J. W. Valle, P. Hammel, J. L. Raoul, A. Vinik, E. Van Cutsem, Y. J. Bang, S. H. Lee, I. Borbath, C. Lombard-Bohas, P. Metrakos, D. Smith, J. S. Chen, P. Ruzsniwski, J. F. Seitz, S. Patyna, D. R. Lu, K. J. Ishak, and E. Raymond. 2017. "Sunitinib in pancreatic neuroendocrine tumors: updated progression-free survival and final overall survival from a phase III randomized study." *Ann Oncol* 28 (2):339-343. doi: 10.1093/annonc/mdw561.

Food and Drug Administration. 2014. "Sutent® (Sunitinib malate)." https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/021938s033lbl.pdf.

Gao, Yong, Hao Gao, Guangfu Wang, Lingdi Yin, Wenbin Xu, Yunpeng Peng, Junli Wu, Kuirong Jiang, and Yi Miao. 2018. "A meta-analysis of Prognostic factor of Pancreatic

neuroendocrine neoplasms." *Scientific Reports* 8 (1):7271. doi: 10.1038/s41598-018-24072-0.

Halfdanarson, T. R., K. G. Rabe, J. Rubin, and G. M. Petersen. 2008. "Pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs): incidence, prognosis and recent trend toward improved survival." *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 19 (10):1727-1733. doi: 10.1093/annonc/mdn351.

IETSI-EsSalud. 2018. "Eficacia y seguridad de everolimus en pacientes con tumor neuroendocrino, metastásico con progresión a octreótide. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 024-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2018. Lima, Perú, 2018." http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/directivas/DICT_024_SDEPFYOTS_DETS_IETSI_2018.pdf.

IETSI-EsSalud. 2017. Eficacia y seguridad de nivolumab para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer renal metastásico de células claras que han progresado al tratamiento de primer línea con inhibidor de la tirosina quinasa Retrieved from http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/directivas/DICT_17_SDEPFYOTS_DETS_2017.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.

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.

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

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

National Institute for Health and Care Excellence. 2017. "Everolimus and sunitinib for treating unresectable or metastatic neuroendocrine tumours in people with progressive disease. Technology appraisal guidance [TA449]." <https://www.nice.org.uk/guidance/ta449/chapter/1-Recommendations>.

Pavel, M., D. O'Toole, F. Costa, J. Capdevila, D. Gross, R. Kianmanesh, E. Krenning, U. Knigge, R. Salazar, U. F. Pape, and K. Oberg. 2016. "ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Distant Metastatic Disease of Intestinal, Pancreatic, Bronchial Neuroendocrine Neoplasms (NEN) and NEN of Unknown Primary Site." *Neuroendocrinology* 103 (2):172-85. doi: 10.1159/000443167.

Pfizer. 2011. "Protocol for: Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. N Engl J Med 2011;364:501-13."

Pfizer. 2014. "Sutent (Sunitinib)." <https://www.pfizerpro.com.pe/sites/g/files/g10029136/f/201510/Sutent-peru.pdf>.

Raymond, E., L. Dahan, J. L. Raoul, Y. J. Bang, I. Borbath, C. Lombard-Bohas, J. Valle, P. Metrakos, D. Smith, A. Vinik, J. S. Chen, D. Horsch, P. Hammel, B. Wiedenmann, E. Van Cutsem, S. Patyna, D. R. Lu, C. Blanckmeister, R. Chao, and P. Ruzniewski. 2011. "Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors." *N Engl J Med* 364 (6):501-13. doi: 10.1056/NEJMoa1003825.

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.

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

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

Vinik, A., A. Bottomley, B. Korytowsky, Y. J. Bang, J. L. Raoul, J. W. Valle, P. Metrakos, D. Horsch, R. Mundayat, A. Reisman, Z. Wang, R. C. Chao, and E. Raymond. 2016. "Patient-Reported Outcomes and Quality of Life with Sunitinib Versus Placebo for Pancreatic Neuroendocrine Tumors: Results From an International Phase III Trial." *Target Oncol* 11 (6):815-824. doi: 10.1007/s11523-016-0462-5.

IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO

SUPLEMENTO A. ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

Base de datos	PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed)		Resultado
	Fecha de búsqueda: 30 de octubre de 2018		
Estrategia	#1	Neuroendocrine Tumors[mesh] OR Neuroendocrine Tumor*[tiab] 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]	293496
	#2	Pancreas[mesh] OR pancreas*[tiab] OR pancreat*[tiab]	297965
	#3	sunitinib[Supplementary Concept] OR sunitinib[tiab] OR sutent[tiab] OR SU-11248[tiab] OR SU011248[tiab]	5450
	#4	Controlled Clinical Trial[pt] OR Clinical Trial[pt] OR Randomized Controlled Trial[pt] OR Random*[ti] OR Controlled Trial*[tiab] OR Control Trial*[tiab]	974883
	#5	Systematic[sb] OR Systematic Review[tiab] OR Meta-Analysis[pt] OR Meta-Analys*[tiab] OR Cochrane[tw] OR MEDLINE[tw] OR Metaanalysis[tiab] OR Metanalysis[tiab] OR "Meta-Analysis as Topic"[mesh]	443553
	#6	"Practice Guidelines as Topic"[mesh] OR Guideline[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Guideline*[ti] OR Guide Line*[tiab] OR Consensus[tiab] OR Recommendation*[ti]	318951
	#7	Technology Assessment, Biomedical[Mesh] OR Technology Assessment[tiab] OR Technology Appraisal[tiab] OR HTA[tiab]	15411
	#8	#1 AND #2	12609
	#9	#4 OR #5 OR #6 OR #7	1605028
	#10	#3 AND #8 AND #9	34

Base de datos	MEDLINE vía OVID (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed)		Resultado
	Fecha de búsqueda: 30 de octubre de 2018		
Estrategia	#1	(exp "Neuroendocrine Tumors"/) OR Neuroendocrine Tumor*.ti,ab OR Neuroendocrine Tumor*.ti,ab OR Adenoma*.ti,ab OR Apudoma*.ti,ab OR Carcinoid.ti,ab OR Melanoma*.ti,ab OR Vipoma*.ti,ab OR Secreting Tumor*.ti,ab OR Somatostatinoma*.ti,ab OR Hutchinson*.ti,ab OR Malignant Lentigo*.ti,ab OR Neurilemmoma*.ti,ab OR Schwannoma*.ti,ab OR Neurinoma*.ti,ab OR Neuroma*.ti,ab OR Paraganglioma*.ti,ab OR Pheochromocytoma*.ti,ab	291310

	#2	(exp "Pancreas"/) OR pancreas*.ti,ab OR pancreat*.ti,ab	296053
	#3	sunitinib/ OR sunitinib.ti,ab OR sutent.ti,ab OR SU-11248.ti,ab OR SU011248.ti,ab	4887
	#4	Controlled Clinical Trial.pt OR clinical trial.pt OR Randomized controlled trial.pt OR Random*.ti OR Controlled Trial*.ti,ab,kw OR Control Trial*.ti,ab,kw	954419
	#5	Systematic.mp,pt OR Systematic Review.ti,ab OR Meta-Analysis.pt OR Meta-Analys*.ti,ab OR Cochrane.tw OR MEDLINE.tw OR Metaanalysis.ti,ab OR Metanalysis.ti,ab	429617
	#6	guideline.pt OR practice guideline.pt OR guideline.ti OR consensus.tw. OR recommendation.ti	181002
	#7	technology assessment.mp. OR technology appraisal.mp. OR HTA.tw	14261
	#8	#1 AND #2	12512
	#9	#4 OR #5 OR #6 OR #7	1493524
	#10	#3 AND #8 AND #9	21

Base de datos	Embase		Resultado
	Fecha de búsqueda: 30 de octubre de 2018		
Estrategia	#1	('Neuroendocrine Tumors'/exp) OR 'Neuroendocrine Tumor*':ti,ab OR 'Neuroendocrine Tumor*':ti,ab OR Adenoma*':ti,ab OR Apudoma*':ti,ab OR Carcinoid:ti,ab OR Melanoma*':ti,ab OR Vipoma*':ti,ab OR 'Secreting Tumor*':ti,ab OR Somatostatinoma*':ti,ab OR Hutchinson*':ti,ab OR 'Malignant Lentigo*':ti,ab OR Neurilemmoma*':ti,ab OR Schwannoma*':ti,ab OR Neurinoma*':ti,ab OR Neuroma*':ti,ab OR Paraganglioma*':ti,ab OR Pheochromocytoma*':ti,ab	388554
	#2	Pancreas/exp OR pancreas*':ti,ab OR pancreat*':ti,ab	385,263
	#3	sunitinib/exp OR sunitinib:ti,ab OR sutent:ti,ab OR 'SU-11248':ti,ab OR 'SU011248':ti,ab	20513
	#4	'clinical trial'/exp OR 'clinical trial':ti,ab OR random*':ti	1476934
	#5	'systematic review'/exp OR 'systematic review':ti,ab OR 'meta analysis'/exp OR 'Medline'/exp OR 'Cochrane Library'/exp OR 'meta analysis (topic)'/exp	357299
	#6	'practice guideline'/exp OR guideline:ti OR consensus:ti,ab OR recommendation:ti	637851
	#7	'biomedical technology assessment'/exp OR 'technology assessment':ti,ab OR 'technology appraisal':ti,ab OR HTA:ti,ab	20783
	#8	#1 AND #2	27095

	#9	#4 OR #5 OR #6 OR #7	2314823
	#10	#3 AND #8 AND #9	218

Base de datos	Web of Science		Resultado
	Fecha de búsqueda: 30 de octubre de 2018		
Estrategia	#1	TS=("Neuroendocrine Tumors" OR "Neuroendocrine Tumor*" OR "Neuroendocrine Tumor*" OR Adenoma* OR Apudoma* OR Carcinoid OR Melanoma* OR Vipoma* OR "Secreting Tumor*" OR Somatostatinoma* OR Hutchinson* OR "Malignant Lentigo*" OR Neurilemmoma* OR Schwannoma* OR Neurinoma* OR Neuroma* OR Paraganglioma* OR Pheochromocytoma*)	296820
	#2	TS=(Pancreas OR pancreas* OR pancreat*)	301484
	#3	TS=(sunitinib OR sutent OR "SU-11248" OR SU011248)	8299
	#4	TS=(random* OR "clinical trial" OR "randomized controlled trial" OR "random allocation" OR "single blind*" OR "double blind*")	1742801
	#5	TS=(Systematic OR "Systematic Review" OR "Meta-Analysis" OR Meta-Analys* OR "Cochrane Database Syst Rev" OR Metaanalysis OR Metanalysis OR (MEDLINE AND Cochrane))	732893
	#6	TS=(guideline* OR "practice guideline*" OR "guide line*" OR consensus OR recommendation*)	822058
	#7	TS=("technology assessment" OR "technology appraisal" OR HTA)	8651
	#8	#1 AND #2	13734
	#9	#4 OR #5 OR #6 OR #7	2982931
	#10	#3 AND #8 AND #9	94

Base de datos	Scopus		Resultado
	Fecha de búsqueda: 30 de octubre de 2018		
Estrategia	#1	INDEXTERMS ("Neuroendocrine Tumors" OR "Neuroendocrine Tumor*" OR "Neuroendocrine Tumor*" OR Adenoma* OR Apudoma* OR Carcinoid OR Melanoma* OR Vipoma* OR "Secreting Tumor*" OR Somatostatinoma* OR Hutchinson* OR "Malignant Lentigo*" OR Neurilemmoma* OR Schwannoma* OR Neurinoma* OR Neuroma* OR Paraganglioma* OR Pheochromocytoma*) OR TITLE-ABS-KEY ("Neuroendocrine Tumors" OR "Neuroendocrine Tumor*" OR "Neuroendocrine Tumor*" OR Adenoma* OR Apudoma* OR Carcinoid OR Melanoma* OR Vipoma* OR "Secreting Tumor*" OR Somatostatinoma* OR Hutchinson* OR "Malignant Lentigo*" OR Neurilemmoma* OR Schwannoma* OR Neurinoma* OR Neuroma* OR Paraganglioma* OR Pheochromocytoma*)	410188
	#2	INDEXTERMS (Pancreas OR pancreas* OR pancreat*) OR TITLE-ABS-KEY (Pancreas OR pancreas* OR pancreat*)	429101

	#3	INDEXTERMS (sunitinib OR sutent OR "SU-11248" OR SU011248) OR TITLE-ABS-KEY (sunitinib OR sutent OR "SU-11248" OR SU011248)	16277
	#4	TITLE-ABS (random* OR "clinical trial" OR "randomized controlled trial" OR "random allocation" OR "single blind*" OR "double blind**")	2180074
	#5	TITLE-ABS (Systematic OR "Systematic Review" OR "Meta-Analysis" OR Meta-Analys* OR "Cochrane Database Syst Rev" OR Metaanalysis OR Metanalysis OR (MEDLINE AND Cochrane))	786040
	#6	TITLE-ABS (guideline* OR "practice guideline*" OR "guide line*" OR consensus OR recommendation*)	1149335
	#7	TITLE-ABS ("technology assessment" OR "technology appraisal" OR HTA)	11034
	#8	#1 AND #2	28126
	#9	#4 OR #5 OR #6 OR #7	3861665
	#10	#3 AND #8 AND #9	380

Base de datos	Cochrane Library (http://www.cochranelibrary.com/)		
	Fecha de búsqueda: 30 de octubre de 2018		Resultado
Estrategia	#1	MeSH descriptor: [Neuroendocrine Tumors] explode all trees	1878
	#2	Neuroendocrine Tumor*	842
	#3	sunitinib	781
	#4	#1 OR #2	2572
	#5	#4 AND #3	49

Base de datos	LILACS (http://pesquisa.bvsalud.org/)		
	Fecha de búsqueda: 30 de octubre de 2018		Resultado
Estrategia	#1	sunitinib	31