



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 008-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2019
EFICACIA Y SEGURIDAD DE LANREOTIDA PARA EL TRATAMIENTO
DE TUMOR NEUROENDOCRINO PANCREÁTICO BIEN
DIFERENCIADO, METASTÁSICO O NO RESECABLE, SIN
TRATAMIENTO SISTÉMICO PREVIO**

**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

Febrero, 2019



EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI - ESSALUD.
2. Verónica Victoria Peralta Aguilar - Sub Gerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI - ESSALUD.
3. Paula Alejandra Burela Prado – Directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI - ESSALUD.
4. Akram Abdul Hernández Vásquez - Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI - ESSALUD.
5. Paola Andrea Rivera Ramirez - Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI - ESSALUD.
6. Manuel Humberto Leiva Gálvez - Médico Oncólogo, Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren - ESSALUD.
7. Alberto Alejandro Teruya Gibu - Médico Endocrinólogo, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins - ESSALUD.

CONFLICTO DE INTERÉS

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

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – ESSALUD.

CITACIÓN

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

LISTA DE ABREVIATURAS

AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality
AJCC	American Joint Committee on Cancer
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
ENETS	European Neuroendocrine Tumors Society
ETS	Evaluación de tecnologías sanitarias
FDA	Food and Drug Administration
GPC	Guía de práctica clínica
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
OMS	Organización Mundial de la Salud 2017
PICO	Paciente, Intervención, Comparación, Resultado
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire Core 30
QLQ-GI.NET21	Neuroendocrine Tumours specific QoL questionnaire
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: LANREOTIDA</u>	10
<u>III. METODOLOGÍA</u>	12
<u>A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA</u>	12
<u>B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA</u>	13
<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>	18
i. <u>GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA</u>	18
ii. <u>EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS</u>	21
iii. <u>ENSAYOS CLÍNICOS</u>	23
<u>V. DISCUSIÓN</u>	29
<u>VI. CONCLUSIONES</u>	34
<u>VII. RECOMENDACIONES</u>	36
<u>VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</u>	37
<u>IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO</u>	40

I. RESUMEN EJECUTIVO

- Los tumores neuroendocrinos del páncreas (TNEP) son neoplasias infrecuentes que se originan del tejido endocrino pancreático, representan el 1 a 2 % de todos los casos de tumores pancreáticos y tienen una incidencia menor a un caso por 100 000 individuos/año. Aparecen con mayor frecuencia en la cuarta década de vida, y algunos TNEP se asocian con endocrinopatías hereditarias.
- Para el tratamiento de los TNEP bien diferenciados, metastásico o no resecable, en EsSalud se cuenta con octreotide (análogo de somatostatina) 0.2 mg/ml, y octreotide acetato 20 mg de liberación lenta (en adelante octreotide LAR); sin embargo, en los últimos años se autorizaron para comercialización otros análogos de somatostatina que han sido propuestos como una alternativa terapéutica de primera línea para este grupo de pacientes. Ante ello, es necesario evaluar si las nuevas alternativas terapéuticas presentan un mejor beneficio clínico y adecuado perfil de seguridad en pacientes que por sus características clínicas sean candidatos a recibirlas.
- En tal sentido, el presente dictamen tiene como objetivo evaluar la mejor evidencia disponible a la fecha sobre la eficacia y seguridad del uso de lanreotida comparado con octreotide LAR en pacientes adultos con diagnóstico de tumor neuroendocrino pancreático bien diferenciado, metastásico o no resecable, sin tratamiento sistémico previo.
- Lanreotida es un octapéptido análogo de la somatostatina natural que inhibe procesos endocrinos, neuroendocrinos, exocrinos y paracrinos. Su mecanismo de acción parece ser similar a la somatostatina natural. Tiene gran afinidad por los receptores de la somatostatina 2 y 5, y en menor grado por los receptores 1, 3 y 4, mostrando mayor actividad que la somatostatina natural y mayor duración de la acción en estudios preclínicos. 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 de tumores neuroendocrinos, y en pacientes con acromegalia.
- Se incluye en el presente dictamen, la revisión de la literatura publicada a enero 2019 (incluyó alertas diarias de PubMed sobre nuevas publicaciones) y la síntesis de resultados sobre el uso de lanreotida comparado con octreotide LAR para el tratamiento de pacientes adultos con tumor neuroendocrino pancreático bien diferenciado, metastásico, no resecable, sin tratamiento sistémico previo.

En tal sentido, no se identificó evidencia específica que compare lanreotida con octreotide.

- Considerando que el único ECA de fase III (Caplin et al., 2014) que podría responder la pregunta PICO, incluyó pacientes que recibieron lanreotida vs. placebo en el tratamiento de tumores neuroendocrinos; se decidió reportar dicho estudio (estudio CLARINET), que incluyó un 44.6 % de pacientes con TNEP (la población de interés en la pregunta PICO del presente dictamen). Así, el presente dictamen incluye tres GPC (National Comprehensive Cancer Network, 2018; Singh et al., 2017; Alberta Health Services, 2015), tres ETS (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2017; Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS, 2018; Ministerio de Salud de Chile, 2017), y un ECA fase III del cual se derivaron dos publicaciones (Caplin et al., 2014; Caplin et al., 2016).
- Todas las recomendaciones y/o resultados presentados en las GPC y ETS incluidas en el presente dictamen se basaron en los hallazgos del estudio CLARINET (2014) que evaluó la eficacia y seguridad de lanreotida 120 mg por vía subcutánea profunda cada 28 días frente placebo en pacientes con tumores neuroendocrinos avanzados, bien o moderadamente diferenciados. En relación a las GPC identificadas, dos de ellas (*National Comprehensive Cancer Network 2018* y *Alberta Health Services 2015*) consideran a lanreotida y octreotide como alternativas de tratamiento en pacientes con TNEP avanzando o metastásico, bien o moderadamente diferenciado, no resecable, sin tratamiento sistémico previo. Asimismo, una tercera guía (Singh et al., 2017) no emite recomendaciones a favor o en contra del uso de análogos de somatostatina. Por otro lado, todas las ETS incluidas concuerdan en sus hallazgos acerca de la falta de beneficios de lanreotida en la sobrevida global (SG) de pacientes con tumores neuroendocrinos; sin embargo, el Ministerio de Salud de Chile decidió su financiamiento considerándolo como de alto costo.
- El estudio CLARINET publicado por Caplin et al., 2014, es un ECA fase III, controlado con placebo, doble ciego, multicéntrico, financiado por el desarrollador de la tecnología, en el cual se evaluó la eficacia y seguridad de lanreotida en pacientes con tumores neuroendocrinos a los 24 meses de seguimiento. Si bien los resultados de este estudio fueron obtenidos en una población con tumores neuroendocrinos, solo se incluyó un 45 % de pacientes con tumores pancreáticos en los que se comparó a lanreotida con placebo, el análisis por subgrupos (que puede ser considerado como exploratorio ya que el estudio no fue diseñado para evaluar diferencias en esta subpoblación) del estudio CLARINET no encontró diferencias en la sobrevida libre de progresión (SLP) (considerada como desenlace primario para el estudio) en pacientes con TNEP. El estudio no reportó resultados de desenlaces clínicamente relevantes

como SG o calidad de vida en la población de interés de la pregunta PICO. No se encontraron diferencias en la SG, calidad de vida o eventos adversos serios en el total de pacientes con tumores neuroendocrinos. En consecuencia, la evidencia proveniente del estudio CLARINET no permite identificar un beneficio neto de lanreotida, aun frente a placebo, en nuestra población de interés.

- En cuanto al desenlace considerado en la pregunta PICO sobre la mejora en la calidad de vida para el paciente por tener menor frecuencia de aplicación y vía de administración más conveniente, la evidencia disponible no hace mención sobre la superioridad lanreotida en este desenlace.
- El manejo de toda enfermedad oncológica desde la perspectiva del paciente debe tener como objetivo la mejora de la SG y la calidad de vida con mínimos eventos adversos relacionados al tratamiento. Así, con la evidencia disponible a la fecha, el uso de lanreotida no mostraría beneficio alguno comparado con placebo en términos de riesgo - beneficio; incluso la decisión de financiar una tecnología como lanreotida en la población PICO de interés no sería costo-efectivo al tener similares resultados que un placebo (cloruro de sodio) solo que a un elevado costo en pacientes con TNEP.
- Así, no se puede tener en este momento, con la evidencia disponible, los argumentos técnicos que respalden su uso de lanreotida en los pacientes con tumor neuroendocrino pancreático bien diferenciado, metastásico o no resecable, sin tratamiento sistémico previo, más aún cuando se dispone de una alternativa terapéutica en EsSalud del mismo grupo farmacológico (octreotide LAR) que es recomendada por las principales guías internacionales.
- 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 lanreotida para el tratamiento de tumor neuroendocrino pancreático bien diferenciado, metastásico o no resecable, sin tratamiento sistémico previo.

II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación de la eficacia y seguridad de lanreotida para el tratamiento de tumor neuroendocrino pancreático bien diferenciado, metastásico o no resecable, sin tratamiento sistémico previo. Esta evaluación se realiza a partir de la solicitud formulada por el Dr. Julio Farfán Aspilcueta, médico especialista en endocrinología del Hospital Nacional Carlos Alberto Seguí Escobedo de la Red Asistencial Arequipa, 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 lanreotida no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, según la siguiente pregunta PICO:

Pregunta PICO formulada por la Red Asistencial Arequipa:

P	Tumor neuroendocrino localmente avanzando o metastásico sintomático
I	Lanreotida autogel 120 mg subcutáneo cada 28 días
C	Octreotide LAR 20 mg IM cada 20 días
O	Incremento en la supervivencia libre de progresión Actividad antiproliferativa tumoral Control de los valores de Comogranina A Seguridad Menor costo para la institución Mejor calidad de vida para el paciente por tener menor frecuencia de aplicación y vía de administración más conveniente

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO; se llevó a cabo una reunión técnica con la participación del médico oncólogo Dr. Manuel Humberto Leiva Gálvez, el médico endocrinólogo Dr. Alberto Alejandro Teruya Gibu, 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, facilitó el desarrollo de la búsqueda de literatura y revisión de la evidencia (Schardt et al. 2007). Así, la versión final de la pregunta PICO para la presente evaluación, es la siguiente:

Pregunta PICO validada con especialistas

P	Paciente adulto con diagnóstico de tumor neuroendocrino pancreático bien diferenciado, metastásico o irresecable, sin tratamiento sistémico previo
I	Lanreotida 120 mg
C	Octreotide LAR
O	Sobrevida global Calidad de vida Eventos adversos Disminución del costo (minimización del costo) Sobrevida libre de progresión Conveniencia en la administración

B. ASPECTOS GENERALES

Los tumores neuroendocrinos del páncreas (TNEP) son neoplasias infrecuentes que se originan del tejido endocrino pancreático (Strosberg 2018), representan el 1-2 % de todos los casos de tumores pancreáticos y tienen una incidencia menor a un caso por 100 000 individuos/año (Strosberg 2018). Aparecen con mayor frecuencia en la cuarta década de vida (Halfdanarson et al. 2008), y algunos TNEP se asocian con endocrinopatías hereditarias, tales como: neoplasia endocrina múltiple tipo I (NEM1), síndrome von Hippel Lindau (VHL), neurofibromatosis tipo I (NF1), esclerosis tuberosa, entre otras (Sun 2017).

Los TNEP tienen una presentación clínica que se basa en la funcionalidad del tumor. Así, puede dividirse en tumores funcionales y no funcionales, siendo este último el de mayor frecuencia (85 %) (Strosberg 2018). La funcionalidad de los TNEP produce un síndrome de hipersecreción hormonal por el incremento de diversas hormonas, entre las que se incluyen: 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). Frecuentemente, los tumores funcionales, tienen un cuadro clínico inicial que se caracteriza 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 o generando un efecto de masa que produce diversas manifestaciones, entre las que destaca el dolor abdominal (Sun 2017). El sitio más común de metástasis de los TNEP es el hígado, y la compresión local puede generar ictericia obstructiva y dolor.

Los métodos de diagnóstico por imágenes como la tomografía computarizada, resonancia magnética, ecografía endoscópica y técnicas funcionales de imagen, y

marcadores tumorales (cromogranina A en plasma) son los más empleados para el diagnóstico de los TNEP (Strosberg 2018, Sun 2017). Siendo el examen anatomopatológico, el procedimiento utilizado para establecer el diagnóstico final, así como, para clasificar al tumor y el estadio de la enfermedad.

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 *The American Joint Committee on Cancer* (AJCC) (Sun 2017). La clasificación de la OMS toma en cuenta las características de la neoplasia según su agresividad biológica basada en la diferenciación tumoral del índice Ki-67 y el índice mitótico. Así, los TNEP bien diferenciados tienen 20 o menos mitosis y un índice Ki-67 de ≤ 20 %. Por su parte, la ENETS y AJCC se basan en el sistema de clasificación TNM (tumor, ganglios y metástasis).

En la actualidad, dentro de las terapias sistémicas incluidas en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, para el tratamiento de los TNEP bien diferenciados, metastásico o no resecable, se cuenta con octreotide (análogo de somatostatina) 0.2 mg/ml, y octreotide acetato 20 mg de liberación lenta (octreotide LAR). Sin embargo, en los últimos años se autorizaron para comercialización otros análogos de somatostatina que han sido propuestos como una alternativa terapéutica de primera línea para este grupo de pacientes. Ante ello, es necesario evaluar si las nuevas alternativas terapéuticas presentan un mejor beneficio clínico y adecuado perfil de seguridad en pacientes que por sus características clínicas sean candidatos a recibirlas.

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

C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: LANREOTIDA

Lanreotida (Somatuline autogel®) es un octapéptido análogo de la somatostatina natural que inhibe procesos endocrinos, neuroendocrinos, exocrinos y paracrinos. Su mecanismo de acción parece ser similar a la somatostatina natural. Tiene gran afinidad por los receptores de la somatostatina 2 y 5, y en menor grado por los receptores 1, 3 y 4, mostrando mayor actividad que la somatostatina natural y mayor duración de la acción en estudios preclínicos. En tumores neuroendocrinos, lanreotida, inhibe la secreción intestinal exocrina y las hormonas digestivas. 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 de tumores neuroendocrinos y la acromegalia. En el caso de TNEP, la dosis recomendada es de 120 mg cada 28 días por vía subcutánea profunda en el cuadrante superior externo de la nalga o en la zona superior de la cara externa del muslo. Las reacciones adversas más frecuentes son alteraciones gastrointestinales, coleditiasis y reacciones en el lugar de la inyección.

En Perú, la DIGEMID tiene autorizada la comercialización de tres presentaciones de lanreotida: Somatuline autogel® 120 mg con registro sanitario R.S.: EE01753 hasta el 02/09/2020; Somatuline autogel® 90 mg con registro sanitario R.S.: EE01752 hasta el 02/09/2020 ; y, Somatuline autogel® 60 mg con registro sanitario R.S.: EE01749 hasta el 02/09/2020, todos a favor de IPSEN Pharma Biotech S.A. (Dirección General de Medicamentos 2018) .

Según la página del Observatorio de Productos Farmacéuticos del Perú (DIGEMID) y SEACE, no existe precio de referencia para lanreotida, por lo cual no es posible establecer su precio local. Según el sistema informático SAP R/3-EsSalud, el costo unitario de una ampolla de octreotide LAR adquirido por EsSalud (comparador de la presente pregunta PICO) asciende a S/ 2 800.0 a Química Suiza SAC y de S/ 3 090.0 a Distribuidora Droguería Sagitario SRL; por lo que para un tratamiento anual con dosis mínima de 20 mg cada 28 días, el costo anual del tratamiento con octreotide sería de S/ 36 400 y S/ 40 170 (según el proveedor). Asimismo, a dosis de 30 mg cada 28 días, el costo anual de tratamiento con octreotide sería de S/ 56 000 y S/ 61 800 (según el proveedor). Los costos anuales de lanreotida referido por el médico solicitante y del tratamiento con octreotide (según dosis mínima y máxima) se muestran a continuación.

Tabla 1. Costos con lanreotida y octreotide LAR

Producto	Presentación	Dosis	Ampollas requeridas	Costo unitario* (S/)	Costo anual (S/)
Octreotide*	20 mg liberación lenta	20-30 mg cada 28 días**	13-20	2 800 [†]	36 400-56 000
Octreotide*	20 mg liberación lenta	20-30 mg cada 28 días**	13-20	3 090 [‡]	40 170-61 800
Lanreotida***	120 mg (jeringa prellenada)	120 mg cada 28 días	13	4 620	60 060

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

**Según las recomendaciones de National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Neuroendocrine and Adrenal Tumors (Version 3.2018) la dosis de octreotide en TNEP es de 20 a 30 mg cada 28 días.

***Precio referido por el médico solicitante sin especificar una fuente de información.

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

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.° 008-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019
EFICACIA Y SEGURIDAD DE LANREOTIDA PARA EL TRATAMIENTO DE TUMOR NEUROENDOCRINO PANCREÁTICO BIEN
DIFERENCIADO, METASTÁSICO O NO RESECABLE, SIN TRATAMIENTO SISTÉMICO PREVIO

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

III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica exhaustiva y jerárquica de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad de lanreotida para el tratamiento de tumor neuroendocrino pancreático bien diferenciado, metastásico o no resecable, sin tratamiento sistémico previo. Asimismo, con el propósito de complementar la evidencia y describir la tecnología sanitaria de interés, se revisó en primer lugar la información de etiqueta disponible 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* (NCCN), *American Society of Clinical Oncology* (ASCO), *American Cancer Society*, *European Society for Medical Oncology* (ESMO), *Association of Cancer Physicians*, *Association of European Cancer Leagues*, *Cancer Australia*, *Cancer Council Australia*, *Canadian Cancer Society*, *Health Canada*, e Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (Perú).

Por último, se buscaron ensayos clínicos en desarrollo o que no hayan sido publicados aún, en ClinicalTrials.gov (www.clinicaltrials.gov) y en el *International Clinical Trials Registry Platform* de la Organización Mundial de la Salud (<http://apps.who.int/trialsearch/>) que contengan estudios acerca de la tecnología evaluada, y así disminuir el riesgo de sesgo de publicación (Jones et al. 2014).

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Para la búsqueda de información que pueda ser empleada para responder a la pregunta PICO, se utilizaron 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 las Tablas 1 a 8 de la sección Material Suplementario.

C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

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

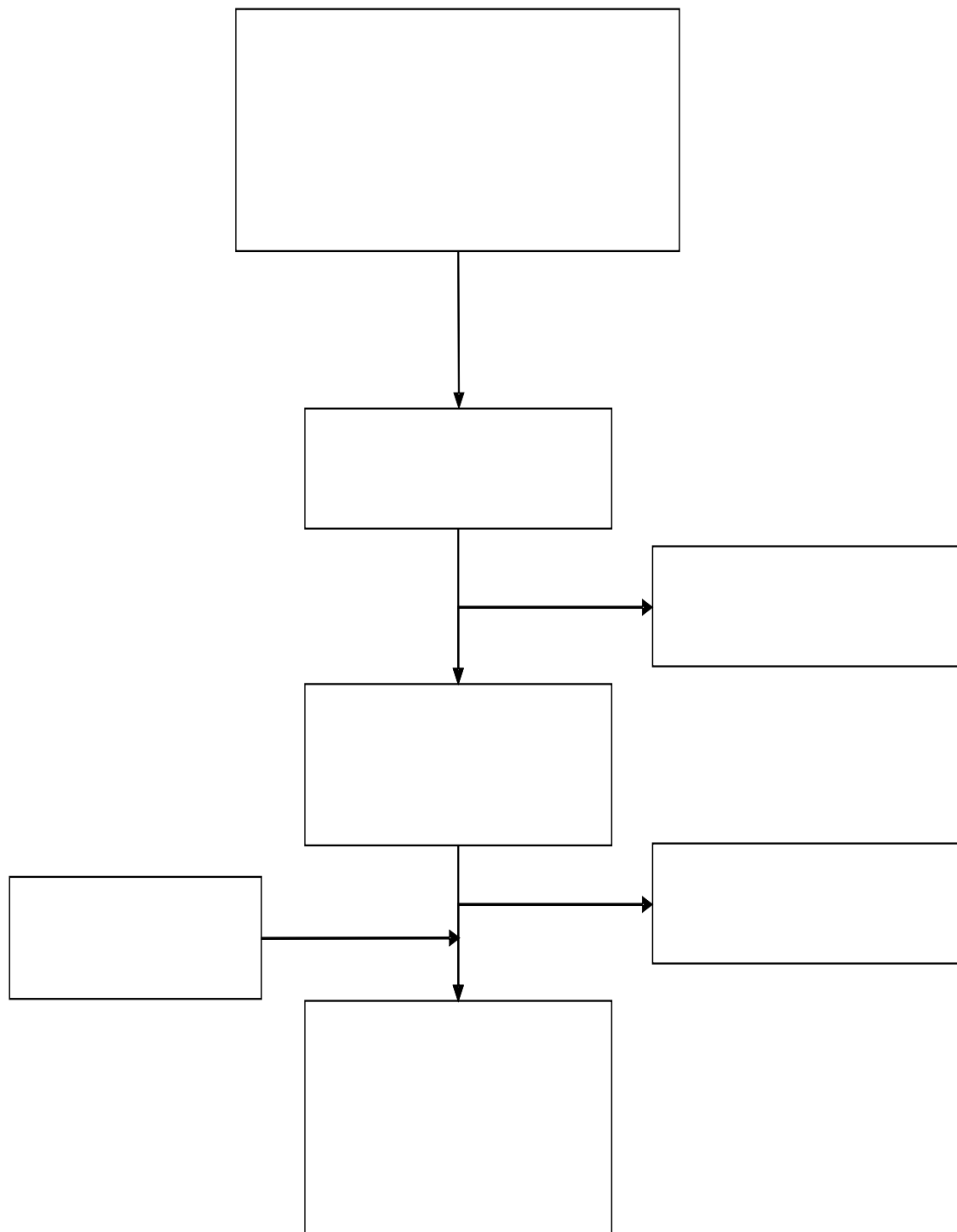
En la selección de estudios se priorizaron las revisiones sistemáticas (RS), ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III, evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS), y guías de práctica clínica (GPC) que permitan responder a la pregunta PICO. En el caso de las RS, se incluirán aquellas basadas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

Finalmente, con la estrategia de búsqueda diseñada para PubMed, se generaron alertas diarias vía correo electrónico con el objetivo de identificar estudios publicados luego del 23 de diciembre 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

Figura 1. 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 lanreotida para el tratamiento de tumor neuroendocrino pancreático bien diferenciado, metastásico o no resecable, sin tratamiento sistémico previo.

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

Guías de práctica clínica (GPC)

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia:

- National Comprehensive Cancer Network (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*”.
- Alberta Health Services (2015) – “*Somatostatin analogues for the management of neuroendocrine tumours*”. Clinical Practice Guideline ENDO-003 Version 2.

Publicaciones no incluidas en la evaluación de la evidencia:

- Oberg et al., 2012 - “*Neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*” (Oberg et al. 2012) y eUpdate (2016) – “*Neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*”³. Esta guía publicada por la ESMO fue emitida antes de la publicación del estudio pivotal de lanreotida para tumores neuroendocrinos, por lo cual no consideró a lanreotida como opciones terapéuticas. Asimismo, la actualización de esta guía en 2016 aún no ha sido publicado en extenso como para poder evaluar sus recomendaciones y la metodología empleada en la actualización.

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

³ <https://www.esmo.org/Guidelines/Endocrine-and-Neuroendocrine-Cancers/Neuroendocrine-Bronchial-and-Thymic-Tumours/eUpdate-Treatment-Recommendations>

- 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*”. Si bien el documento se titula un «*consensus guidelines*», luego de su revisión se concluye que se trata de un consenso de expertos.
- Garcia-Carbonero (2014) – “*SEOM clinical guidelines for the diagnosis and treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms (GEP-NENs) 2014*”. Cabe precisar que este documento pertenece a una serie de guías de la Sociedad Española de Oncología Médica, que solo se basó en el consenso de expertos europeos, no incluye una revisión sistemática de la evidencia, ni una gradación de las recomendaciones, por lo tanto, no cumple los criterios considerados en el AGREE II del dominio de rigor metodológico.

Evaluaciones de Tecnología Sanitaria (ETS)

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia:

- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) (2017) – “*Lanreotide for the Treatment of Neuroendocrine Tumours: A Review of Clinical Effectiveness, Cost-Effectiveness, and Guideline*”. CADTH rapid response report: summary with critical appraisal.
- Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) (2018) – “*Acetato de lanreotida para o tratamento de tumores neuroendócrinos gastroenteropancreáticos*”.
- Ministerio de Salud de Chile (2017) – “*Informe de Evaluación Científica Basada en la Evidencia Disponible. Tumores Neuroendocrinos (TNE)*”.

Revisiones sistemáticas (RS)

Publicaciones no incluidas en la evaluación de la evidencia:

- Michael et al., 2017 – “*The Antiproliferative Role of Lanreotide in Controlling Growth of Neuroendocrine Tumors: A Systematic Review*” (Michael et al. 2017). Esta RS evaluó el uso de lanreotida para el control del crecimiento de tumores neuroendocrinos, en el cual se incluyó al estudio CLARINET como el único ECA fase III que determinó la eficacia y seguridad de lanreotida en pacientes con TNEP. En tal sentido, el estudio CLARINET será evaluado individualmente en la sección de ECA del

presente dictamen considerando que es el único ECA que incluye a la población de la pregunta PICO de interés del presente dictamen. Téngase en cuenta que, esta RS fue financiada por el fabricante de la tecnología, así como también, todos los autores declararon haber recibido fondos por el fabricante de la tecnología.

- Lee et al., 2017 – *“Systematic Review of the Role of Targeted Therapy in Metastatic Neuroendocrine Tumors”* (Lee et al. 2017). Esta RS evaluó el uso de tratamientos dirigidos para tumores neuroendocrinos metastásicos, siendo el estudio CLARINET el único ECA fase III incluido que determinó la eficacia y seguridad de lanreotida vs placebo en tumores neuroendocrinos (incluyó un subgrupo de pacientes con tumores pancreáticos). Siendo así, el estudio CLARINET será evaluado individualmente en la sección de ECA del presente dictamen considerando que es el único ECA que incluye a la población de la pregunta PICO de interés del presente dictamen.
- Merola et al., 2017 – *“Antiproliferative effect of somatostatin analogs in advanced gastro-entero-pancreatic neuroendocrine tumors: a systematic review and meta-analysis”*. Esta RS evaluó el efecto antiproliferativo del uso de análogos de somatostatina en tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos avanzados, en el cual se incluyó al estudio CLARINET como el único ECA fase III que determinó la eficacia y seguridad de lanreotida en tumores neuroendocrinos (cuyos resultados en tumores pancreáticos son discutidos más adelante). En tal sentido, el estudio CLARINET será evaluado individualmente en la sección de ECA del presente dictamen considerando que es el único ECA que incluye a la población de la pregunta PICO de interés del presente dictamen.

Ensayos Clínicos

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia:

- Caplin et al., 2014 – *“Lanreotide in Metastatic Enteropancreatic Neuroendocrine Tumors”*.
- Caplin et al., 2016 – *“Anti-tumour effects of lanreotide for pancreatic and intestinal neuroendocrine tumours: the CLARINET open-label extension study”*.

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

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

B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

National Comprehensive Cancer Network (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 (1⁴, 2A⁵, 2B⁶, y 3⁷).

Dentro de las recomendaciones para el manejo de pacientes con enfermedad locorregional avanzada y/o metástasis a distancia en tumores neuroendocrinos irresecables del páncreas, la guía considera a octreotide o lanreotida como primera línea de tratamiento sistémico (categoría 2A: evidencia de bajo nivel, existe un consenso uniforme de NCCN de que la intervención es apropiada). Específicamente la recomendación a favor del uso de lanreotida se basó en un ECA de fase III (estudio CLARINET), que fue incluido en el presente dictamen y cuyos resultados son discutidos más adelante.

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 siete miembros del panel elaborador de la guía, reportaron tener vínculos con la empresa farmacéutica productora de lanreotida.

⁴ Categoría 1: en base a evidencia de alto nivel, existe un consenso uniforme del NCCN de que la intervención es apropiada.

⁵ Categoría 2A: en base a evidencia de bajo nivel, existe un consenso uniforme de NCCN de que la intervención es apropiada.

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

⁷ Categoría 3: en base a cualquier nivel de evidencia, existe un gran desacuerdo de NCCN de que la intervención es apropiada.

La recomendación de la GPC es relevante para responder a la pregunta PICO y emite una recomendación de categoría 2A sobre el uso de lanreotida u octreotide LAR sin preferencias entre una y otra. De acuerdo con la recomendación de los elaboradores de la guía, no se considera que lanreotida sea superior a octreotide en la población de interés de la pregunta PICO del presente dictamen.

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. Cabe precisar que las recomendaciones establecidas en esta guía no tienen un sistema de gradación ni clasificación de la evidencia.

La guía en su recomendación 1 considera que, en pacientes con TNEP moderadamente o bien diferenciados con enfermedad avanzada, debido a la evidencia insuficiente, no se puede hacer ninguna recomendación a favor o en contra de los análogos de somatostatina. Además, se menciona que un análisis por subgrupo en pacientes con TNEP del estudio CLARINET (se incluyeron todos los pacientes con TNEP del estudio CLARINET y publicado como resumen de congreso que fue excluido del presente dictamen por tipo de publicación), no encontró beneficios con lanreotida respecto a la sobrevida libre de progresión (HR (tasa de riesgo instantánea): 0.58; IC 95 %: 0.32-1.04) (Phan et al. 2015).

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, dos de los autores de la guía recibieron financiamiento por Ipsen (fabricante de la tecnología evaluada).

La recomendación de la GPC es relevante para responder a la pregunta PICO y considera que la evidencia es insuficiente para emitir una recomendación a favor o en contra sobre el uso de los análogos de somatostatina entre los que se incluye lanreotida y octreotide.

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

Es una guía sobre análogos de somatostatina para el manejo de tumores neuroendocrinos elaborada por el *Alberta Provincial Endocrine Tumour Team* en Canadá, que actualiza la guía publicada en noviembre 2013. El propósito de la guía es proveer recomendaciones acerca del uso de análogos de somatostatina para tumores neuroendocrinos y para definir las características de los pacientes que sean candidatos a recibir este tipo de agentes terapéuticos.

La guía recomienda (sin mencionar una gradación) el uso de lanreotida u octreotide como opciones terapéuticas para el manejo del síndrome de hipersecreción hormonal y control tumoral en pacientes con tumores neuroendocrinos pancreáticos, bien a moderadamente diferenciados, con enfermedad locorregional o metastásica. La dosis recomendada de lanreotida para control tumoral es de 120 mg por vía subcutánea cada 28 días. Al igual que las otras guías, esta recomendación se basó en estudio CLARINET.

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 mayo 2013, junto con una búsqueda en la base de datos de resúmenes de congreso de la *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) entre 2009 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, PubMed, 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 lanreotida basándose en el estudio CLARINET, publicado por Caplin et al. 2011, cuyos resultados serán discutidos más adelante. Al igual que la guía de la NCCN, los elaboradores de la guía no consideran que lanreotida

sea superior a octreotide en la población de interés de la pregunta PICO del presente dictamen. █

ii. EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) (2017) - Lanreotide for the Treatment of Neuroendocrine Tumours: A Review of Clinical Effectiveness, Cost-Effectiveness, and Guideline. CADTH rapid response report: summary with critical appraisal (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 2017).

El *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) realizó una evaluación de tecnología sanitaria con el objetivo de resumir la evidencia acerca de la efectividad clínica, costo-efectividad y las guías basadas en evidencia acerca del uso de lanreotida para el tratamiento de tumores neuroendocrinos. Esta evaluación se hizo mediante una revisión de la literatura entre enero 2012 y julio 2017.

La evidencia considerada en la ETS para TNEP corresponde al estudio CLARINET, que se encuentra descrito y analizado al detalle en el presente dictamen preliminar. Dentro de los hallazgos de eficacia en TNEP, se menciona que, la mediana en la SLP fue de 20.7 meses en pacientes tratados con lanreotida cada cuatro semanas. No se reportan resultados para pacientes tratados con placebo. En cuanto a la SG, se precisa que no se encontraron diferencias entre placebo y lanreotida. Los autores concluyen que la evidencia sugiere que lanreotida tiene un efecto antiproliferativo y es efectivo para el control de síntomas carcinoides con un perfil favorable de seguridad en pacientes con tumores neuroendocrinos, asimismo, los autores consideran que se requiere una evaluación económica dentro del contexto del sistema de salud canadiense para determinar su costo beneficio para el sistema. █

En la síntesis de resultados de la ETS, se describen los resultados de un estudio de reducción de costos, mostrando que, los costos relacionados con la administración de la lanreotida fueron bajos y similares (3 %). Además, los autores mencionan que no se identificaron guías basadas en evidencia con recomendaciones específicas para el uso de lanreotida en el tratamiento de tumores neuroendocrinos, y precisan que en los documentos de consenso identificados (Bednarczuk et al. 2017, Caplin et al. 2015, Castellano et al. 2015, Pavel et al. 2016, Singh et al. 2016, Strosberg et al. 2017), no existen preferencias en el uso de un análogo de somatostatina, ni de su uso de forma intercambiable o según la etiqueta aprobada para comercialización. Los detalles de la elaboración y metodología de la evaluación elaborada, se encuentran dentro del documento de revisión.

La ETS no incluye recomendaciones acerca del uso de lanreotida en pacientes con tumores neuroendocrinos al haber realizado solo una síntesis de evidencia, basándose

en el estudio CLARINET, publicado por Caplin et al., 2011, cuyos resultados serán discutidos más adelante.

Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) (2018) - Acetato de lanreotida para o tratamento de tumores neuroendócrinos gastroenteropancreáticos (Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS 2018)

Se realizó una evaluación de tecnología sanitaria (ETS) con el objetivo de analizar las evidencias científicas presentadas por la empresa Beaufour Ipsen Farmacêutica Ltda.® sobre la eficacia, seguridad y costo-efectividad de acetato de lanreotida en la forma de liberación prolongada para el tratamiento de tumores neuroendócrinos gastroenteropancreáticos, no resecables, localmente avanzados o metastásicos en pacientes adultos para establecer una recomendación sobre su incorporación al Sistema Único de Salud (SUS) de Brasil.

La ETS incluyó la revisión de la evidencia científica presentada por la empresa farmacéutica junto con una búsqueda complementaria realizada por la secretaria ejecutiva de CONITEC en PubMed, Cochrane, Turning Research Into Practice (TRIP), CRD, Clinical Trials, y LILACS.

Como desenlaces de eficacia evaluaron la SLP, SG, control del síndrome carcinoide, y la seguridad. Respecto a la SLP en tumores neuroendócrinos, y basados en el estudio de Imaoka et. al., los elaboradores de la ETS consideran que la SLP tiene una correlación modesta con la SG (correlación de Spearman: 0.587; IC 95 %: 0.249-0.925) (Imaoka et al. 2017). La evaluación de lanreotida se basó en el estudio CLARINET que incluyó un 44.6 % (91/204) de pacientes con TNEP, y que es descrito más adelante.

Los autores de la ETS mencionan que no existen estudios que comparen directamente a lanreotida con octreotide. Asimismo, dentro de los desenlaces de interés en pacientes con tumores neuroendócrinos, señalan que en el estudio CLARINET, lanreotida no obtuvo diferencias comparado con placebo en desenlaces clínicos de interés como la SG después de cinco años ($p=0.88$; 19/101 muertes con lanreotida, y 17/103 muertes con placebo). Asimismo, se menciona que la SLP para pacientes tratados con lanreotida vs placebo fue de HR 0.47; IC 95 %: 0.30-0.73. Finalmente, los elaboradores de la ETS consideran que debido a la amplia experiencia de uso de lanreotida y octreotide como parte del SUS para el tratamiento de la acromegalia y gigantismo hipofisiario, los resultados en la seguridad a largo plazo son aceptables.

A partir de los resultados de la ETS, los miembros del CONITEC acordaron por unanimidad no recomendar la creación de un procedimiento específico para el uso de lanreotida para el tratamiento de tumores neuroendócrinos gastropancreáticos considerando que se tiene a la quimioterapia como una alternativa disponible. De

acuerdo con la recomendación de los elaboradores de la ETS, no se aprueba el uso de lanreotida para el tratamiento de tumores neuroendocrinos.

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

El Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Salud Basada en Evidencia, realizó una ETS con el objetivo de evaluar la evidencia disponible del tratamiento farmacológico con octreotide, lanreotida, sunitinib y everolimus para tumores neuroendocrinos.

La ETS considera que lanreotida comparado con placebo para tumores neuroendocrinos enteropancreáticos avanzados, bien o moderadamente diferenciados, «probablemente no disminuye la mortalidad» (RR 1.14; IC 95 %: 0.63-2.06) y «probablemente no se asocia a eventos adversos severos» (RR 0.80; IC 95 %: 0.51-1.24). Si bien el equipo redactor de la ETS emplea la denominación de «eventos adversos severos», cabe precisar que estos corresponden a los eventos adversos serios reportados en *ClinicalTrials.gov* que se describen más adelante. La estimación de estos resultados se basó en el estudio CLARINET, el cual es descrito más adelante.

Además, los autores de la ETS realizaron una estimación de impacto presupuestario proyectado a cinco años para tumores neuroendocrinos, siendo los resultados de 3 570 605 (miles de pesos chilenos) para lanreotida y de 3 570 277 (miles de pesos chilenos) para octreotide.

A partir de los resultados de la ETS, el documento menciona que, para dar cumplimiento al reglamento que establece el proceso destinado a determinar los diagnósticos y tratamientos de alto costo con Sistema de Protección Financiera, el informe se considera favorable, es decir, se aceptaría a lanreotida como un tratamiento de alto costo que sería financiado por el sistema de salud. Dentro de los criterios de ingreso, planteados por los autores del informe, consideran que lanreotida tiene la aprobación por el Instituto de Salud Pública de Chile para el tratamiento de tumores neuroendocrinos, puede ser considerado como seguro al carecer de una alerta sanitaria, no sobrepasa el umbral de alto costo establecido para el sistema de salud chileno, y existe disponibilidad del fondo para su financiamiento.

iii. ENSAYOS CLÍNICOS

Caplin et al., 2014 - Lanreotide in Metastatic Enteropancreatic Neuroendocrine Tumors (Caplin et al. 2014)

Es un ensayo clínico de fase III aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego, multicéntrico, financiado por Ipsen como desarrollador de la tecnología, en el cual se evaluó la eficacia y seguridad de lanreotida en pacientes con tumores neuroendocrinos. Se evaluó la eficacia en la población por intención a tratar (ITT). Se consideró como desenlace primario a la SLP, y como desenlaces secundarios a la proporción de pacientes que estaban vivos sin progresión de la enfermedad a las 48 y 96 semanas, el tiempo de progresión tumoral, la SG, la calidad de vida, el nivel de cromogranina A, y la seguridad. La determinación del tamaño muestral estimó un total de 100 pacientes por cada grupo de tratamiento con un poder de 90 %. Se utilizaron dos cuestionarios de calidad de vida de la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer (QLQ-C30 y QLQ-GI.NET 21, por sus siglas en inglés).

Se incluyeron 204 pacientes adultos con tumores neuroendocrinos, bien diferenciados o moderadamente diferenciados, y medibles según los criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos (RECIST, sus siglas del inglés *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*). Los tumores tenían un índice de proliferación (mediante la tinción para el antígeno Ki-67) de menos del 10 % (o un índice mitótico ≤ 2 mitosis por diez campos de alta potencia, si el índice Ki-67 no sea cuantificable de manera confiable). Los tumores primarios se localizaron en el páncreas (91 pacientes), el intestino medio (definido como el intestino delgado y el apéndice) o el intestino posterior (definido como el intestino grueso, el recto, el canal anal y el ano) o eran de origen desconocido. Los tumores fueron no funcionantes, a excepción de los gastrinomas. Otros criterios de inclusión fueron: tumor localmente avanzado no resecable o enfermedad metastásica (o el paciente rechazó la cirugía), lesión diana o lesiones que se clasificaron en la gammagrafía con receptor de somatostatina como grado dos o superior (en una escala de cero a cuatro, cero indica la no captación y cuatro indica captación muy intensa por el tumor) en los seis meses anteriores, y una puntuación de dos o menos en la escala funcional de la OMS (en una escala de cero a cuatro, con cero indicando que no hay síntomas y cuatro que indica una discapacidad completa).

Se excluyeron a pacientes que recibieron interferón, quimioembolización o quimioterapia dentro de los seis meses anteriores al ingreso al estudio, o tratados con radionúclidos antes de ingresar al estudio o con un análogo de la somatostatina en cualquier momento antes del ingreso al estudio; excepto si ese tratamiento duró menos de 15 días y el tratamiento se recibió más de seis meses antes del ingreso al estudio. La mayoría de pacientes (84 %) no habían recibido tratamiento previo. Otros criterios de exclusión fueron: cirugía mayor relacionada con el tumor neuroendocrino dentro de los tres meses anteriores al ingreso al estudio, neoplasia endocrina múltiple, cáncer previo (excepto en pacientes con carcinoma cervical o uterino *in situ* tratado o no tratado o carcinoma cutáneo de células basales o pacientes con otros cánceres que hayan sido tratados con intención curativa y que hayan estado libres de enfermedad durante más de cinco años), y condiciones basales o médicas que podrían poner en peligro al paciente o interferir con el estudio.

Se asignaron aleatoriamente 101 pacientes al grupo de lanreotida y 103 pacientes al grupo de placebo desde junio 2006 hasta abril de 2013. Se administró una dosis de lanreotida 120 mg o cloruro de sodio como placebo, sin ajuste de dosis, mediante inyección subcutánea profunda cada 28 días por 96 semanas (24 meses) (hasta un máximo de 24 inyecciones). Se retiraron a pacientes del estudio, si la progresión del tumor según criterios RECIST era evidente. Los pacientes también podían ser retirados a criterio del investigador, la solicitud del paciente o un evento adverso que pudiera poner en peligro la seguridad del paciente.

Es preciso señalar que el estudio CLARINET incluyó un 44.6 % (91/204) de pacientes con TNEP, con lo cual, este subgrupo de 91 pacientes es la población de interés para la pregunta PICO del presente dictamen. El estudio tuvo una mediana de exposición al tratamiento de 24 meses (rango: 1.0 a 25.3) en el grupo de lanreotida y 15.0 meses (rango: 1.0 a 25.2) con placebo. De los 101 pacientes asignados a lanreotida, 18 fueron retirados por razones como: progresión de la enfermedad (n=6), eventos adversos (n=3), retiro de consentimiento (n=3), violación al protocolo (n=2) y otras razones (n=4). En los pacientes asignados al grupo placebo (n=103), 21 fueron retirados por razones como: progresión de la enfermedad (n=9), eventos adversos (n=3), retiro de consentimiento (n=5), violación al protocolo (n=2) y otras razones (n=2). A continuación, se reportan principalmente los desenlaces de interés para pacientes con TNEP y complementariamente algunos desenlaces para la totalidad de pacientes incluidos en el estudio. Por último, en la sección de discusión se aborda acerca de la validez de la SLP como un desenlace clínicamente relevante para la población de interés del presente dictamen.

Resultados en la sobrevida global

No se reportaron resultados de SG en el subgrupo de pacientes con TNEP. En la población total del estudio, dentro de los resultados del artículo de Caplin et al., 2014, se menciona que no se encontraron diferencias en la SG entre los grupos de estudio. Así, con la información reportada en la Figura S4 del material suplementario de Caplin et al., 2014, el equipo técnico del IETSI estimó el riesgo relativo (RR) de 19 muertes en el grupo de 101 pacientes inicialmente aleatorizados al grupo lanreotida y de 17 muertes en el grupo de 103 pacientes inicialmente aleatorizados al grupo placebo; obteniéndose, un RR 1.14 con IC 95 %: 0.63-2.06 y un valor de p=0.666 (Sintaxis de Stata: csi 19 17 82 86, level (95)). En síntesis, en la población de pacientes con TNEP, al obtener el RR para riesgo de muerte, no se encontraron diferencias entre lanreotida comparado con placebo.

Resultados en la calidad de vida

No se reportaron resultados de la calidad de vida en el subgrupo de pacientes con TNEP. En el total de participantes, los resultados en la calidad de vida medidos con el cuestionario QLQ-C30, se reportaron en 95 de 101 pacientes tratados con lanreotida, y en 98 de 103 del grupo placebo; no encontrándose diferencias en la calidad de vida global con el QLQ-C30 (-0.31 ± 2.74 ; IC 95 %: -5.73 a 5.10) o en las áreas que conforman el cuestionario (cognitiva, emocional, física, rol y social). Los resultados específicos del cuestionario QLQ-C30, no fueron reportados dentro del artículo; sin embargo, se pueden encontrar en el apéndice. En tal sentido, los resultados en las diferencias de medias reportadas fueron: -0.31 (IC 95 %: -5.73 a 5.10) para calidad de vida global; -5.06 (IC 95 %: -10.12 a 0.01) para el área cognitiva; 0.91 (IC 95 %: -4.42 a 6.23) para el área emocional; 0.48 (IC 95 %: -3.69 a 4.66) para el área física; 1.40 (IC 95 %: -4.78 a 7.57) para el área de roles; y, 1.28 (IC 95 %: -4.62 a 7.18) para el área social; es decir, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cada una de las áreas del cuestionario. Asimismo, no se encontraron diferencias en los resultados en la calidad de vida medidos con el cuestionario QLQ-GI.NET21. No se reportaron valores de p para las diferencias.

Resultados en seguridad

Para el total de pacientes, se informaron eventos adversos relacionados al tratamiento en el 49.5 % (50/101) de pacientes tratados con lanreotida y en el 28.2 % (29/103) de pacientes del grupo placebo, presentándose eventos adversos serios en 25/101 pacientes que recibieron lanreotida comparado con 32/103 que recibieron placebo (24.8 % vs 31.1 %). Con estos datos se procedió a estimar el 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 25 32 76 71, level (95)*, obteniéndose un RR de 0,80 con IC 95 %: 0.51-1.24 y valor de $p=0.315$. Los eventos adversos serios relacionados con el tratamiento ocurrieron en tres pacientes tratados con lanreotida y uno con placebo. Finalmente, los eventos adversos relacionados con el tratamiento que condujeron a interrupción del tratamiento se dieron solo en un paciente del grupo de lanreotida.

Con la finalidad de obtener información acerca de los tipos de eventos adversos serios de lanreotida, se procedió a revisar el apéndice suplementario del estudio y compararlos con los resultados publicados en ClinicalTrials.gov (ClinicalTrials.gov 2006). Así, solo se reporta en ClinicalTrials.gov que dentro de los eventos adversos serios en pacientes tratados con lanreotida, se presentó anemia en tres pacientes vs. ningún paciente del grupo placebo. A nivel hepatobiliar, predominan los eventos adversos serios en el grupo de lanreotida (una fístula biliar, una coledocolitiasis, dos fallas hepáticas, una necrosis hepática, una hiperbilirrubinemia y una ictericia) comparado con placebo (una estenosis biliar, una colestasis, y dos ictericias colestásicas). Cabe destacar que, los resultados de los eventos adversos no fueron reportados para el subgrupo de pacientes con TNEP.

Resultados en la sobrevida libre de progresión

En el total de pacientes, la mediana de la SLP no se alcanzó en el grupo lanreotida y en el grupo placebo fue de 18.0 meses (HR para progresión o muerte 0.47; IC 95 %: 0.30-0.73; $p < 0.001$).

En el análisis por subgrupos en pacientes con TNEP ($n=91$), se obtuvo un HR para progresión o muerte de 0.58 (IC 95% 0.32-1.04). Con la información reportada en la Figura S2 del material suplementario de Caplin et al., 2014, el equipo técnico del IETSI estimó el RR de 18 eventos en el grupo de 42 pacientes del grupo lanreotida y de 31 eventos en el grupo de 49 pacientes del grupo placebo; obteniéndose, un RR 0.68 con IC 95 %: 0.45-1.02 y valor de $p=0.052$ (Sintaxis de Stata: csi 18 31 24 18, level (95)). En síntesis, al obtener el RR para riesgo de progresión o muerte, el resultado no es significativo entre lanreotida comparado con placebo en el subgrupo de pacientes con TNEP.

Caplin et al., 2016 - Anti-tumour effects of lanreotide for pancreatic and intestinal neuroendocrine tumours: the CLARINET open-label extension study (Caplin et al. 2016)

Se trata de un estudio observacional que siguió a 88 pacientes del estudio CLARINET (43 % de pacientes), en el cual se perdió la aleatorización inicial y el grupo de comparación (todos los participantes recibieron lanreotida 120 mg por vía subcutánea cada 28 días). De los 88 participantes, el 38 % tuvieron un TNEP. Los resultados del estudio conocido como CLARINET OLE son presentados en dos grupos LAN-LAN (41 pacientes que recibieron lanreotida en CLARINET y continuaron recibéndolo) y PBO-LAN (47 pacientes en el grupo que recibieron placebo en CLARINET y luego recibieron lanreotida). Así, los resultados de este estudio serían de interés para evaluar la seguridad de lanreotida con una mediana de seguimiento de 40 meses.

Los eventos adversos de cualquier tipo reportados en el grupo LAN-LAN se presentaron en el 65.9 % de pacientes del estudio CLARINET OLE vs. el 92.7 % del estudio CLARINET. Asimismo, este tipo de eventos adversos se presentaron en el 80.9 % de pacientes del estudio CLARINET OLE vs. el 93.6 % de pacientes del CLARINET. Respecto a los pacientes con eventos adversos serios, los casos presentados fueron similares en los grupos reportados del estudio CLARINET OLE (LAN-LAN: 22.0 %; y PBO-LAN: 21.3 %).

Comentarios sobre el estudio CLARINET

El estudio CLARINET evaluó como desenlace primario a la SLP y como secundarios a la SG, calidad de vida y seguridad. Cabe precisar que, la SLP es valorada como un desenlace de menor relevancia clínica comparado con la SG, por los potenciales

sesgos al ser evaluador dependiente (Abramson et al. 2015), así como también, la falta de validación de la SLP como desenlace subrogado de la SG. Los resultados en los pacientes con tumores neuroendocrinos solo obtuvieron resultados favorables para lanreotida en la SLP, no obstante, el análisis por subgrupo (considerado como exploratorio ya que el estudio no fue diseñado para evaluar diferencias en esta subpoblación) en la población de interés de la pregunta PICO (pacientes con TNEP), no obtuvo diferencias en la SLP entre lanreotida y placebo. Si bien los resultados del estudio CLARINET fueron obtenidos en una población que incluyó cerca de 45 % de pacientes con TNEP, la pregunta PICO del presente dictamen incluye como comparador a octreotide LAR, por lo cual este estudio no permite responder directamente a la pregunta PICO.

V. DISCUSIÓN

Se realizó una revisión en relación con la evidencia disponible hasta enero 2019 sobre el uso de lanreotida comparado con octreotide LAR para el tratamiento de pacientes adultos con tumor neuroendocrino pancreático bien diferenciado, metastásico, no resecable, sin tratamiento sistémico previo. En tal sentido, no se identificó evidencia específica que compare lanreotida con placebo.

La búsqueda no identificó evidencia específica para los pacientes de la pregunta PICO que hayan comparado lanreotida con octreotide LAR (comparador disponible en Petitorio Farmacológico de EsSalud). Considerando que el único ECA de fase III (Caplin et al., 2014) que podría responder la pregunta PICO, incluyó pacientes que recibieron lanreotida vs. placebo en el tratamiento de tumores neuroendocrinos; se decidió incluir dicho estudio, el cual incluyó un 44.6 % de pacientes con TNEP (la población de interés en la pregunta PICO del presente dictamen). Así, se incluyeron tres GPC (National Comprehensive Cancer Network, 2018; Singh et al., 2017; Alberta Health Services, 2015), tres ETS (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2017; Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS, 2018; Ministerio de Salud de Chile, 2017), y un ECA fase III del cual se derivaron dos publicaciones (Caplin et al., 2014; Caplin et al., 2016).

Todas las recomendaciones y/o resultados presentados en las GPC y ETS incluidas en el presente dictamen se basaron en los hallazgos del estudio CLARINET publicado por Caplin et al., 2014, que evaluó la eficacia y seguridad de lanreotida 120 mg por vía subcutánea profunda cada 28 días frente al placebo en pacientes con tumores neuroendocrinos avanzados, bien o moderadamente diferenciados.

En relación a las GPC identificadas, tanto la *National Comprehensive Cancer Network* 2018 y *Alberta Health Services* 2015, consideran a lanreotida y octreotide LAR como alternativas de tratamiento en pacientes con TNEP avanzando o metastásico, bien o moderadamente diferenciado, no resecable, sin tratamiento sistémico previo. De forma específica, la guía del NCCN considera a octreotide LAR o lanreotida como primera línea de tratamiento sistémico, ambas, con el mismo nivel de recomendación (categoría 2A) (evidencia de bajo nivel y que por consenso se considera que la intervención es apropiada). En el caso de la guía publicada por Singh et al., esta considera que no existe evidencia suficiente para establecer una recomendación a favor o en contra de los análogos de somatostatina, y por lo tanto se abstiene de formular recomendaciones para este tipo de medicamentos. Finalmente, la GPC de Alberta Health Services considera que, tanto lanreotida como octreotide son opciones terapéuticas para el manejo del síndrome de hipersecreción hormonal y control tumoral en pacientes con tumores neuroendocrinos pancreáticos con enfermedad locorregional o metastásica. Es de notar que, en EsSalud se encuentra disponible octreotide LAR dentro del Petitorio

Farmacológico de EsSalud, el cual es recomendado por las GPC como una opción para el tratamiento de los pacientes incluidos en la pregunta PICO del presente dictamen.

Con respecto a las ETS realizadas acerca de la tecnología de interés para el presente dictamen, CONITEC en Brasil, no recomienda incluir el uso de lanreotida dentro del sistema de salud (Brasil incluye a octreotide como tratamiento para los TNEP), basado en una revisión de evidencia proporcionada tanto por la empresa farmacéutica comercializadora de lanreotida como por los autores de la ETS, en donde se menciona que no existen estudios que comparen directamente a lanreotida con octreotide y que lanreotida no muestra ser superior comparado con placebo en la SG después de cinco años. Por otra parte, la ETS del Ministerio de Salud de Chile concluye que el uso de lanreotida comparado con placebo para tumores neuroendocrinos enteropancreáticos avanzados, bien o moderadamente diferenciados, «probablemente no disminuya la mortalidad» y «probablemente» no se asocia a eventos adversos serios. No obstante, considera que la tecnología es favorable como un tratamiento de alto costo para que sea financiada por el sistema de salud. Y, finalmente, CADTH en Canadá, en su informe de revisión rápida considera que lanreotida no es superior que placebo en un desenlace de interés como la SG y que en los documentos de consenso (Bednarczuk et al. 2017, Caplin et al. 2015, Castellano et al. 2015, Pavel et al. 2016, Singh et al. 2016, Strosberg et al. 2017) sobre tumores neuroendocrinos no existen preferencias por el uso de un determinado análogo de somatostatina o que sean intercambiables. Así, todas las ETS concuerdan en sus hallazgos acerca de la falta de beneficios de lanreotida en la SG como desenlace clínico de relevancia para el paciente.

El estudio CLARINET publicado por Caplin et al., 2014, es un ECA fase III, controlado con placebo, doble ciego, multicéntrico, financiado por Ipsen como desarrollador de la tecnología, en el cual se evaluó la eficacia y seguridad de lanreotida en pacientes con tumores neuroendocrinos seguidos durante 24 meses. Se incluyó como desenlace primario a la SLP, y como desenlaces secundarios a la proporción de pacientes que estaban vivos sin progresión de la enfermedad a las 48 y 96 semanas, el tiempo de progresión tumoral, la SG, la calidad de vida, el nivel de cromogranina A, y la seguridad. De los desenlaces evaluados, en ese ensayo, la SG, calidad de vida, eventos adversos, y SLP son los principales desenlaces de interés de la presente pregunta PICO.

Los resultados de eficacia mostraron que, en pacientes con tumores neuroendocrinos, la mediana de la SLP no se alcanzó en el grupo lanreotida y en el grupo placebo fue de 18.0 meses (HR para progresión o muerte 0.47; IC 95 %: 0.30-0.73; $p < 0.001$). En un análisis por subgrupos (que puede ser considerado como exploratorio) en pacientes con TNEP ($n=91$), se obtuvo un HR para SLP de 0.58 (IC 95 % 0.32-1.04), es decir, no se observó una asociación estadísticamente significativa. En cuanto a SG y calidad de vida en pacientes con tumores neuroendocrinos, no se encontró ningún beneficio clínico a favor de lanreotida comparado con placebo. Sin embargo, no se reportan resultados para el subgrupo de pacientes con TNEP, con lo cual no es posible establecer el

beneficio clínico que obtendrían los pacientes con TNEP con el uso de lanreotida aun frente a placebo.

Aquí es importante señalar que todo ECA que pretende evaluar la eficacia y seguridad de un nuevo tratamiento oncológico, como es el caso del estudio CLARINET, debería demostrar beneficios en desenlaces clínicamente relevantes para el paciente como la SG, la calidad de vida y en estudios diseñados para la población de interés. El uso de otros desenlaces, como la SLP, deben ser validados previamente para establecer si son sustitutos o subrogados de la SG. Respecto a la validación de la SLP como desenlace subrogado de la SG o calidad de vida en pacientes con tumores pancreáticos. Con ello, el Dictamen Metodológico de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.° 004-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018 del IETSI⁸ que tuvo como objetivo evaluar la validez de la SLP como desenlace subrogado de la SG o la calidad de vida en pacientes con adenocarcinoma de páncreas metastásico, concluye que no se ha podido establecer que sea un desenlace subrogado en ese grupo de pacientes. Asimismo, similar a lo reportado por CONITEC, respecto a que la SLP tiene una correlación modesta (correlación de Spearman: 0.587; IC 95 %: 0.249-0.925) con la SG según la RS de Imaoka et al., 2017, el IETSI⁹ considera que esta RS (Imaoka et al. 2017) tiene una limitada fiabilidad por el uso de información proveniente de ensayos clínicos no aleatorizados, la inclusión de un tamaño de muestra pequeño de pacientes con tumores pancreáticos, 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 que mostró una correlación no mayor a 0.85, considerado como punto de corte para validarlo como un desenlace subrogado según lo recomendado por el *Institute for Quality and Efficiency in Health Care* ((IQWiG) 2011).

Sumado a la falta de validez de la SLP como desenlace subrogado de la SG, los resultados de un análisis por subgrupo (que puede ser considerado como exploratorio) en el estudio CLARINET mostraron que no habría diferencias significativas entre lanreotida y placebo en la SLP (considerado como desenlace primario en el estudio) en pacientes con TNEP, la cual es la población de interés en la pregunta PICO del presente dictamen.

Respecto a la seguridad de lanreotida, al evaluar las características de los eventos adversos serios en la población de estudio con tumores neuroendocrinos, se observó que en el grupo de lanreotida se presentaron tres eventos relacionados con el tratamiento vs. uno con placebo. El reporte de resultados en ClinicalTrials.gov muestra que dentro de los eventos adversos serios en el grupo de lanreotida se presentó anemia en tres pacientes vs ningún paciente del grupo placebo. A nivel hepatobiliar, predominan los eventos adversos serios en el grupo de lanreotida (una fístula biliar, una coledocolitiasis, dos fallas hepáticas, una necrosis hepática, una hiperbilirrubinemia y

⁸ http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/directivas/DICT_MET_004_SDEPFYOTS_2018.pdf

⁹ http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/directivas/DICT_024_SDEPFYOTS_DETS_IETSI_2018.pdf

una ictericia) comparado con placebo (una estenosis bilioductal, una colestasis, y dos ictericias colestásicas). Del mismo modo, los eventos relacionados con el tratamiento que conllevaron a una interrupción del tratamiento se dieron solo en un paciente del grupo lanreotida. Es así que, la estimación del RR para eventos adversos serios por parte del equipo técnico del IETSI, no encontró diferencias entre lanreotida y placebo en el tratamiento de tumores neuroendocrinos. Finalmente, en cuanto a los pacientes con TNEP, no se reportó información de seguridad específica para este grupo de pacientes que forman parte de la población de interés de la pregunta PICO.

Con todo lo expuesto, si bien los resultados del estudio CLARINET fueron obtenidos en una población con tumores neuroendocrinos que incluyó cerca de 45 % de pacientes con tumores pancreáticos en los que se comparó a lanreotida con placebo; la pregunta PICO del presente dictamen incluye a paciente con TNEP en los cuales se plantea como comparador a octreotide LAR (tecnología sanitaria disponible en EsSalud), por lo cual no se tienen ensayos clínicos que permitan responder directamente a la pregunta PICO. No obstante, un análisis por subgrupos del estudio CLARINET no encontró diferencias en la SLP (considerada como desenlace primario para el estudio) en pacientes con TNEP. Adicionalmente, ni en la SG ni calidad de vida en el total de pacientes con tumores neuroendocrinos. Sumado a lo anterior, respecto al desenlace considerado en la pregunta PICO sobre la mejora en la calidad de vida para el paciente por tener menor frecuencia de aplicación y vía de administración más conveniente, la evidencia disponible no hace mención sobre la superioridad lanreotida en este desenlace.

El manejo de toda enfermedad oncológica desde la perspectiva del paciente debe tener como objetivo la mejora de la SG y la calidad de vida con mínimos eventos adversos relacionados al tratamiento. Asimismo, teniendo en cuenta que en EsSalud se dispone de octreotide LAR para el tratamiento de tumores neuroendocrinos, en caso de proponer una nueva alternativa, esta debería demostrar en primer lugar que sea más eficaz o segura o en caso de tener la misma eficacia y seguridad debería tener un menor costo. Así, con la evidencia disponible a la fecha, el uso de lanreotida no mostraría beneficio alguno comparado con placebo en términos de riesgo - beneficio; incluso la decisión de financiar una tecnología como lanreotida en la población PICO de interés no sería costo-efectivo al tener similares resultados que un placebo (cloruro de sodio) solo que a un elevado costo en pacientes con TNEP.

En resumen, se observa que, si bien las GPC más actuales consideran tanto a lanreotida y octreotide LAR como alternativas de tratamiento, sin preferencias entre una y otra, en pacientes con TNEP sin tratamiento sistémico previo, estas recomendaciones se basan en el estudio CLARINET que solo incluyó a 91 con TNEP de 204 pacientes con tumores neuroendocrinos, estudio que no mostró diferencias entre lanreotida y el placebo en la SG ni en la calidad de vida en toda la población de estudio, ni en la SLP en pacientes con TNEP. A estos elementos, se suma que no se reportaron resultados

de desenlaces clínicamente relevantes como SG o calidad de vida en los pacientes con TNEP (nuestra población de interés). 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, más aún cuando se dispone de una alternativa terapéutica en EsSalud del mismo grupo farmacológico (octreotide LAR) que es recomendada por las principales guías internacionales.

VI. CONCLUSIONES

- En el presente documento se evaluó la evidencia científica publicada hasta enero 2019 en relación al uso de lanreotida en pacientes adultos con diagnóstico de tumor neuroendocrino pancreático bien diferenciado, metastásico o no resecable, sin tratamiento sistémico previo. En tal sentido, no se identificó evidencia específica que compare lanreotida con placebo.
- A la fecha, la evidencia acerca del uso de lanreotida en tumores neuroendocrinos, recaen sobre un ECA (estudio CLARINET) publicado por Caplin et al., 2014, que lo compara con placebo y donde solo se incluyeron cerca de 45 % de pacientes con TNEP. Al respecto, se debe tener en consideración que la pregunta PICO del presente dictamen incluye a paciente con TNEP en los cuales se plantea como comparador a octreotide LAR (tecnología sanitaria disponible en EsSalud), por lo cual no se tienen ensayos clínicos que permitan responder directamente a la pregunta PICO.
- En relación a las GPC identificadas, dos de ellas (NCCN 2018 y *Alberta Health Services 2015*) consideran a lanreotida y octreotide como alternativas de tratamiento en pacientes con TNEP avanzando o metastásico, bien o moderadamente diferenciado, no resecable, sin tratamiento sistémico previo. Una tercera guía (Singh et al., 2017) no brinda recomendaciones a favor o en contra de las dos alternativas.
- Por su parte, las ETS identificadas concuerdan en sus hallazgos acerca de la falta de beneficios de lanreotida en la SG como desenlace clínico de relevancia para el paciente. El Ministerio de Salud de Chile decidió financiar a lanreotida para el tratamiento de tumores neuroendocrinos, considerándola como un medicamento de alto costo. Por otro lado, CONITEC acordó no recomendar la inclusión de lanreotida para el tratamiento de tumores neuroendocrinos gastropancreáticos en el sistema de salud de Brasil.
- El resultado de un análisis por subgrupo (que puede ser considerado como exploratorio ya que el estudio no fue diseñado para evaluar diferencias en esta subpoblación) en pacientes con TNEP en el estudio CLARINET mostró que no existen diferencias significativas entre lanreotida y placebo en la SLP (desenlace primario del estudio CLARINET). El estudio no reportó resultados de desenlaces clínicamente relevantes como SG o calidad de vida en la población de interés de la pregunta PICO. No se encontraron diferencias en la SG, calidad de vida o eventos adversos serios en la población total del estudio con tumores neuroendocrinos. En consecuencia, la evidencia proveniente del estudio CLARINET no permite identificar un beneficio neto de lanreotida, aun frente al placebo, en nuestra población de interés.

- En cuanto al desenlace considerado en la pregunta PICO sobre la mejora en la calidad de vida para el paciente por tener menor frecuencia de aplicación y vía de administración más conveniente, la evidencia disponible no hace mención sobre la superioridad lanreotida en este desenlace.
- Así, no se puede tener en este momento, con la evidencia disponible, los argumentos técnicos que respalden su uso de lanreotida en los pacientes con tumor neuroendocrino pancreático bien diferenciado, metastásico o no resecable, sin tratamiento sistémico previo incluidos, más aún cuando se dispone de una alternativa terapéutica en EsSalud del mismo grupo farmacológico (octreotide LAR) que es recomendada por las principales guías internacionales.
- 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 lanreotida para el tratamiento de tumor neuroendocrino pancreático bien diferenciado, metastásico o no resecable, sin tratamiento sistémico previo.

VII. RECOMENDACIONES

Utilizar como opción de tratamiento las tecnologías sanitarias que están disponibles en el Petitorio Farmacológico de EsSalud y que son recomendadas por las GPC incluidas en el presente dictamen, tal como, octreotide LAR.

Los médicos especialistas en caso de identificar alternativas en el mercado peruano, que sean superiores a las existentes en el Petitorio Farmacológico de EsSalud 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.

Abramson, Richard G., Carrie R. McGhee, Nikita Lakomkin, and Carlos L. Arteaga. 2015. "Pitfalls in RECIST Data Extraction for Clinical Trials: Beyond the Basics." *Academic Radiology* 22 (6):779-786. doi: 10.1016/j.acra.2015.01.015.

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

Bednarczuk, T., M. Bolanowski, A. Zemczak, A. Baldys-Waligorska, J. Blicharz-Dorniak, A. Boratyn-Nowicka, M. Borowska, A. Cichocki, J. B. Cwikla, M. Falconi, W. Foltyn, D. Handkiewicz-Junak, A. Hubalewska-Dydejczyk, B. Jarzab, R. Junik, D. Kajdaniuk, G. Kaminski, A. Kolasinska-Cwikla, A. Kowalska, R. Krol, L. Krolicki, J. Kunikowska, K. Kusnierz, P. Lampe, D. Lange, A. Lewczuk-Myslicka, A. Lewinski, M. Lipinski, M. Londzin-Olesik, B. Marek, A. Nasierowska-Guttmejer, E. Nowakowska-Dulawa, J. Palucki, J. Pilch-Kowalczyk, V. Rosiek, M. Ruchala, L. Sieminska, A. Sowa-Staszczak, T. Starzynska, K. Steinhof-Radwanska, J. Strzelczyk, K. Sworczak, A. Syrenicz, A. Szawlowski, M. Szczepkowski, E. Wachula, W. Zajacki, W. Zgliczynski, and B. Kos-Kudla. 2017. "Neuroendocrine neoplasms of the small intestine and appendix - management guidelines (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours)." *Endokrynol Pol* 68 (2):223-236. doi: 10.5603/ep.2017.0018.

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. 2017. "Lanreotide for the Treatment of Neuroendocrine Tumours: A Review of Clinical Effectiveness, Cost-Effectiveness, and Guideline. CADTH rapid response report: summary with critical appraisal." accessed 27 de diciembre de 2018. <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/2017/RC0913%20Lanreotide%20for%20NETs%20Final.pdf>.

Caplin, M. E., E. Baudin, P. Ferolla, P. Filosso, M. Garcia-Yuste, E. Lim, K. Oberg, G. Pelosi, A. Perren, R. E. Rossi, and W. D. Travis. 2015. "Pulmonary neuroendocrine (carcinoid) tumors: European Neuroendocrine Tumor Society expert consensus and recommendations for best practice for typical and atypical pulmonary carcinoids." *Ann Oncol* 26 (8):1604-20. doi: 10.1093/annonc/mdv041.

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

Caplin, Martyn E., Marianne Pavel, Jarosław B. Cwikła, Alexandria T. Phan, Markus Raderer, Eva Sedláčková, Guillaume Cadiot, Edward M. Wolin, Jaume Capdevila, Lucy Wall, Guido Rindi, Alison Langley, Séverine Martinez, Edda Gomez-Panzani, Philippe Ruszniewski, and Clarinet Investigators. 2016. "Anti-tumour effects of lanreotide for

pancreatic and intestinal neuroendocrine tumours: the CLARINET open-label extension study." *Endocrine-related cancer* 23 (3):191-199. doi: 10.1530/ERC-15-0490.

Castellano, D., E. Grande, J. Valle, J. Capdevila, D. Reidy-Lagunes, J. M. O'Connor, and E. Raymond. 2015. "Expert consensus for the management of advanced or metastatic pancreatic neuroendocrine and carcinoid tumors." *Cancer Chemother Pharmacol* 75 (6):1099-114. doi: 10.1007/s00280-014-2642-2.

ClinicalTrials.gov. 2006. "Study of Lanreotide Autogel in Non-functioning Entero-pancreatic Endocrine Tumours (CLARINET)." accessed 28 de diciembre de 2018. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00353496>.

Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. 2018. "Acetato de lanreotida para o tratamento de tumores neuroendócrinos gastroenteropancreáticos." accessed 27 de diciembre de 2018. http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_Lanreotida_Tumores.pdf.

Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú,. 2018. "Lanreotido." accessed 27 de diciembre de 2018. <http://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx>.

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.

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.

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

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

Michael, M., R. Garcia-Carbonero, M. M. Weber, C. Lombard-Bohas, C. Toumpanakis, and R. J. Hicks. 2017. "The Antiproliferative Role of Lanreotide in Controlling Growth of Neuroendocrine Tumors: A Systematic Review." *Oncologist* 22 (3):272-285. doi: 10.1634/theoncologist.2016-0305.

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

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.

Oberg, K., U. Knigge, D. Kwekkeboom, and A. Perren. 2012. "Neuroendocrine gastroentero-pancreatic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up." *Ann Oncol* 23 Suppl 7:vii124-30. doi: 10.1093/annonc/mds295.

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.

Phan, Alexandria T., Martyn E. Caplin, Marianne E. Pavel, Jaroslaw B Cwikla, Markus Raderer, Eva Sedlackova, Guillaume Cadiot, Edward M. Wolin, Jaume Capdevila, Lucy Wall, Guido Rindi, Alison Langley, Edda Gomez-Panzani, Philippe B. Ruszniewski, and CLARINET Study Group. 2015. "Lanreotide depot/autogel (LAN) in pancreatic neuroendocrine tumors (pNETs): A subgroup analysis from the CLARINET study." 33 (15_suppl):e15178-e15178. doi: 10.1200/jco.2015.33.15_suppl.e15178.

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., S. L. Asa, C. Dey, H. Kennecke, D. Laidley, C. Law, T. Asmis, D. Chan, S. Ezzat, R. Goodwin, O. Mete, J. Pasiaka, J. Rivera, R. Wong, E. Segelov, and D. Rayson. 2016. "Diagnosis and management of gastrointestinal neuroendocrine tumors: An evidence-based Canadian consensus." *Cancer Treat Rev* 47:32-45. doi: 10.1016/j.ctrv.2016.05.003.

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, J. R., T. R. Halfdanarson, A. M. Bellizzi, J. A. Chan, J. S. Dillon, A. P. Heaney, P. L. Kunz, T. M. O'Dorisio, R. Salem, E. Segelov, J. R. Howe, R. F. Pommier, K. Brendtro, M. A. Bashir, S. Singh, M. C. Soulen, L. Tang, J. S. Zacks, J. C. Yao, and E. K. Bergsland. 2017. "The North American Neuroendocrine Tumor Society Consensus Guidelines for Surveillance and Medical Management of Midgut Neuroendocrine Tumors." *Pancreas* 46 (6):707-714. doi: 10.1097/mpa.0000000000000850.

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

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

IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO

Tabla 1. Estrategia de Búsqueda Bibliográfica en PubMed

Base de datos	PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed) Fecha de búsqueda: 23 de diciembre de 2018	Resultado
Estrategia	#1 Neuroendocrine Tumors[mesh] OR Neuroendocrine Tumor*[tiab] OR Adenoma*[tiab] OR Apudoma*[tiab] OR Carcinoid[tiab] OR Melanoma*[tiab] OR Vipoma*[tiab] OR Secreting Tumor*[tiab] OR Somatostatinoma*[tiab] OR Hutchinson*[tiab] OR Malignant Lentigo*[tiab] OR Neurilemmoma*[tiab] OR Schwannoma*[tiab] OR Neurinoma*[tiab] OR Neuroma*[tiab] OR Paraganglioma*[tiab] OR Pheochromocytoma*[tiab]	295612
	#2 Pancreas[mesh] OR pancreas*[tiab] OR pancreat*[tiab]	299969
	#3 lanreotide[Supplementary Concept] OR lanreotide[tiab] OR lanreotid*[tiab] OR somatulin[tiab] OR somatuline[tiab] OR somatulin*[tiab] OR "BIM 23014"[tiab] OR "DC 13-116"[tiab]	1033
	#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]	981901
	#5 Systematic Review[pt] OR 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]	285675
	#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]	322372
	#7 Technology Assessment, Biomedical[Mesh] OR Technology Assessment[tiab] OR Technology Appraisal[tiab] OR HTA[tiab]	15545
	#8 #1 AND #2	12735
	#9 #4 OR #5 OR #6 OR #7	1509102
	#10 #3 AND #8 AND #9	24

Tabla 2. Estrategia de Búsqueda Bibliográfica en OVID

Base de datos	MEDLINE vía OVID (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed) Fecha de búsqueda: 23 de diciembre de 2018	Resultado
Estrategia	#1 (exp "Neuroendocrine Tumors"/) 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	293054
	#2 (exp "Pancreas"/) OR pancreas*.ti,ab OR pancreat*.ti,ab	297834
	#3 lanreotide/ OR lanreotide.ti,ab OR lanreotid*.ti,ab OR somatulin.ti,ab OR somatuline.ti,ab OR somatulin*.ti,ab OR BIM 23014.ti,ab OR DC 13-116.ti,ab	844
	#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	960372
	#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	435927
	#6 guideline.pt OR practice guideline.pt OR guideline.ti OR consensus.tw. OR recommendation.ti	182843
	#7 technology assessment.mp. OR technology appraisal.mp. OR HTA.tw	14386
	#8 #1 AND #2	12546
	#9 #4 OR #5 OR #6 OR #7	1497573
	#10 #3 AND #8 AND #9	16

Tabla 3. Estrategia de Búsqueda Bibliográfica en Embase

Base de datos	Embase Fecha de búsqueda: 23 de diciembre de 2018	Resultado
Estrategia	#1 ('Neuroendocrine Tumors'/exp) 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	391138
	#2 Pancreas/exp OR pancreas*':ti,ab OR pancreat*':ti,ab	454427
	#3 lanreotide/exp OR lanreotide:ti,ab OR somatulin:ti,ab OR somatuline:ti,ab OR 'BIM 23014':ti,ab OR 'DC 13-116':ti,ab	3563
	#4 'clinical trial'/exp OR 'clinical trial':ti,ab OR random*':ti	1716101
	#5 'systematic review'/exp OR 'systematic review':ti,ab OR 'meta analysis'/exp OR 'meta analysis (topic)'/exp	367541
	#6 'practice guideline'/exp OR guideline:ti OR consensus:ti,ab OR recommendation:ti	647569
	#7 'biomedical technology assessment'/exp OR 'technology assessment':ti,ab OR 'technology appraisal':ti,ab OR HTA:ti,ab	21019
	#8 #1 AND #2	33516
	#9 #4 OR #5 OR #6 OR #7	2526282
	#10 #3 AND #8 AND #9	354

Tabla 4. Estrategia de Búsqueda Bibliográfica en Web of Science

Base de datos	Web of Science		Resultado
	Fecha de búsqueda: 23 de diciembre de 2018		
Estrategia	#1	TS=(“Neuroendocrine Tumors” 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*)	297861
	#2	TS=(Pancreas OR pancreas* OR pancreat*)	302667
	#3	TS=(lanreotide OR somatulin OR somatuline OR “BIM 23014” OR “DC 13-116”)	1422
	#4	TS=(random* OR "clinical trial" OR "randomized controlled trial" OR "random allocation" OR "single blind*" OR "double blind*")	1750339
	#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))	737316
	#6	TS=(guideline* OR "practice guideline*" OR "guide line*" OR consensus OR recommendation*)	828547
	#7	TS=("technology assessment" OR "technology appraisal" OR HTA)	8793
	#8	#1 AND #2	13781
	#9	#4 OR #5 OR #6 OR #7	2999675
	#10	#3 AND #8 AND #9	47

Tabla 5. Estrategia de Búsqueda Bibliográfica en Scopus

Base de datos	Scopus Fecha de búsqueda: 23 de diciembre de 2018	Resultado
Estrategia	#1 INDEXTERMS ("Neuroendocrine Tumors" 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*)	411360
	#2 INDEXTERMS (Pancreas OR pancreas* OR pancreat*) OR TITLE-ABS-KEY (Pancreas OR pancreas* OR pancreat*)	430245
	#3 INDEXTERMS (lanreotide OR somatulin OR somatuline OR "BIM 23014" OR "DC 13-116") OR TITLE-ABS-KEY (lanreotide OR somatulin OR somatuline OR "BIM 23014" OR "DC 13-116")	1538
	#4 TITLE-ABS (random* OR "clinical trial" OR "randomized controlled trial" OR "random allocation" OR "single blind*" OR "double blind**")	2190928
	#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))	791518
	#6 TITLE-ABS (guideline* OR "practice guideline*" OR "guide line*" OR consensus OR recommendation*)	1156829
	#7 TITLE-ABS ("technology assessment" OR "technology appraisal" OR HTA)	11104
	#8 #1 AND #2	28225
	#9 #4 OR #5 OR #6 OR #7	3883552
	#10 #3 AND #8 AND #9	61

Tabla 6. Estrategia de Búsqueda Bibliográfica en Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Library (http://www.cochranelibrary.com/)		Resultado
	Fecha de búsqueda: 23 de diciembre de 2018		
Estrategia	#1	MeSH descriptor: [Neuroendocrine Tumors] explode all trees	1880
	#2	Neuroendocrine Tumor*	854
	#3	Lanreotide OR somatulin OR somatuline	249
	#4	#1 OR #2	2586
	#5	#4 AND #3	116

Tabla 7. Estrategia de Búsqueda Bibliográfica en LILACS

Base de datos	LILACS (http://pesquisa.bvsalud.org/)		Resultado
	Fecha de búsqueda: 23 de diciembre de 2018		
Estrategia	#1	Lanreotide OR lanreotido OR lanreotida	15

Tabla 8. Estrategia de Búsqueda Bibliográfica en BRISA

Base de datos	BRISA (http://sites.bvsalud.org/redetsa/brisa/)		Resultado
	Fecha de búsqueda: 23 de diciembre de 2018		
Estrategia	#1	Lanreotide OR lanreotido OR lanreotida	6