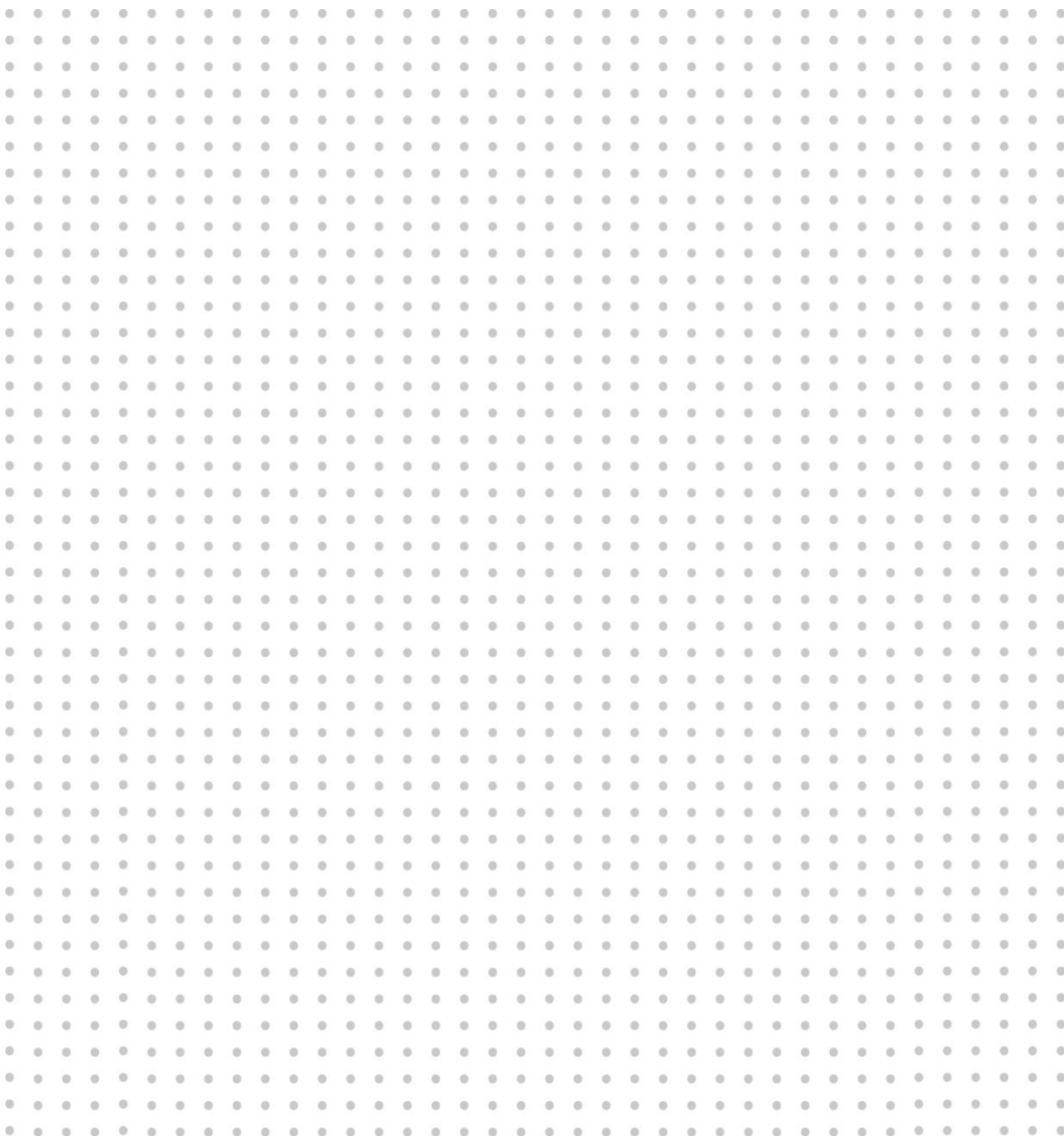




Subsecretaría de Salud Pública  
División de Planificación Sanitaria  
Departamento Evaluación de Tecnologías Sanitarias  
y Salud Basada en Evidencia

## INFORME DE EVALUACIÓN CIENTÍFICA BASADA EN LA EVIDENCIA DISPONIBLE

**Condición de Salud:** Tumores Neuroendocrinos (TNE)

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

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

Ministerio de Salud. Informe de Evaluación Científica Basada en la Evidencia Disponible. Tumores Neuroendocrinos (TNE). Santiago, MINSAL 2017.

Todos los derechos reservados. Este material puede ser reproducido total o parcialmente para fines de disseminación y capacitación. Prohibida su venta.

Fecha 1ª Edición: 2017



## ÍNDICE

|                                                           |    |
|-----------------------------------------------------------|----|
| 1. SOLICITUD.....                                         | 5  |
| 2. CONDICIÓN DE SALUD ANALIZADA .....                     | 5  |
| 3. TECNOLOGÍAS SANITARIAS ANALIZADAS .....                | 5  |
| 4. RESUMEN EJECUTIVO .....                                | 6  |
| Eficacia de los tratamientos .....                        | 6  |
| Análisis Económico.....                                   | 6  |
| Implementación y efectos en las redes asistenciales ..... | 7  |
| 5. DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD .....                     | 8  |
| Diagnóstico e identificación de subgrupos (4): .....      | 10 |
| Identificación de subgrupos: .....                        | 11 |
| 6. ALTERNATIVAS DISPONIBLES.....                          | 12 |
| Cirugía .....                                             | 12 |
| Quimioterapia .....                                       | 12 |
| Terapias farmacológicas dirigidas .....                   | 12 |
| 7. DESCRIPCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS.....                   | 13 |
| Octreotide .....                                          | 13 |
| Lanreotide .....                                          | 14 |
| Sunitinib .....                                           | 15 |
| Everolimus.....                                           | 15 |
| 8. ANÁLISIS CRITERIOS DE INGRESO .....                    | 17 |
| Pertinencia de la indicación .....                        | 17 |
| Seguridad .....                                           | 17 |
| Umbral .....                                              | 18 |
| Disponibilidad del Fondo .....                            | 18 |
| 9. EFICACIA DE LOS TRATAMIENTOS .....                     | 19 |
| Resultados de la búsqueda de evidencia .....              | 19 |
| Resumen de resultados.....                                | 22 |
| Consideraciones adicionales .....                         | 34 |
| 10. ANÁLISIS ECONÓMICO .....                              | 37 |
| Resultados y descripción de la evidencia encontrada ..... | 37 |
| Modelos económicos utilizados en los artículos.....       | 37 |

|                                                                        |    |
|------------------------------------------------------------------------|----|
| Recomendaciones de agencias de evaluación de tecnología sanitaria..... | 41 |
| Acuerdos de riesgo compartido .....                                    | 42 |
| Precio Máximo Industrial .....                                         | 42 |
| Impacto Presupuestario .....                                           | 43 |
| 11. IMPLEMENTACIÓN Y EFECTOS EN LAS REDES ASISTENCIALES .....          | 44 |
| Especialidades requeridas.....                                         | 44 |
| Equipo Profesional de Apoyo .....                                      | 44 |
| Exámenes Asociados .....                                               | 44 |
| Otros Requerimientos .....                                             | 44 |
| Población Bajo Control.....                                            | 44 |
| Red de atención Potencial Pública .....                                | 44 |
| Red Potencial Privada .....                                            | 45 |
| Conclusión .....                                                       | 45 |
| 12. REPERCUSIONES ÉTICAS, JURÍDICAS Y SOCIALES.....                    | 46 |
| REFERENCIAS .....                                                      | 52 |
| ANEXO SEGURIDAD .....                                                  | 55 |
| Octreotide (Sandostatin®).....                                         | 55 |
| Lanreotide (Somatuline) .....                                          | 58 |
| Sunitinib (Sutent) .....                                               | 59 |
| Everolimus (Afinitor®) .....                                           | 65 |

## TUMORES NEUROENDOCRINOS

### 1. SOLICITUD

Evaluación de tratamiento farmacológico con Octreotide (u Octeotride), Lanreotide, Sunitinib y Everolimus para Tumores Neuroendocrinos (TNE)

### 2. CONDICIÓN DE SALUD ANALIZADA

Tumores Neuroendocrinos (TNE)

### 3. TECNOLOGÍAS SANITARIAS ANALIZADAS

- Octreotide
- Lanreotide
- Sunitinib
- Everolimus

## 4. RESUMEN EJECUTIVO

Los tumores neuroendocrinos (TNE) también conocidos como tumores carcinoides, constituyen un grupo heterogéneo de tumores, poco frecuentes, ya que representan el 1 al 2% de los tumores digestivos y el 0.19% de los tumores en general. Se originan en células neuroendocrinas con una amplia distribución, incluyendo ganglios y paraganglios, glándulas endocrinas (hipófisis, médula adrenal, páncreas), piel y numerosos órganos con células dispersas (tubo digestivo, tracto biliar, pulmón y bronquios, timo, sistema urogenital).

La sobrevida depende principalmente del tamaño tumoral (influido por la velocidad de crecimiento y grado de diferenciación) y la presencia de metástasis. Los principales sitios de metástasis son los ganglios linfáticos del mesenterio, hígado, pulmón y peritoneo.

### Eficacia de los tratamientos

Al comparar Octreotide versus placebo como terapia antitumoral en pacientes portadores de TNE avanzados, con síndrome de carcinoide, se concluye que Octreotide no disminuye la mortalidad y probablemente se asocia a un mínimo o nulo aumento de los efectos adversos.

Por su parte, al comparar Lanreotide con placebo, en pacientes con TNE digestivos avanzados, bien o moderadamente diferenciados se encuentra que Lanreotide probablemente no disminuye la mortalidad y probablemente no se asocia a efectos adversos severos.

En el caso de Sunitinib, al compararse versus placebo en pacientes con tumores neuroendocrinos pancreáticos avanzados bien diferenciados, la evidencia señala que Sunitinib disminuye la mortalidad y que los efectos adversos severos fueron menores en los pacientes que recibieron sunitinib.

Al comparar Everolimus con placebo en pacientes con TNE avanzados, bien o moderadamente diferenciados, pancreáticos, con enfermedad en progresión, se concluye que Everolimus disminuye la mortalidad y aumentan los efectos adversos severos. Finalmente, al comparar everolimus con placebo en pacientes con TNE avanzados, bien o moderadamente diferenciados, digestivos (no pancreáticos) o pulmonares, con enfermedad en progresión, se puede afirmar que Everolimus no disminuye la mortalidad y aumenta los efectos adversos severos.

### Análisis Económico

No se encontró evidencia de costo efectividad para lanreotide. En el caso de octreotide sólo se encontró un estudio de costo minimización que fue descartado por el CADTH debido a limitaciones metodológicas. En lo que atañe a sunitinib y everolimus si se encontró evidencia de costo efectividad. En estudio para Canadá, tanto sunitinib y everolimus resultaron ser no costo efectivos dado el umbral de costo efectividad de dicho país. En contraste, en estudios realizados para EE.UU y Reino Unido, los resultados indican que everolimus y sunitinib resultan costo efectivos. En particular, en el caso de Reino Unido everolimus y sunitinib resultan ser costo efectivos para tumores neuroendocrinos pancreáticos y everolimus es costo efectivo para tumores neuroendocrinos pulmonares y gastrointestinales, dado su umbral de costo efectividad.

En Australia, Reino Unido y Canadá se recomienda el uso de everolimus y sunitinib en los subgrupos específicos. Estas recomendaciones, entre otras razones, se fundamentan en que no hay otras alternativas terapéuticas para el tratamiento de tumores neuroendocrinos. Adicionalmente, las agencias de estos países han llegado a acuerdos de riesgo compartido para disminuir el precio y permitir el acceso de pacientes a everolimus y sunitinib.

El impacto presupuestario estimado para el año 2018 del tratamiento de tumores neuroendocrinos sería de \$MM 2.990 si se considera lanreotide, \$MM 2.989 para octreotide, \$MM 5.444 para Everolimus y \$MM 935 para Sunitinib.

### Implementación y efectos en las redes asistenciales

Existe Red de Prestadores de tumores sólidos, que dentro de sus limitaciones de exámenes diagnósticos y pabellón podría dar respuesta a tumores neuroendocrinos.

**Tabla resumen de la evaluación de los tratamientos solicitados**

| Problema de Salud             | Tratamiento solicitado | ¿Fue evaluado? | Favorable / No favorable | Etapas en que se excluye | Observaciones                                               |
|-------------------------------|------------------------|----------------|--------------------------|--------------------------|-------------------------------------------------------------|
| Tumores Neuroendocrinos (TNE) | Lanreotide             | Sí             | Favorable                | No se excluye            | Se realizan todas las etapas correspondientes a evaluación. |
| Tumores Neuroendocrinos (TNE) | Octreotide             | Sí             | Favorable                | No se excluye            | Se realizan todas las etapas correspondientes a evaluación  |
| Tumores Neuroendocrinos (TNE) | Everolimus             | Sí             | Favorable                | No se excluye            | Se realizan todas las etapas correspondientes a evaluación  |
| Tumores Neuroendocrinos (TNE) | Sunitinib              | Sí             | Favorable                | No se excluye            | Se realizan todas las etapas correspondientes a evaluación  |

## 5. DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD

Los tumores neuroendocrinos (TNE), también conocidos como tumores carcinoides, constituyen un grupo heterogéneo de tumores poco frecuentes, ya que representan el 1 al 2% de los tumores digestivos y el 0.19% de los tumores en general (1)(2). Se originan en células neuroendocrinas con una amplia distribución, incluyendo ganglios y paraganglios, glándulas endocrinas (hipófisis, médula adrenal, páncreas), piel y numerosos órganos con células dispersas (tubo digestivo, tracto biliar, pulmón y bronquios, timo, sistema urogenital). Además, y a diferencia de otros cánceres, pueden producir una serie de hormonas que causan síndromes clínicos específicos (2).

Conocer la incidencia y prevalencia exacta de este tipo de tumores es difícil porque hasta hace poco se contaba con escasos registros y las diferentes nomenclaturas utilizadas dificultan el análisis de los registros y las comparaciones de datos (2). Sobre la base del estudio desarrollado en población estadounidense, por el Programa de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales (SEER), en el que analizaron retrospectivamente tanto la epidemiología como los factores pronósticos de todos los pacientes reportados con TNE desde 1973 al 2004 de este programa, se logró determinar una población portadora de esta patología de 35.618 casos (3).

El 85% de los TNE se originan del tracto gastrointestinal, el 10% en pulmones, principalmente como carcinoide bronquial y el resto en laringe, timo, riñón, ovario, próstata y piel. La ubicación más frecuente en el tracto gastrointestinal, reportada por distintos estudios, se disputa entre el intestino delgado, recto y apéndice (2)(4).

La edad media de diagnóstico está en la quinta década de la vida y su pronóstico suele ser mejor que el de otros cánceres, especialmente aquellos del tipo “bien diferenciados” (4). La incidencia global es un poco mayor en mujeres, con un 52%. Además, existen algunas localizaciones que se dan más frecuentemente en mujeres (estómago, apéndice y ciego) y otras en varones (duodeno, páncreas, yeyuno-íleon y recto) (2).

La sobrevida depende principalmente del tamaño tumoral (influido por la velocidad de crecimiento y grado de diferenciación) y la presencia de metástasis. Los principales sitios de metástasis son los ganglios linfáticos del mesenterio, hígado, pulmón y peritoneo. La sobrevida depende en menor forma de la ubicación del tumor, siendo del 99% para las lesiones del apéndice independiente de su estado. Sólo del 75% para los del intestino delgado localizado, disminuyendo a 54% al considerar todos los estados en su conjunto. Esto habla en términos generales de un buen pronóstico para esta patología (4)

Son múltiples los sistemas de clasificación y nomenclatura, aunque actualmente se considera que la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) que está basada en la funcionalidad, localización, tamaño y profundidad de invasión es el más adecuado. De acuerdo a lo anterior, los

tumores neuroendocrinos se pueden agrupar según su sitio de origen, su comportamiento biológico o la hormona que secretan (4):

- a.** Según sitio de origen: Intestino anterior (estómago, duodeno, páncreas, pulmón), Intestino medio (yeyuno, íleon, apéndice, colon ascendente), intestino posterior (colon transversal, descendente y recto) (4). De lo descrito, el íleon es el lugar de origen más frecuente (1).
- b.** Según comportamiento biológico y diferenciación (2):
  - Tumor neuroendocrino bien diferenciado:
    - Comportamiento benigno: Tumores no funcionantes, menores de 1 cm, limitados a mucosa/submucosa sin angioinvasión y citológicamente con escasa atipia.
    - Comportamiento maligno incierto: Tumores no funcionantes, entre 1 y 2 cm, limitados a mucosa/submucosa. Puede haber angioinvasión en los tumores que no están localizados en el intestino delgado, ya que las lesiones del delgado con angioinvasión hay que considerarlas como carcinomas (siguiente grupo). Hay escasa atipia citológica.
  - Carcinoma neuroendocrino bien diferenciado: Tumores no funcionantes con atipia no muy marcada, mayores de 2 cm, con o sin invasión y con extensión más allá de la submucosa. Todos los tumores bien diferenciados funcionantes se deben incluir en esta categoría.
  - Carcinoma neuroendocrino poco diferenciado: Tumores que podrían ser agresivos, poco diferenciados funcionantes o no. Generalmente son de células pequeñas o intermedias. Suelen tener angioinvasión.
- c.** Los tumores que producen clínica asociada con la secreción hormonal se denominan funcionantes y según la hormona se clasifican en (2):
  - Insulinoma: secretor de insulina y asociado con síntomas por hipoglucemia.
  - Gastrinoma: secretor de gastrina que produce úlceras de repetición, dolor abdominal y diarrea.
  - Glucagonoma: secretor de glucagón que se asocia con eritema, diabetes, diarrea, síntomas neuropsiquiátricos y trombosis.
  - Somatostatina: secretor de somatostatina que causa diabetes, presencia de grasa en las heces, pérdida de peso, coledoclitiasis y diarrea.
  - Vipoma: secretor de péptido intestinal vasoactivo (VIP) y asociado con diarrea. La secreción de serotonina en estos tumores, especialmente en los de intestino delgado, puede producir el característico síndrome carcinoide.

La presentación clínica de estos tumores va a depender del órgano que afectan, de si existe metástasis y de la capacidad de producir hormonas. Los síntomas principales son el rubor facial, diarrea, dolor abdominal, y las lesiones cardíacas seguidas por el asma y el edema (4).

Los TNE se han relacionado a la presencia de otras neoplasias NO neuroendocrinas con tasas tan altas como del 46-55%, más frecuentemente por compromiso del pulmón, mama, próstata y colon. Se consideran con potencial maligno y pueden cursar en una forma indolente al ser tumores poco sintomáticos, demorándose en su diagnóstico, hasta que se hacen clínicamente aparentes por sus metástasis o sus manifestaciones clásicas. Un menor grupo de pacientes se diagnostica de manera casual a modo de hallazgo clínico, al realizar una endoscopia o una cirugía (4).

La cirugía es la piedra angular en el manejo de los TNE. Se ha demostrado que la exploración quirúrgica temprana de los pacientes aumenta significativamente la supervivencia (4). Para pacientes con enfermedad avanzada o irreseccable, el manejo es interdisciplinario. Las terapias locales pueden ayudar en pacientes seleccionados (ej. para control de metástasis hepáticas), pero el tratamiento sistémico predomina; éste se elige principalmente según la presencia de síntomas producto de la hipersecreción hormonal (que se tratan con análogos de somatostatina), y el grado de diferenciación del tumor.

Del punto de vista de la terapia sistémica antineoplásica, los TNE bien y moderadamente diferenciados responden poco a quimioterapia citotóxica, pudiendo tratarse con análogos de somatostatina (que tienen actividad antitumoral además de proveer alivio de síntomas), radiofármacos, y otras terapias molecularmente dirigidas. En aquellos tumores poco diferenciados que poseen peor pronóstico, se requiere de quimioterapia. Además, se han empezado a utilizar nuevos tratamientos como el sorafenib, everolimus y los inhibidores mTOR (4).

#### **Diagnóstico e identificación de subgrupos (4):**

- Marcadores tumorales como:
  - o Cromogranina A: Posee la mayor sensibilidad y especificidad. Es el método diagnóstico de elección.
  - o Otros de menor sensibilidad y especificidad: Enolasa específica neuronal, PP y la hormona gonadotrófica coriónica.
  - o Ácido 5-OH-indolacético: Es un marcador específico para los tumores secretantes de serotonina
- En los TNE secretores de hormonas, el alza en éstas es un predictor de este tipo de tumores.
- El estudio con metaiodobenzilguanidina (MIBG) es otro método para evaluar TNE productores de catecolaminas, como los feocromocitomas y los paragangliomas.

- OctreoScan: Método que permite visualizar lesiones ocultas o metastásicas y al utilizar octreotide marcado con Indio 111, que permite identificar los tumores receptores de somatostatina.

#### **Identificación de subgrupos:**

Para efectos de esta evaluación distinguiremos como subgrupos para determinar tratamiento a su clasificación según ***comportamiento biológico y diferenciación:***

- TNE bien diferenciados, ya sean tumores o carcinomas que se caracterizan por tener receptores para somatostatina entre un 70% y un 95% de ellos. Poseen buena respuesta a análogos de somatostatina con buen pronóstico de sobrevida (4).
- TNE poco diferenciados, principalmente carcinomas. Poseen peor pronóstico y requieren quimioterapia con regular respuesta, por lo que nuevos tratamientos como el sorafenib, everolimus y los inhibidores mTOR (Rapamicina) se han usado con mejores resultados (4).

## 6. ALTERNATIVAS DISPONIBLES

### **Cirugía**

Dependiendo del tipo, tamaño, diferenciación del tumor y presencia de metástasis, entre otras variables, puede recomendarse el tratamiento quirúrgico (2).

### **Quimioterapia**

Dependiendo de las características del tumor pueden recomendarse diversos esquemas de quimioterapia para el tratamiento de tumores neuroendocrinos (2).

### **Terapias farmacológicas dirigidas**

Las terapias dirigidas contra el cáncer son fármacos u otras sustancias que bloquean el crecimiento y la diseminación del cáncer al interferir en moléculas específicas<sup>1</sup>. Entre estos medicamentos se encuentran Sunitinib, Bevacizumab, Inhibidores mTOR, Temsirolimus, Everolimus, entre otros (5).

---

<sup>1</sup> <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/tipos/terapia-dirigida/hoja-informativa-terapias-dirigidas>

## 7. DESCRIPCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS

### Octreotide

#### Registro e Indicación

Ver tabla 1.

#### Presentaciones

Ver tabla 1

#### Laboratorio

Ver tabla 1

#### Posología

- Octreotide de liberación prolongada IM: 30mg cada 4 semanas, debiendo continuar en ausencia de progresión tumoral (tratamiento permanente) (6).
- Octreotide SC: Durante las dos primeras semanas de terapia la dosis media diaria es de 300mcg/día (rango de 100-600mcg/día), divididas en 2 a 4 veces al día. La dosis diaria de mantención es de 450mcg/día (rango de 450-1500mcg/día). De todas formas, la experiencia con dosis sobre 750mcg/día es limitada (7).

**Tabla 1. Características de Octreotide**

| NOMBRE COMERCIAL        | LABORATORIO Y REGISTRO ISP                      | INDICACIÓN PARA LA PATOLOGÍA EVALUADA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | VIA ADMINISTRACION         | PRESENTACIÓN                                                                                                                  |
|-------------------------|-------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Sandostatin® (7)        | Novartis Chile S.A.<br>B-2086/14                | <ul style="list-style-type: none"> <li>- ISP: Tumores carcinoides con características de síndrome carcinoide.</li> <li>- FDA: Metastatic carcinoid tumors where it suppresses or inhibits the severe diarrhea and flushing episodes associated with the disease</li> </ul>                                                                                                                                          | ISP: E.V.<br><br>FDA: S.C. | Solución inyectable:<br>- ISP: 0.1mg/1ml<br>- FDA:<br>50mcg/1ml,<br>100mcg/1ml,<br>500mcg/1ml,<br>1000mcg/5ml,<br>5000mcg/5ml |
| Sandostatin® Lar (8)(6) | Novartis Chile S.A.<br>F-21610/14<br>F-21611/14 | <ul style="list-style-type: none"> <li>- ISP: Tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos funcionales. Tumores carcinoides del intestino medio. Tumores carcinoides con características del síndrome carcinoide; vipomas, glucagonomas, insulinomas.</li> <li>- EMA: Advanced neuroendocrine tumours of the midgut or of unknown primary origin where non-midgut sites of origin have been excluded</li> </ul> | I.M. Liberación prolongada | Microesferas para suspensión inyectable con solvente:<br>- ISP: 20mg y 30mg<br>- EMA: 10mg, 20mg y 30mg                       |
| Octrin® LAR             | Libra Chile S.A.<br>B-2212/16                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- ISP: Tumores carcinoides con características del síndrome carcinoide; vipomas, glucagonomas, insulinomas.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                       | I.M. Liberación prolongada | Microesferas para suspensión inyectable con solvente:<br>- ISP: 20mg                                                          |

|            |                                                                      |                                                                                                                              |              |                                                              |
|------------|----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|--------------------------------------------------------------|
| Octreotida | Fresenius Kabi Chile Ltda.<br>F-21608/14<br>F-21609/14<br>F-23245/16 | - ISP: Tumores carcinoides con características del síndrome carcinoide; vipomas, glucagonomas, insulinomas.                  | E.V.<br>S.C. | Solución Inyectable:<br>0,05mg/1ml<br>0,1mg/1ml<br>0,5mg/1ml |
| Gasterina® | Gador Ltda.<br>F-23245/16                                            | - ISP: Tumores carcinoides con características del síndrome carcinoide; vipomas, glucagonomas, insulinomas.                  | E.V.<br>S.C. | Solución inyectable:<br>0,1mg/1ml                            |
| Minoctre®  | Laboratorio Raffo<br>B-1974/12                                       | - ISP: No específico para tumores neuroendocrinos o carcinoides. (sólo para acromegalia y tumores gastrohepáticos asociados) | E.V.<br>S.C. | Solución inyectable:<br>0,1mg/1ml                            |
| Octreotida | Closter Pharma Chile Ltda.<br>B-2254/12<br>B-2255/12                 | - ISP: Tumores carcinoides con características del síndrome carcinoide; vipomas, glucagonomas, insulinomas.                  | E.V.         | Solución Inyectable:<br>1,0mg/5ml<br>0,1mg/1ml               |

## Lanreotide

### Registro e Indicación

Cuenta con registro en el ISP, con indicación para el tratamiento de los síntomas asociados a tumores neuroendocrinos (tumores carcinoides, vipomas, gastrinomas, glucagonomas e insulinomas).

### Presentaciones

Jeringa prellenada de:

30mg/0.3ml

90mg/0.3ml

120mg/0.5ml

### Laboratorio

Sanofi-Aventis

### Posología

La dosis recomendada inicial es de 60mg, administrados cada 28 días. Luego la dosis de mantención debe ser adaptada según la respuesta del paciente con un máximo de 120mg cada 28 días (9)(10).

## **Sunitinib**

### Registro e Indicación

En el ISP cuenta registro e indicación para el tratamiento de tumores pancreáticos neuroendocrinos (pNET) bien diferenciados, no extraíbles por cirugía o metastáticos, con progresión de la enfermedad en adultos.

### Presentaciones

Cápsulas:

12.5mg

25mg

50mg

### Laboratorio

Pfizer Chile

### Posología

En el caso de los tumores neuroendocrinos pancreáticos, la dosis de Sunitinib es de 37,5 mg una vez al día, sin periodo de descanso. Esta dosis también puede ajustarse de acuerdo a la evolución de cada paciente (11).

## **Everolimus**

### Registro e Indicación

Ver tabla 2.

### Presentaciones

Ver tabla 2.

### Laboratorio

Ver tabla 2.

### Posología

10mg una vez al día (12,13).

**Tabla 2. Características de Everolimus**

| NOMBRE COMERCIAL     | LABORATORIO Y REGISTRO ISP                                                  | INDICACIÓN PARA LA PATOLOGÍA EVALUADA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | VIA ADMINISTRACION | PRESENTACIÓN                                     |
|----------------------|-----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|--------------------------------------------------|
| Afinitor®<br>(12-14) | Novartis Chile S.A.<br>F-17670/14<br>F-18826/16<br>F-17669/14               | <ul style="list-style-type: none"> <li>- ISP: Tumores neuroendocrinos avanzados de origen gastrointestinal o pancreático.</li> <li>- EMA: Tumores neuroendocrinos de páncreas, cuando las células cancerosas están bien o moderadamente bien diferenciadas. Se utiliza cuando el cáncer es metastásico o cuando no puede extirparse quirúrgicamente. Tumores neuroendocrinos de origen pulmonar o estomacal, cuando las células cancerosas están bien diferenciadas y el cáncer es metastásico o no puede ser extirpado con cirugía.</li> </ul> | V.O.               | Comprimidos:<br>10mg<br>2.5mg<br>5mg             |
| Certican®            | Novartis Chile S.A.<br>F-13699-14<br>F-13700-14<br>F-13701-14<br>F-13702-14 | <ul style="list-style-type: none"> <li>- ISP: No tiene indicación para tumores neuroendocrinos ni tumores carcinoides.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | V.O.               | Comprimidos:<br>0.25mg<br>0.5mg<br>0.75mg<br>1mg |
| Certican®            | Novartis Chile S.A.<br>F-13698-14<br>F-13697-14                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>- ISP: No tiene indicación para tumores neuroendocrinos ni tumores carcinoides.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | V.O.               | Comprimidos dispersables:<br>0.1mg<br>0.25mg     |
| Everolimus           | Synthon Chile<br>FX-123/15<br>FX-124/15<br>FX-118/15                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>- ISP: No se señala indicación.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | V.O.               | Comprimidos:<br>10mg<br>2.5mg<br>5mg             |

## 8. ANÁLISIS CRITERIOS DE INGRESO

### Pertinencia de la indicación

**Octreotide** se encuentra registrado (ver número de registro en tabla 1) e indicado, acorde a ISP, para los siguientes subgrupos de pacientes:

- Tratamiento de pacientes con síntomas asociados con tumores gastroenteropancreáticos funcionales.
- Tratamiento de pacientes con tumores neuroendocrinos avanzados del intestino o tumor primario de origen desconocido donde se han excluido los lugares de origen no intestinal.

**Lanreotide** se encuentra registrado e indicado, acorde a ISP, para los siguientes subgrupos de pacientes:

- Tratamiento de los síntomas asociados a tumores neuroendocrinos (tumores carcinoides, vipomas, gastrinomas, glucagonomas e insulinomas).

**Sunitinib** se encuentra registrado e indicado, acorde a ISP, para los siguientes subgrupos de pacientes:

- Tratamiento de tumores pancreáticos neuroendocrinos (pNET) bien diferenciados, no extraíbles por cirugía o metastásicos, con progresión de la enfermedad en adultos.

**Everolimus** se encuentra registrado (ver número de registro en tabla 2) e indicado, acorde a ISP, para los siguientes subgrupos de pacientes:

- Tumores neuroendocrinos avanzados de origen gastrointestinal o pancreático.

Por lo tanto, **todos los medicamentos cumplen el criterio**, dado que todos están registrados e indicados para tumores neuroendocrinos.

### Seguridad

De acuerdo a esto **todos los medicamentos cumplen el criterio**, ya que ninguno presenta alguna alerta sanitaria registrada. Sin embargo, en el caso de Sunitinib, la FDA reporta alerta de advertencia de hepatotoxicidad observada en los ensayos clínicos y en la experiencia post-comercialización. Esta hepatotoxicidad puede ser severa y se han reportado muertes. No señala retiro del fármaco, por lo que cumple con este criterio.

El perfil de seguridad para cada tratamiento evaluado se adjunta en el “Anexo Seguridad”. La información contenida en este anexo corresponde a la reportada en la ficha técnica de la Agencia Europea del Medicamento, que se actualiza a con los reportes de reacciones adversas observadas luego de la comercialización del medicamento.

### **Umbral**

El umbral de alto costo se calcula desde la perspectiva del paciente, por lo tanto, los precios aquí considerados, son precios de venta al público general, los cuales son obtenidos de la Base de datos de IMS. La posología es la indicada para cada medicamento.

De acuerdo a lo anterior, para Lanreotide el costo anual por paciente es de aprox. \$16 millones, para Octreotide de \$23 millones, Sunitinib (TNE pancreáticos) \$63 millones y Everolimus de \$55 millones.

**Por lo tanto, Octreotide, lanreotide, sunitinib y everolimus cumplen con este criterio.**

### **Disponibilidad del Fondo**

Para efectos del cálculo de este criterio de ingreso, la disponibilidad del fondo se estimó al alza con un fondo disponible calculado de \$13.000 MM de pesos, con el fin de evitar declarar como no evaluables intervenciones que posteriormente pudiera constatarse un impacto presupuestario inferior a lo disponible. Lo anterior, en espera de la holgura presupuestaria informada por la Dirección de Presupuestos del Ministerio de Hacienda.

Los tratamientos evaluados cumplen con este criterio ya que no sobrepasan la disponibilidad del fondo estimado al alza por este Ministerio. El impacto presupuestario de los tratamientos incluidos en esta evaluación es analizado en más detalle en la sección Análisis Económico de este informe.

## 9. EFICACIA DE LOS TRATAMIENTOS

Se realizaron las siguientes evaluaciones de eficacia:

- Octreotide versus placebo como terapia antitumoral en pacientes portadores de TNE avanzados, con síndrome de carcinoide.
- Lanreotide versus placebo, en pacientes con TNE digestivos avanzados, bien o moderadamente diferenciados.
- Sunitinib versus placebo, en pacientes con tumores neuroendocrinos pancreáticos avanzados, bien diferenciados.
- Everolimus con placebo en pacientes con TNE avanzados, bien o moderadamente diferenciados, pancreáticos, con enfermedad en progresión.

### Resultados de la búsqueda de evidencia

Los resultados de la recopilación de la evidencia son presentados para cada una de las tecnologías evaluadas. La información presentada fue extraída de **17 revisiones sistemáticas** publicadas entre los años 2012 y 2017, A continuación, en las Tabla 1 a la Tabla 5, se muestra un resumen con la evidencia encontrada.

**Tabla 1. Características de la evidencia encontrada para Octreotide**

|                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Cuál es la evidencia.<br>(Véase matriz de evidencia en Epistemonikos en Figura 1) | Encontramos cuatro revisiones sistemáticas (15),(16),(17),(18) que incluyen un estudio primario, el ensayo aleatorizado PROMID (19). Se incluyó también un reporte posterior al identificado por las revisiones sistemáticas (20).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Qué tipos de pacientes incluyeron los estudios                                    | Incluyeron pacientes con TNE avanzados (inoperables o metastásicos), originados en intestino medio (excluyeron páncreas, tórax y otros orígenes), bien diferenciados, con enfermedad medible, Karnofsky 60% o más sin opción de tratamiento curativo. Consideraron como portadores de tumores “funcionantes” a pacientes con síntomas de síndrome carcinoide y excreción urinaria aumentada de ácido 5 hidroxí-indolacético (5-HHIA); Excluyeron pacientes tratados previamente con análogos de somatostatina o interferón, quimioterapia o quimioembolización. |
| Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios                                | Intervención: Octreotide LAR (De liberación prolongada) 30 mg intramuscular cada 28 días.<br>Comparación: Placebo intramuscular cada 28 días.<br>Ambos tratamientos se mantuvieron hasta la progresión radiológica. No se permitían terapias antineoplásicas adicionales concomitantes.                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Qué tipo de desenlaces se midieron                                                | Desenlace primario: Tiempo a la progresión tumoral.<br>Desenlace secundario: Sobrevida, calidad de vida, respuesta clínica (de síntomas producto del síndrome carcinoide) y respuesta bioquímica (normalización de marcadores tumorales, incluyendo cromogranina A además del ácido 5-HHIA).                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Financiamiento de los estudios                                                    | Novartis                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

**Tabla 2. Características de la evidencia encontrada para Lanreotide**

|                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Cuál es la evidencia.<br>(Véase matriz de evidencia en Epistemonikos en Figura 2) | Encontramos 3 revisiones sistemáticas (21),(16),(18), las cuales incluyen 1 estudio primario, el ensayo aleatorizado CLARINET (22)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Qué tipos de pacientes incluyeron los estudios                                    | Adultos con tumores neuroendocrinos irresecables o metastásicos esporádicos, bien o moderadamente diferenciados (con Ki 67 de <10%, o $\leq 2$ mitosis por 10 campos de aumento mayor), no funcionantes (se permitían gastrinomas con síntomas controlados usando inhibidores de bomba de protones), con lesiones medibles por RECIST. Los tumores debían estar originados en páncreas, intestino medio o posterior, o bien ser de origen desconocido. También se exigía captación grado 2 o más de las lesiones en una cintigrafía para receptores de somatostatina tomada en los últimos 6 meses antes del estudio, y un estado funcional de la ECOG de 0-2. Para la inclusión en el estudio no se requería enfermedad en progresión. Excluyeron pacientes tratados con interferón, quimioembolización o quimioterapia los 6 meses antes de la entrada al estudio; asimismo los tratados con radiofármacos o con análogos de somatostatina en cualquier momento, y los con cirugía mayor en relación al TNE en los tres meses antes de entrar al estudio. |
| Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios                                | Intervención: Lanreotide autogel (una formulación de liberación prolongada), 120 mg subcutáneo cada 28 días hasta un máximo de 24 inyecciones. Comparación: Placebo, subcutáneo, mismo esquema.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Qué tipo de desenlaces se midieron                                                | Desenlace primario: Sobrevida libre de progresión (radiológica). Desenlaces secundarios: Proporción de pacientes vivos y libres de progresión a 48 y 96 semanas, tiempo a la progresión tumoral, sobrevida global, calidad de vida, nivel de cromogranina A, datos farmacocinéticos, y seguridad.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Financiamiento de los estudios                                                    | Ipsen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

**Tabla 3. Características de la evidencia encontrada para Sunitinib**

|                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Cuál es la evidencia.<br>(Véase matriz de evidencia en Epistemonikos en Figura 3) | Encontramos tres revisiones sistemáticas (23),(24),(16) que incluyen un estudio primario, que corresponde a un ensayo aleatorizado (25).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Qué tipos de pacientes incluyeron los estudios                                    | Portadores de tumor neuroendocrino pancreático, bien diferenciado, avanzados, metastásicos o ambos, no candidatos a cirugía. Debían tener progresión radiológica documentada durante los 12 meses antes del estudio, una o más lesiones medibles, ECOG 0-1, y función adecuada de órganos. Excluyeron pacientes con tumores pobremente diferenciados, uso previo de inhibidores de tirosina kinasa o de inhibidores de VEGF, eventos cardiacos o tromboembolismo pulmonar en los últimos 12 meses, arritmias cardiacas, QT largo, metástasis cerebrales sintomáticas, o fracción de eyección del ventrículo izquierdo menor a 50%. |

|                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios | Intervención: Sunitinib 37,5 mg al día vía oral.<br>Comparación: Placebo vía oral.<br>El tratamiento se mantuvo hasta progresión radiológica, efectos adversos intolerables o muerte del paciente.<br>Se permitía el uso de análogos de somatostatina concomitantes durante todo el estudio, a discreción del tratante. |
| Qué tipo de desenlaces se midieron                 | Desenlace primario: Sobrevida libre de progresión.<br>Desenlaces secundarios: Sobrevida global, respuesta objetiva (RECIST), tiempo a la respuesta tumoral, duración de la respuesta, seguridad, desenlaces reportados por pacientes.                                                                                   |
| Financiamiento de los estudios                     | Pfizer.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

**Tabla 4. Características de la evidencia encontrada para Everolimus TNE pancreáticos**

|                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Cuál es la evidencia.<br>(Véase matriz de evidencia en Epistemonikos en Figura 4) | Encontramos cuatro revisiones sistemáticas (23),(24),(16),(26) que incluyen un estudio primario, el ensayo aleatorizado RADIANT-3 (27).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Qué tipos de pacientes incluyeron los estudios                                    | Adultos con TNE pancreáticos avanzados (irresecables o metastásicos), de grado bajo o intermedio, con progresión radiológica durante los 12 meses previo al estudio.<br>Debían tener enfermedad medible, ECOG 0-2 y adecuada función de órganos. Excluyeron a aquellos tratados con embolización de arteria hepática (6 meses), o con crioablación o radiofrecuencia (2 meses) antes del inicio del tratamiento de estudio. Asimismo a pacientes con enfermedad médica no controlada, tratamiento previo con inhibidores de mTOR (ej. Temsirolimus), y tratamiento inmunosupresor con corticoides u otros. |
| Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios                                | Intervención: Everolimus 10 mg al día vía oral.<br>Comparación: Placebo 1 al día vía oral.<br>Ambas ramas recibieron los mejores cuidados de soporte.<br>El tratamiento continuaba hasta la progresión, desarrollo de efectos adversos inaceptables, o retiro de consentimiento.<br>Tras la progresión se permitía crossover a everolimus.                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Qué tipo de desenlaces se midieron                                                | Desenlace primario: Sobrevida libre de progresión.<br>Desenlaces secundarios: Respuesta objetiva, duración de respuesta, sobrevida global, seguridad.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Financiamiento de los estudios                                                    | Novartis Oncology.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

**Tabla 5. Características de la evidencia encontrada para Everolimus TNE no pancreáticos**

|                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Cuál es la evidencia.<br>(Véase matriz de evidencia en Epistemonikos en Figura 5) | Encontramos tres revisiones sistemáticas (24),(16),(26) que incluyen un estudio primario, el ensayo aleatorizado RADIANT-4 (28).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Qué tipos de pacientes incluyeron los estudios                                    | Adultos con tumores neuroendocrinos avanzados (irresecables o metastásicos), bien diferenciados (grado 1 o 2 de la OMS), no funcionantes, confirmados patológicamente, pulmonares o digestivos, progresando radiológicamente durante los últimos 6 meses. Debían tener lesiones medibles por RECIST, ECOG 0-1, función adecuada de órganos. Podían haber recibido tratamiento previo con análogos de somatostatina, interferón, una línea de quimioterapia, radiofármacos, o una combinación de tratamientos, pero debían haber suspendido dicha terapia por al menos 4 semanas (o 6 meses para pacientes tratados con radiofármacos).<br>Excluyeron aquellos que se presentaron con síndrome carcinoide, tumores mal diferenciados o de origen pancreático, tratamiento con otros inhibidores de mTOR (ej. temsirolimus) o inmunosupresión con corticoides; asimismo excluyeron aquellos tratados con embolización intraarterial hepática en los últimos 6 meses, y crioablación o radiofrecuencia de metástasis hepáticas en los últimos 2 meses. |
| Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios                                | Intervención: Everolimus 10 mg al día vía oral.<br>Comparación: Placebo 1 al día vía oral.<br>Ambas ramas recibieron los mejores cuidados de soporte.<br>El tratamiento continuaba hasta la progresión, desarrollo de efectos adversos inaceptables, o retiro de consentimiento.<br>Tras la progresión se permitía crossover a everolimus.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Qué tipo de desenlaces se midieron                                                | Desenlace primario: Sobrevida libre de progresión radiológica, medida en forma centralizada.<br>Desenlaces secundarios: Sobrevida global, respuesta objetiva, calidad de vida, estado funcional, seguridad, y otros (ej. farmacocinética, niveles de marcadores tumorales).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Financiamiento de los estudios                                                    | Novartis Pharmaceuticals Corporation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

## Resumen de resultados

### Octreotide

La información sobre los efectos de Octreotide está basada en un ensayo aleatorizado que incluye 85 pacientes.

Al comparar Octreotide versus placebo como terapia antitumoral en pacientes portadores de TNE avanzados, con síndrome de carcinoide se concluye que:

- Octreotide no disminuye la mortalidad.
- Octreotide probablemente se asocia a un mínimo o nulo aumento de los efectos adversos.

En la tabla 6 se encuentra el detalle de los resultados.

#### Lanreotide

La información sobre los efectos de lanreotide está basada en 1 ensayo aleatorizado que incluye 204 pacientes. Al comparar Lanreotide con placebo, en pacientes con TNE digestivos avanzados, bien o moderadamente diferenciados se encuentra que:

- Lanreotide probablemente no disminuye la mortalidad
- Lanreotide probablemente no se asocia a efectos adversos severos.

En la tabla 7 se encuentra el detalle de los resultados.

#### Sunitinib

La información sobre los efectos de sunitinib está basada en un ensayo aleatorizado que incluye 171 pacientes. Sunitinib al compararse versus placebo, en pacientes con tumores neuroendocrinos pancreáticos avanzados, bien diferenciados la evidencia señala que:

- Sunitinib disminuye la mortalidad
- Los efectos adversos severos fueron menores en los pacientes que recibieron sunitinib

En la tabla 8 se encuentra el detalle de los resultados.

#### Everolimus- TNE pancreáticos

La información sobre los efectos de everolimus está basada en un ensayo aleatorizado que incluye 410 pacientes. Al comparar Everolimus con placebo en pacientes con TNE avanzados, bien o moderadamente diferenciados, pancreáticos, con enfermedad en progresión se concluye que:

- Everolimus disminuye la mortalidad.
- Everolimus causa aumenta los efectos adversos severos.

En la tabla 9 se encuentra el detalle de los resultados.

#### Everolimus- TNE no pancreáticos

La información sobre los efectos de everolimus está basada en un ensayo aleatorizado que incluye 302 pacientes. Al comparar everolimus con placebo en pacientes con TNE avanzados, bien o moderadamente diferenciados, digestivos (no pancreáticos) o pulmonares, con enfermedad en progresión se puede afirmar que:

- Everolimus no disminuye la mortalidad.
- Everolimus aumenta los efectos adversos severos

En la tabla 10 se encuentra el detalle de los resultados.

**Figura 1. Matriz de Evidencia de Epistemonikos de Octreotide**

## Octreotide versus placebo para tumores neuroendocrinos bien diferenciados no pancreaticos



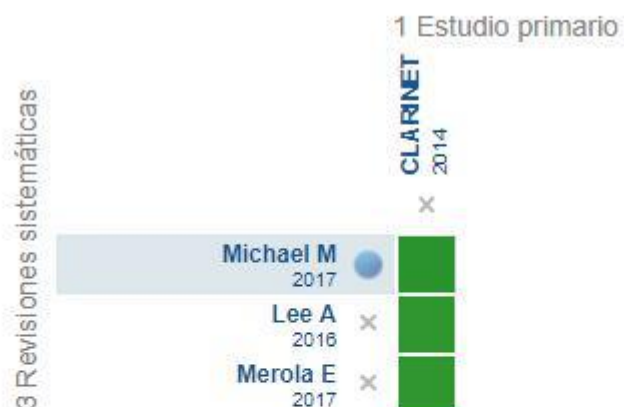
Una matriz de evidencia es una tabla que compara revisiones sistemáticas que responden una misma pregunta.

Las filas representan las revisiones sistemáticas, y las columnas muestran los estudios primarios.

Los recuadros en verde corresponden a estudios incluidos en las respectivas revisiones.

El sistema detecta automáticamente nuevas revisiones sistemáticas incluyendo cualquiera de los estudios primarios en la matriz, las cuales serán agregadas si efectivamente responden la misma pregunta.

**Figura 2. Matriz de Evidencia de Epistemonikos de Lanreotide**  
**Lanreotide versus placebo para tumores neuroendocrinos enteropancreáticos avanzados, bien o moderadamente diferenciados**



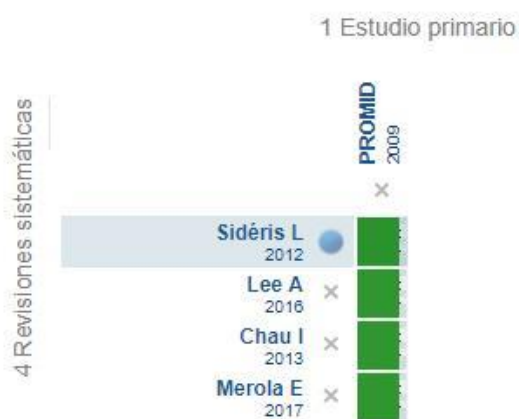
Una matriz de evidencia es una tabla que compara revisiones sistemáticas que responden una misma pregunta.

Las filas representan las revisiones sistemáticas, y las columnas muestran los estudios primarios.

Los recuadros en verde corresponden a estudios incluidos en las respectivas revisiones.

El sistema detecta automáticamente nuevas revisiones sistemáticas incluyendo cualquiera de los estudios primarios en la matriz, las cuales serán agregadas si efectivamente responden la misma pregunta.

**Figura 3. Matriz de Evidencia de Epistemonikos de Sunitinib**  
**Sunitinib versus placebo para tumores neuroendocrinos pancreáticos bien diferenciados, avanzados**



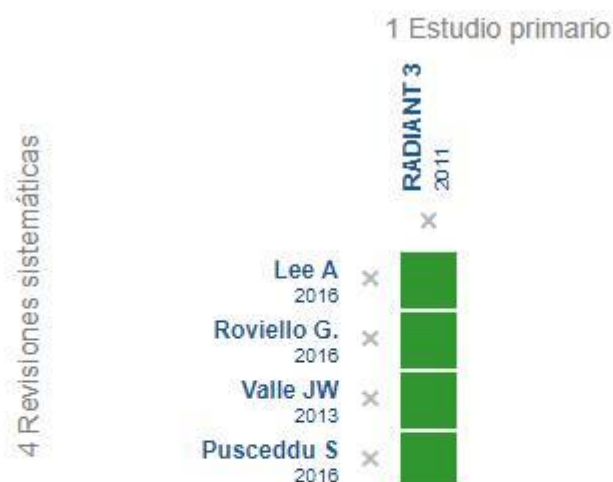
Una matriz de evidencia es una tabla que compara revisiones sistemáticas que responden una misma pregunta.

Las filas representan las revisiones sistemáticas, y las columnas muestran los estudios primarios.

Los recuadros en verde corresponden a estudios incluidos en las respectivas revisiones.

El sistema detecta automáticamente nuevas revisiones sistemáticas incluyendo cualquiera de los estudios primarios en la matriz, las cuales serán agregadas si efectivamente responden la misma pregunta.

**Figura 4. Matriz de Evidencia de Epistemonikos de Everolimus – TNE pancreáticos**  
**Everolimus versus placebo para tumores neuroendocrinos pancreáticos bien o moderadamente**  
**diferenciados avanzados con enfermedad en progresión**



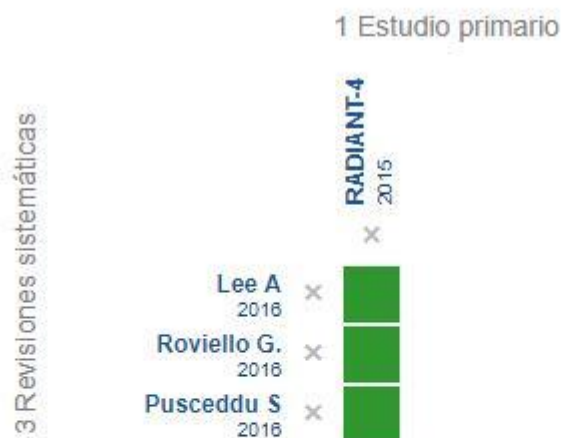
Una matriz de evidencia es una tabla que compara revisiones sistemáticas que responden una misma pregunta.

Las filas representan las revisiones sistemáticas, y las columnas muestran los estudios primarios.

Los recuadros en verde corresponden a estudios incluidos en las respectivas revisiones.

El sistema detecta automáticamente nuevas revisiones sistemáticas incluyendo cualquiera de los estudios primarios en la matriz, las cuales serán agregadas si efectivamente responden la misma pregunta.

**Figura 5. Matriz de Evidencia de Epistemonikos de Everolimus – TNE no pancreáticos**  
**Everolimus versus placebo para tumores neuroendocrinos bien diferenciados no funcionantes, avanzados, de origen digestivo (no pancreático) o pulmonar**



Una matriz de evidencia es una tabla que compara revisiones sistemáticas que responden una misma pregunta.

Las filas representan las revisiones sistemáticas, y las columnas muestran los estudios primarios.

Los recuadros en verde corresponden a estudios incluidos en las respectivas revisiones.

El sistema detecta automáticamente nuevas revisiones sistemáticas incluyendo cualquiera de los estudios primarios en la matriz, las cuales serán agregadas si efectivamente responden la misma pregunta.

## Octreotide

**Tabla 6. Resumen de evidencia para Octreotide en pacientes con tumores neuroendocrinos avanzados**

| Octreotide para tumores neuroendocrinos avanzados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                   |                           |                 |                                 |                                    |                                                                                        |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|-----------------|---------------------------------|------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Pacientes</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Tumores neuroendocrinos avanzados, bien diferenciados, de intestino medio, sin tratamiento previo |                           |                 |                                 |                                    |                                                                                        |
| <b>Intervención</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Octreotide                                                                                        |                           |                 |                                 |                                    |                                                                                        |
| <b>Comparación</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Placebo                                                                                           |                           |                 |                                 |                                    |                                                                                        |
| Desenlaces                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Efecto relativo<br>(IC 95%)                                                                       | Efecto absoluto estimado* |                 |                                 | Certeza de la evidencia<br>(GRADE) | Mensajes clave en términos sencillos                                                   |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                   | SIN Octreotide            | CON Octreotide  | Diferencia (IC 95%)             |                                    |                                                                                        |
| <b>Mortalidad</b><br>Mediana seguimiento 96 meses                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | RR 1,07<br>(0,7 a 1,63)<br>(1 ensayo / 85 pacientes)<br>[5],[6]                                   | 488<br>por 1000           | 523<br>por 1000 | 35 más<br>(147 menos a 308 más) | ⊕⊕⊕⊕<br>Alta                       | Octreotide no disminuye la mortalidad.                                                 |
| <b>Eventos adversos</b><br>(Grado 3 y 4)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | RR 1,13<br>(0,54 a 2,37)<br>(1 ensayo / 85 pacientes)<br>[5]                                      | 233<br>por 1000           | 263<br>por 1000 | 30 más<br>(114 menos a 256 más) | ⊕⊕⊕○ <sup>1</sup><br>Moderada      | Octreotide probablemente se asocia a un mínimo o nulo aumento de los efectos adversos. |
| <p>IC = Intervalo de confianza del 95%.</p> <p>RR = Riesgo relativo.</p> <p>GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group.</p> <p>*Los riesgos <b>SIN octreotide</b> están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo <b>CON octreotide</b> (y su margen de error) está calculado a partir del efecto relativo (y su margen de error).</p> <p><sup>1</sup> Se disminuyó la certeza de la evidencia en dos niveles por imprecisión, ya que el intervalo de confianza es muy amplio, y sobrepasa la línea de no efecto.</p> |                                                                                                   |                           |                 |                                 |                                    |                                                                                        |

## Lanreotide

**Tabla 7. Resumen de evidencia para Lanreotide para tumores neuroendocrinos enteropancreáticos avanzados, bien o moderadamente diferenciados**

| Lanreotide para tumores neuroendocrinos enteropancreáticos avanzados, bien o moderadamente diferenciados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                            |                           |                |                               |                                 |                                                                   |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|----------------|-------------------------------|---------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| <b>Pacientes</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Tumores neuroendocrinos avanzados, enteropancreáticos, bien o moderadamente diferenciados, no funcionantes |                           |                |                               |                                 |                                                                   |
| <b>Intervención</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Lanreotide                                                                                                 |                           |                |                               |                                 |                                                                   |
| <b>Comparación</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Placebo                                                                                                    |                           |                |                               |                                 |                                                                   |
| Desenlaces                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Efecto relativo (IC 95%)                                                                                   | Efecto absoluto estimado* |                |                               | Certeza de la evidencia (GRADE) | Mensajes clave en términos sencillos                              |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                            | SIN Lanreotide            | CON Lanreotide | Diferencia (IC 95%)           |                                 |                                                                   |
| <b>Mortalidad</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | RR 1,14 (0,63 a 2,06) (1 ensayo/ 204 pacientes) [4]                                                        | 165 por 1000              | 188 por 1000   | 23 más (61 menos a 175 más)   | ⊕⊕⊕○ <sup>1</sup><br>Moderada   | Lanreotide probablemente no disminuye la mortalidad               |
| <b>Eventos adversos serios</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | RR 0,80 (0,51 a 1,24) (1 ensayo/ 204 pacientes) [4]                                                        | 311 por 1000              | 249 por 1000   | 62 menos (152 menos a 75 más) | ⊕⊕⊕○ <sup>1</sup><br>Moderada   | Lanreotide probablemente no se asocia a efectos adversos severos. |
| <p>IC = Intervalo de confianza del 95%.</p> <p>RR = Riesgo relativo.</p> <p>GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group.</p> <p>*Los riesgos <b>SIN lanreotide</b> están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo <b>CON lanreotide</b> (y su margen de error) está calculado a partir del efecto relativo (y su margen de error).</p> <p><sup>1</sup> Se disminuyó la certeza de la evidencia en dos niveles por imprecisión, ya que el intervalo de confianza es muy amplio, y sobrepasa la línea de no efecto.</p> |                                                                                                            |                           |                |                               |                                 |                                                                   |

Sunitinib**Tabla 8. Resumen de evidencia para Sunitinib para tumores neuroendocrinos pancreáticos avanzados, bien o moderadamente diferenciados**

| Sunitinib para TNE pancreáticos bien diferenciados, avanzados                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                   |                           |               |                            |                                 |                                                                                       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|---------------|----------------------------|---------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Pacientes</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Tumores neuroendocrinos pancreáticos bien diferenciados, avanzados, en progresión |                           |               |                            |                                 |                                                                                       |
| <b>Intervención</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Sunitinib                                                                         |                           |               |                            |                                 |                                                                                       |
| <b>Comparación</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Placebo                                                                           |                           |               |                            |                                 |                                                                                       |
| Desenlaces                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Efecto relativo (IC 95%)                                                          | Efecto absoluto estimado* |               |                            | Certeza de la evidencia (GRADE) | Mensajes clave en términos sencillos                                                  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                   | SIN Sunitinib             | CON Sunitinib | Diferencia (IC 95%)        |                                 |                                                                                       |
| <b>Mortalidad</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | RR 0,42 (0,21 a 0,87) (1 ensayo/ 171 pacientes) [4]                               | 247 por 1000              | 104 por 1000  | 143 menos (32 a 195 menos) | ⊕⊕⊕⊕ Alta                       | Sunitinib disminuye la mortalidad                                                     |
| <b>Eventos adversos (Grado 3 y 4)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | RR 0,64 (0,41 a 0,99) (1 ensayo/ 165 pacientes) [4]                               | 415 por 1000              | 265 por 1000  | 149 menos (4 a 245 menos)  | ⊕⊕⊕⊕ Alta                       | Los efectos adversos severos fueron menores en los pacientes que recibieron sunitinib |
| <p>IC = Intervalo de confianza del 95%.</p> <p>RR = Riesgo relativo.</p> <p>GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group.</p> <p>*Los riesgos <b>SIN sunitinib</b> están basados en los riesgos del grupo control en el ensayo. El riesgo <b>CON sunitinib</b> (y su margen de error) está calculado a partir del efecto relativo (y su margen de error).</p> |                                                                                   |                           |               |                            |                                 |                                                                                       |

Everolimus – TNE pancreáticos**Tabla 9. Resumen de evidencia para Everolimus para tumores neuroendocrinos pancreáticos avanzados**

| Everolimus para tumores neuroendocrinos pancreáticos avanzados                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                         |                           |                |                            |                                 |                                                 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|----------------|----------------------------|---------------------------------|-------------------------------------------------|
| <b>Pacientes</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Tumor neuroendocrino avanzado, bien o moderadamente diferenciado, de origen pancreático |                           |                |                            |                                 |                                                 |
| <b>Intervención</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Everolimus                                                                              |                           |                |                            |                                 |                                                 |
| <b>Comparación</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Placebo                                                                                 |                           |                |                            |                                 |                                                 |
| Desenlaces                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Efecto relativo (IC 95%)                                                                | Efecto absoluto estimado* |                |                            | Certeza de la evidencia (GRADE) | Mensajes clave en términos sencillos            |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                         | SIN Everolimus            | CON Everolimus | Diferencia (IC 95%)        |                                 |                                                 |
| <b>Mortalidad a 2 años</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | RR 0,67 (0,53 a 0,85) (1 ensayo/ 410 pacientes) [5]                                     | 483 por 1000              | 323 por 1000   | 160 menos (72 a 227 menos) | ⊕⊕⊕⊕ Alta                       | Everolimus disminuye la mortalidad.             |
| <b>Eventos adversos serios</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | RR 1,58 (1,19 a 2,11) (1 ensayo/ 410 pacientes) [5]                                     | 256 por 1000              | 405 por 1000   | 149 más (49 a 284 más)     | ⊕⊕⊕⊕ Alta                       | Everolimus aumenta los efectos adversos serios. |
| <p>IC = Intervalo de confianza del 95%.</p> <p>RR = Riesgo relativo.</p> <p>GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group</p> <p>*Los riesgos <b>SIN everolimus</b> están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo <b>CON everolimus</b> (y su margen de error) está calculado a partir del efecto relativo (y su margen de error).</p> |                                                                                         |                           |                |                            |                                 |                                                 |

Everolimus – TNE no pancreáticos**Tabla 10. Resumen de evidencia para tumores neuroendocrinos avanzados, de origen digestivo (no pancreático) o pulmonar**

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

IC = Intervalo de confianza del 95%.

RR = Riesgo relativo.

GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group.

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

<sup>1</sup> Se disminuyó la certeza de la evidencia en un nivel por imprecisión, ya que el intervalo de confianza es amplio, y sobrepasa la línea de no efecto.

## Consideraciones adicionales

### Octreotide

Estos resultados se aplican a pacientes con tumores neuroendocrinos avanzados, de origen no pancreático, bien diferenciados, con y sin síndrome carcinoide, sin tratamiento antineoplásico previo. Dentro de la población que incluyeron alrededor de 40% tenía síndrome carcinoide. No se aplica a pacientes con tumores neuroendocrinos mal diferenciados, ni de otros orígenes. Tampoco a pacientes con tumores tratables con intención curativa (ej. como tratamiento adyuvante después de resección oncológica). Es destacable que el estar progresando al momento de iniciar el tratamiento no fue un criterio de inclusión, y que la mayor parte de los pacientes tenía una baja carga de metástasis hepáticas (<10% del volumen total según la definición de los autores).

Los desenlaces incluidos fueron los considerados como críticos para la toma de decisiones por parte de los autores de este resumen. Octreotide no tuvo efecto en mortalidad, en este grupo de pacientes de pronóstico particularmente bueno (portadores de una enfermedad avanzada pero con bajo riesgo de mortalidad a corto plazo); esto podría explicarse en parte por las numerosas terapias disponibles post progresión, o por el crossover tras el estudio, pero de cualquier forma el estudio no demostró efecto en mortalidad. Por otro lado, la intervención probablemente no se asocia a un aumento de los efectos adversos, lo cual es esperable ya que octreotide es útil y tradicionalmente utilizado para el control de síntomas de carcinoide, siendo una droga bien tolerada. Por otro lado, no hubo diferencia en calidad de vida, según reportaron los mismos autores del estudio PROMID en su publicación (5).

### Lanreotide

Estos resultados se aplican a pacientes con tumores neuroendocrinos bien o moderadamente diferenciados, no funcionantes, de origen digestivo (pancreáticos o intestinales), no necesariamente en progresión de enfermedad (de hecho sólo 5% de los pacientes estaba progresando al entrar en este estudio), en buen estado funcional, y con lesiones captantes en cintigrafía para receptores de somatostatina. No se aplican a pacientes con TNE dentro de síndromes genéticos de predisposición a tumores, ni a pacientes ya tratados con análogos de somatostatina o radiofármacos. Tampoco a tumores neuroendocrinos mal diferenciados (ej. carcinoma neuroendocrino), ni a otros escenarios de tratamiento de estos tumores (ej. adyuvancia después de TNE resecado).

Los desenlaces incluidos fueron los considerados como críticos para la toma de decisiones por parte de los autores de este resumen. Lanreotide no tuvo efecto en mortalidad, lo cual podría entre otras razones explicarse por la larga historia natural de estos tumores, sobretudo en la

población reclutada en el estudio CLARINET, que en su mayoría no estaba progresando al comenzar el tratamiento. Por otro lado, probablemente no aumenta los efectos adversos, siendo un tratamiento en general bien tolerado, en comparación con otros tratamientos disponibles para tumores neuroendocrinos bien diferenciados (Ej. everolimus, radiofármacos, etc).

### Sunitinib

Estos resultados se aplican a pacientes portadores de tumores neuroendocrinos bien diferenciados de origen pancreático, avanzados, con o sin tratamiento sistémico previo (la mayoría había sido tratado previamente con quimioterapia, pero también incluyeron tratamiento como primera línea), con progresión documentada de enfermedad. No se aplica a pacientes con tumores neuroendocrinos mal diferenciados (ej. carcinoma neuroendocrino), a pacientes con tumores de origen no pancreático, ni a pacientes con tumores neuroendocrinos tratables quirúrgicamente (ej. como tratamiento adyuvante posterior a cirugía).

Los desenlaces incluidos fueron los considerados como críticos para la toma de decisiones por los autores de este resumen. Sunitinib disminuyó la mortalidad y asimismo el desenlace primario elegido por los autores (sobrevida libre de progresión), en este grupo de pacientes de relativo mal pronóstico en comparación con otras poblaciones de pacientes con TNE. Si bien sunitinib se asocia a un aumento de la diarrea, náuseas, vómitos, astenia y fatiga, en este ensayo tuvo menos eventos adversos serios lo cual puede explicarse por la mejoría en el control de la enfermedad tumoral. Finalmente, no deterioró la calidad de vida, como también reportaron los autores de este ensayo (4).

### Everolimus- TNE pancreáticos

Estos resultados se aplican a pacientes con tumores neuroendocrinos de origen pancreático, bien o moderadamente diferenciados, avanzados, en progresión, con o sin tratamiento previo para su enfermedad neoplásica. Dentro de este estudio la mayoría de los pacientes tenía tumores grado 1 (bien diferenciados, cerca de 80%) pero es razonable asumir el mismo efecto para tumores grado 2. Si bien no está explícito en los criterios de inclusión, se permitía el uso de análogos de somatostatina, que también tienen actividad antitumoral en este grupo de pacientes (40% los usó dentro del RADIANT 3).

Estos resultados no se aplican a pacientes con TNE de otros orígenes, ni tampoco a pacientes con tumores mal diferenciados (ej. carcinoma neuroendocrino). Tampoco a pacientes con TNE localizados ni operados con resección completa (everolimus como tratamiento adyuvante).

Los desenlaces incluidos fueron aquellos considerados como críticos para la toma de decisiones por los autores de este resumen. Everolimus disminuyó la mortalidad a 2 años; asimismo tuvo efecto en la supervivencia libre de progresión (mediana de 11 meses vs 4,6 meses), desenlace

primario elegido por los autores, y se permitió el crossover, lo cual podría atenuar el efecto sobre la mortalidad de esta intervención. Otros factores que podrían dificultar una demostración de beneficio en sobrevida en esta patología son una sobrevida larga post progresión y la posibilidad de otros tratamientos de rescate (disponibles para TNE bien y moderadamente diferenciados).

Por otro lado, Everolimus se asoció a un aumento de los efectos adversos serios, siendo los más frecuentes fiebre, neumonitis, anemia, dolor abdominal, disnea, tromboembolismo pulmonar, astenia y deshidratación.

#### Everolimus- TNE no pancreáticos

Estos resultados se aplican a pacientes con tumores neuroendocrinos bien y moderadamente diferenciados, avanzados (irresecables o metastásicos) en buen estado funcional, de origen no pancreático, progresando radiológicamente durante los últimos 6 meses. No se aplican a pacientes metastásicos operados sin lesiones residuales (como tratamiento adyuvante) ni para pacientes considerados como inicialmente irresecables buscando conversión (neoadyuvancia). Tampoco se aplican a pacientes con TNE mal diferenciados, ni a otros tumores digestivos no neuroendocrinos.

## 10. ANÁLISIS ECONÓMICO

En esta etapa se evaluaron económicamente los tratamientos octerotide, lanreotide, sunitinib y everolimus. El tratamiento basal consideraa lanreotide o octreotide y ante progresión podrían ser combinados con everolimus o sunitinib.

### Resultados y descripción de la evidencia encontrada

Se seleccionaron los artículos de costo efectividad de everolimus vs sunitinib de Casciano et al. (29) y la diferencia de costos entre uso y no uso de octreotide LAR de Huynh et al. (30) Ambos financiados por Novartis. Los resultados de estas evaluaciones se encuentran resumidos en la Tabla 11.

Solo se encontró recomendaciones en las agencias de Reino Unido (31), Canadá (32–34) y Australia (35,36) para las tecnologías y condición evaluada. La evaluación económica realizada por Reino Unido y Canadá se encuentra resumida en la tabla 1. En el caso australiano, es un reporte breve de la decisión de reembolso y las condiciones de estas sobre everolimus y sunitinib para el tratamiento de tumores neuroendocrinos, el reporte no incluyó el análisis de económico completo.

El artículo de Huynh et al. fue solo un cálculo de costo minimización basado en los costos de un año de octreotide LAR. No se encontró evaluación económica específica de lanreotide. El reporte del resumen de la evidencia de octreotide realizado por CADTH, encontró solo un análisis de costo efectividad realizado en EEUU, publicado en el año 1998(37). Dada sus limitaciones ellos no pudieron concluir respecto de la costo efectividad del octreotide para el tratamiento de tumores neuroendocrinos.

Todos los datos de efectividad de las tecnologías evaluadas por las agencias internacionales fueron obtenidos de 2 ensayos clínicos, RADIANT-3 (Everolimus vs Placebo) y A6181111 (Sunitinib vs placebo).

### Modelos económicos utilizados en los artículos

Casciano et al. (29) utilizó un modelo semi Markov con cuatro estados de salud: enfermedad estable sin efectos adversos, enfermedad estable con efectos adversos, progresión de la enfermedad y muerte. Fue modelado a 20 años de horizonte temporal. Los datos de efectividad fueron obtenidos de los ensayos clínicos RADIANT-3 (38) para everolimus y de un análisis indirecto para sunitinib.

El modelo utilizado por NICE, para informar su decisión, fue un modelo de Markov de tres estados de salud: Pre-progresión, post progresión y muerte, con un horizonte temporal de 40 años. Los datos de efectividad para everolimus y sunitinib fueron obtenidos de los ensayos clínicos RADIANT-3 (38) y A6181111 (39), respectivamente. Las comparaciones evaluadas fueron everolimus vs mejores cuidados paliativos, sunitinib vs mejores cuidados paliativos y sunitinib vs everolimus. De forma similar, Canadá evaluó sunitinib mas el mejor cuidado paliativo vs placebo

más el mejor cuidado paliativo, a través, de un modelo con los mismos tres estados de salud, con horizonte temporal de 10 años. El modelo para evaluar la intervención everolimus mas el mejor cuidado paliativo vs el mejor cuidado paliativo, está formado también por los tres estados de salud mencionados anteriormente, con un horizonte de tiempo de 10 años. Los datos de efectividad, para ambos modelos, fueron tomados de los ensayos clínicos ya mencionados.

En el caso de la recomendación de Australia, no se indica el modelo utilizado para la evaluación económica, pero si indican que los datos de efectividad fueron obtenidos de los ensayos clínicos ya mencionados.

**Tabla 11. Resumen de las evaluaciones económicas encontradas**

| Autor.<br>(año)                      | País,<br>moneda,<br>año. | Población                                                                                                          | Comparadores                                                                                                                                                                                          | Outcome | Horizonte<br>de tiempo | Perspectiva                   | Financiamiento                  | Costos                                                                                                                                                                                                                                                            | Análisis de sensibilidad                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | ICER                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Umbral de CE<br>del país del<br>estudio |
|--------------------------------------|--------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|------------------------|-------------------------------|---------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| Casciano,<br>Roman<br>et al.<br>2012 | EEUU,<br>USD, 2011.      | Pacientes con<br>tumores<br>neuroendocrinos<br>pancreáticos<br>progresivos y<br>avanzado.                          | Everolimus vs<br>Sunitinib                                                                                                                                                                            | QALY    | 20 años                | Seguro<br>pagador en<br>EEUU. | Novartis<br>Pharmaceuticals     | Medicamentos, uso<br>de recursos<br>(procedimientos<br>imagenología y<br>laboratorio, visitas<br>médicas,<br>hospitalizaciones,<br>eventos adversos,<br>terapia post-<br>progresión y cuidados<br>paliativo).                                                     | De una vía para los<br>siguientes parámetros: tasa<br>de descuento de los costos<br>y la eficacia, horizonte de<br>tiempo, costos de los<br>cuidados de eventos<br>adversos, costos del<br>tratamiento post-<br>progresión, costos de<br>cuidados paliativos,<br>utilidades de los estados de<br>salud y "hazard ratio" de<br>los desenlaces progresión<br>libre de enfermedad y<br>sobrevida global.<br>Probabilístico. | Caso base: USD<br>\$41.702/QALY<br><br>La probabilidad de que<br>el ICER este bajo el<br>umbral es de 53%                                                                                                                                                                                                                                                                             | USD \$50.000                            |
| Huynh,<br>et al.<br>2017             | EEUU,<br>USD, 2014       | Pacientes con<br>síntomas de<br>síndrome carcinoide<br>por tumores<br>neuroendocrinos<br>pancreáticos<br>avanzados | Mayor dosis<br>de octreotide<br>LAR (45,3mg<br>promedio) vs<br>dosis estándar<br>de octrotide<br>LAR (30mg<br>cada 4<br>semanas)                                                                      |         |                        | Seguro<br>pagador en<br>EEUU  | Novartis<br>Pharmaceuticals     | Costos diarios de<br>pacientes:<br>hospitalización, visitas<br>de emergencia y<br>medicamentos.                                                                                                                                                                   | Costos indirectos por<br>pérdida de productividad                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | No calcula ICER                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                         |
| NICE,<br>TA449,<br>2017              | UK, Libra<br>esterlina   | Personas con<br>enfermedad<br>progresiva con<br>tumores<br>neuroendocrinos<br>metastasicos o no<br>resecable.      | Everolimus vs<br>mejor<br>tratamiento<br>sintomático<br><br>Sunitinib vs<br>mejor<br>tratamiento<br>sintomático<br><br>Sunitinib<br>(37,5mg diario<br>oral) vs<br>everolimus<br>(10mg diario<br>oral) | QALY    | 10 años                | Tercer<br>pagador             | Producido por<br>la Institución | Costo del<br>medicamento y su<br>administración,<br>monitoreo de la<br>enfermedad, manejo<br>de efectos adversos y<br>muerte. Visitas<br>médicas,<br>procedimientos y<br>exámenes (TAC,<br>biomarcadores<br>cromogranin A, entre<br>otros) y<br>hospitalizaciones | Análisis probabilístico.<br>Análisis determinístico de<br>costo de medicamento,<br>progresión libre de<br>enfermedad (HR),<br>intensidad del tratamiento,<br>costos de los estados de<br>salud del modelo<br>(enfermedad estable y<br>progresión de enfermedad)<br>y costo de efectos<br>adversos.                                                                                                                       | El ICER para everolimus<br>y sunitinib para tumores<br>neuroendocrinos<br>pancreáticos fue menos<br>de £30.000/QALY<br>ganado.<br><br>El ICER para everolimus<br>para tumores<br>neuroendocrinos<br>gastrointestinales fue<br>menor a £20.000/QALY<br>ganado.<br><br>El ICER para everolimus<br>para tumores<br>neuroendocrinos<br>pulmonares es menor<br>que £30.000/QALY<br>ganado. | £20.000 a<br>£30.000                    |

|                |                                |                                                                                                                                                                                      |                                                                                                       |      |         |                   |                                 |                                                                                                            |           |                                                                                                      |                         |
|----------------|--------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|---------|-------------------|---------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| CADTH,<br>2016 | Canadá,<br>dólar<br>canadiense | Tumores<br>neuroendocrinos de<br>origen<br>gastrointestinal o<br>pulmonar,<br>metastasicos,<br>localmente<br>avanzados o no<br>resecables, bien<br>diferenciados no<br>funcionantes  | Everolimus +<br>mejores<br>cuidados<br>paliativos vs<br>Solo Mejores<br>cuidados<br>paliativos        | QALY | 10 años | Tercer<br>pagador | Producido por<br>la Institución | Costos del<br>medicamento y su<br>administración,<br>monitoreo,<br>hospitalizaciones y<br>efectos adversos | No indica | Everolimus ICER entre<br>\$212.491 a \$305.673/<br>QALY, la mejor<br>estimación es<br>\$249.486/QALY | \$20.000 a<br>\$100.000 |
| CADTH,<br>2016 | Canadá,<br>dólar<br>canadiense | Tumores<br>neuroendocrinos<br>pancreáticos<br>progresivo, no<br>resecable, bien<br>diferenciado,<br>localmente avanzado<br>o metastasico, hasta<br>la progresión de la<br>enfermedad | Sunitinib +<br>mejores<br>cuidados<br>paliativos vs<br>Placebo +<br>Mejores<br>cuidados<br>paliativos | QALY | 10 años | Tercer<br>pagador | Producido por<br>la Institución | Costos del<br>medicamento                                                                                  | No indica | Sunitinib ICER entre<br>CAN \$204.559 a<br>\$268.055 /QALY                                           | \$20.000 a<br>\$100.000 |

## Recomendaciones de agencias de evaluación de tecnología sanitaria

- Recomendaciones de “*National Institute for Health and Care Excellence*” (NICE), Reino Unido.  
NICE recomienda el uso de everolimus y sunitinib como una opción para tratar tumores neuroendocrinos bien o moderadamente diferenciados, no resecables o metastásicos de origen pancreático en adultos con enfermedad progresiva. También recomendó el uso de everolimus para tratar tumores neuroendocrinos bien diferenciados (grado 1 o grado 2), no funcionantes, no resecables o metastásicos de origen gastrointestinal o pulmonar en adultos con enfermedad progresiva. Estas recomendaciones de everolimus se encuentran supeditadas a un descuento acordado con el proveedor (31).
- Recomendaciones “*Canadian Technology Assessment*” (CADTH), Canadá.  
En cuanto a octreotide, en su revisión de evidencia, encontró solo un análisis de costo efectividad realizado en EEUU, publicado en el año 1998 (37). Dada sus limitaciones ellos no pudieron concluir respecto de la costo efectividad del octreotide para el tratamiento de tumores neuroendocrino gastrointestinales (32).

Recomiendan el reembolso de everolimus para el subgrupo de pacientes adultos con tumores neuroendocrinos de origen gastrointestinal o pulmonar, metastásicos, localmente avanzados o no resecables, bien diferenciados no funcionantes. El tratamiento continúa hasta que se confirme la progresión de la enfermedad o nivel de toxicidad inaceptable (33).

Al precio de venta indicado, en primera instancia por la industria, Everolimus no resulta costo efectivo comparado con los mejores cuidados paliativos para ellos (33).

Recomiendan el reembolso de Sunitinib condicionado a un nivel de costo efectividad aceptable para ellos, para el tratamiento de pacientes con tumores neuroendocrinos pancreático progresivo, no resecable, bien diferenciado, localmente avanzado o metastásico, hasta la progresión de la enfermedad (34).

- Recomendaciones Australia  
Recomendaron everolimus para pacientes con tumores neuroendocrinos pancreáticos metastásicos o no resecables, bien diferenciados y malignos, según la cantidad de unidades y repeticiones máximas indicada por ellos (35). Recomendaron Sunitinib para pacientes sintomáticos o con progresión de la enfermedad con tumores neuroendocrinos pancreáticos metastásicos, no resecable, bien diferenciado y malignos, según la cantidad de unidades y repeticiones máximas indicada por ellos (36).

Las tres agencias mencionadas recomiendan el uso de everolimus y sunitinib, en los subgrupos específicos. Estas recomendaciones, entre otras razones, indican que no existen otras alternativas terapéuticas para el tratamiento de tumores neuroendocrinos, principalmente por ser una enfermedad rara. Por lo tanto, reconocen la necesidad de los pacientes de acceder a algún tipo de tratamiento, además de tratamiento paliativo.

### **Acuerdos de riesgo compartido**

Las tres agencias mencionadas (Reino Unido, Australia y Canadá), indican que llegaron a algún tipo de acuerdo, ya sea de riesgo compartido u otro formato para disminuir el precio y permitir el acceso de los pacientes a los medicamentos everolimus y sunitinib, sin embargo, no se mencionan los detalles específicos de estos acuerdos.

En el caso de ofertas recibidas, se consigna para el caso de Everolimus la existencia de un acuerdo de riesgo compartido, en que un laboratorio se compromete a financiar una caja por cada caja comprada por el Estado en el contexto de LRS.

### **Precio Máximo Industrial**

En el caso de Sunitinib se encontraron precios en Brasil y Colombia, para la presentación de caja de 28 comprimidos de 12,5 mg, el precio de referencia internacional es de \$592.644. Para Everolimus se encontraron precios en Brasil y Colombia, por lo que para presentación de caja de 30 comprimidos de 10 mg el precio de referencia internacional es de \$1.742.206. En Lanreotide solo se encontraron precios en Colombia, con un precio de referencia internacional de \$ 472.527 para su presentación de 120mg (jeringa x 0,5 ml). Finalmente, en Octreotide se encuentra precios en Brasil, por lo que su precio de referencia internacional es de \$1.239.945 para la presentación de 30 mg.

El precio de mercado público para Sunitinib es de \$578.736 para la caja de 28 comprimidos de 12,5 mg (precio informado por CENABAST). En el caso de Everolimus el costo es \$ 2.787.360 para caja de 30 comprimidos de 10 mg (precio informado por CENABAST). Para Lanreotide el precio de mercado público es de \$761.670 (120 mg). Finalmente, para Octreotide (Sandostatin®) el precio de mercado público es de \$ 961.989 (vial de 30 mg).

En el caso de las cotizaciones recibidas los precios fueron los siguientes: Sunitinib (caja de 28 comprimidos de 12,5 mg.) es de \$337.766; Everolimus (30 comprimidos de 10 mg) \$2.963.683; Lanreotide (jeringa 120 mg.) \$741.671 y Octreotide (Sandostatin®, 30 mg) tiene un precio de 761.600.

Considerando las ofertas recibidas en este proceso, siendo éstas más bajas que el precio de referencia internacional, el Precio Máximo Industrial para Sunitib es 337.766 (caja de 28 comprimidos de 12,5 mg); Everolimus es \$2.963.683 (30 comprimidos de 10 mg, bajo acuerdo de riesgo compartido de bonificación de una caja por la compra de otra); y Octreotide es \$761.600

(vial de 30 mg). Para Lanreotide es de \$607.099 (120 mg), considerando el promedio obtenido entre la oferta recibida y el precio de referencia internacional.

### Impacto Presupuestario

El impacto presupuestario se calculó, considerando los subgrupos de pacientes con tumores neuroendocrinos, según las indicaciones de los medicamentos evaluados. Se estima que en total serían 250 pacientes aproximadamente que necesitarían tratamiento el primer año de operación de la garantía en el caso de Lanreotide, Octreotide y Everolimus. Mientras que Sunitinib que sólo se indica para tumores pancreáticos se consideraron 60 pacientes.

Para realizar la proyección a 5 años, se considera un aumento de 3% anual de los precios, cifra consistente con la meta de inflación que posee el Banco Central de Chile. Los precios considerados en esta estimación para Lanreotide (jeringa prellenada 120mg/0,5ml) fue \$741.671, para Octreotide \$761.600 (vial 30 mg), para Sunitinib \$337.766 en su presentación de 12,5 mg por 28 cápsulas y para Everolimus \$2.963.683 en su presentación de 10 mg por 30 comprimidos, todos valores netos, según oferta recibidas de parte de laboratorios. En el caso de Everolimus se considera en el impacto presupuestario el acuerdo de riesgo compartido que por cada caja comprada por el Estado el laboratorio bonificará con una caja.

En la Tabla 12 se presenta el impacto presupuestario de los medicamentos evaluados, al respecto, es conveniente considerar que tanto Everolimus como Sunitinib pueden ser combinados con Lanreotide u Octreotide para el tratamiento de tumores neuroendocrinos, en particular, cuando existe progresión de la enfermedad.

**Tabla 12. Impacto presupuestario para tumores neuroendocrinos.**

| Columna1   | 2018      | 2019      | 2020      | 2021      | 2022      |
|------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Lanreotide | 2.990.013 | 3.119.117 | 3.251.561 | 3.387.900 | 3.570.605 |
| Octreotide | 2.989.739 | 3.118.831 | 3.251.262 | 3.387.589 | 3.570.277 |
| Everolimus | 5.444.228 | 5.513.884 | 5.580.597 | 5.645.236 | 5.776.385 |
| Sunitinib  | 935.813   | 976.220   | 1.017.672 | 1.060.343 | 1.117.526 |

Miles de pesos

## **11. IMPLEMENTACIÓN Y EFECTOS EN LAS REDES ASISTENCIALES**

### **Especialidades requeridas**

Oncólogos, endocrinólogos, gastroenterólogos, patólogos expertos, cirujanos, especialistas en trasplantes y radiólogos.

### **Equipo Profesional de Apoyo**

Enfermera, Nutricionista, Psicólogo

### **Exámenes Asociados**

RNM, Biopsia, Medicina Nuclear, marcadores

### **Otros Requerimientos**

Cirugía, radioterapia, quimioterapia y otros tratamientos con medicamentos.

### **Población Bajo Control**

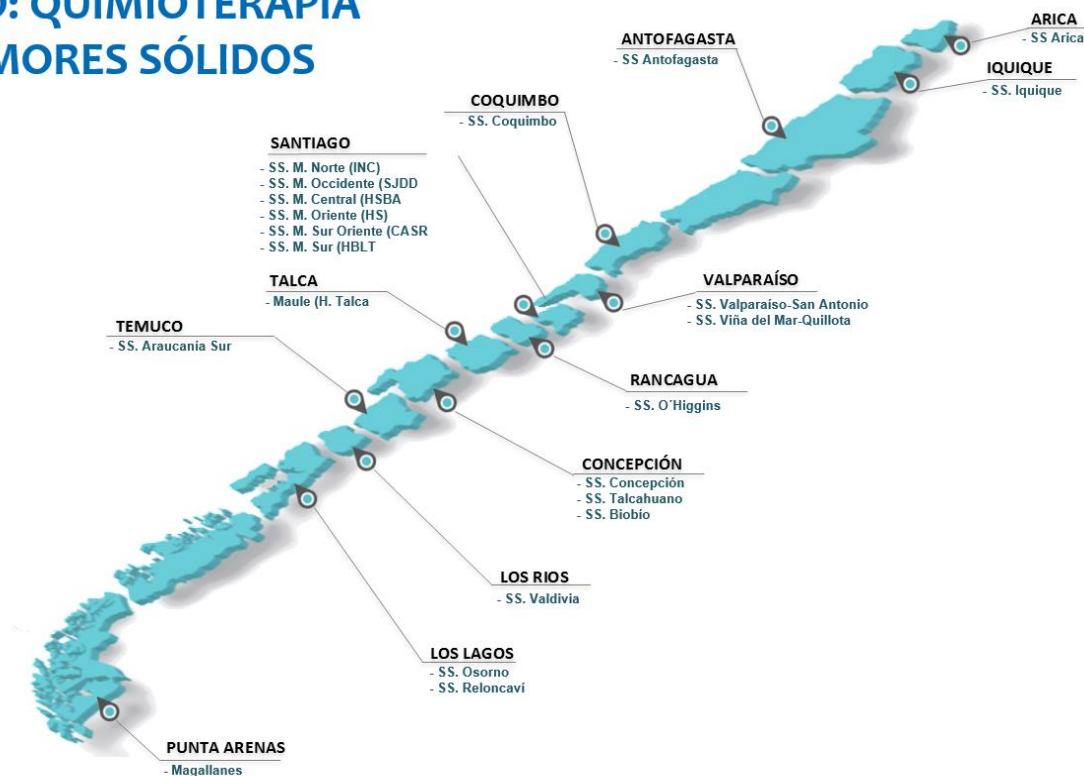
Baja frecuencia no cuantificada.

### **Red de atención Potencial Pública**

(Figura 1).

**Figura 1. Red de atención pública que potencialmente podría atender a esta población. Tabla 14.**  
**Red de atención privada que potencialmente podría atender a esta población.**

## RED: QUIMIOTERAPIA TUMORES SÓLIDOS



### Red Potencial Privada

- Hospital Clínico Universidad Católica
- Clínica Bicentenario
- Hospital Clínico Universidad de Chile
- Clínica Las Condes
- Clínica Alemana
- Clínica Santa María
- Clínica Indisa

### Conclusión

**Se recomienda con observaciones.** Existe Red de Prestadores de tumores sólidos, que dentro de sus limitaciones de exámenes diagnósticos y pabellón podría dar respuesta a TNE.

## 12. REPERCUSIONES ÉTICAS, JURÍDICAS Y SOCIALES

### Repercusiones éticas:

Respecto de la presencia de conflictos de interés en los estudios considerados en el análisis de la eficacia de las intervenciones contenidas en este informe, los ensayos controlado aleatorizados fueron financiados por la industria. Los ECA cuya intervención fue Ocreotide fue financiado por Novartis (19), Lanreotide por Ipsen (22), Sunitinib por Pfizer (25), Everolimus para Tumores neuroendocrinos pancreáticos por Novartis Oncology (27), y Everolimus para Tumores neuroendocrinos no pancreáticos por Novartis Pharmaceuticals Corp.

Respecto a la presencia de conflictos de interés en los estudios considerados en la evaluación económica de las intervenciones contenidas en este informe, dos estudios fueron financiados por Novartis Pharmaceuticals Corp, (29, 30) y tres estudios fueron financiados por NICE (31) y CADTH respectivamente (32,33).

### Repercusiones sociales

Se debe considerar que los Tumores Neuroendocrinos se presentan en personas jóvenes, con una mediana en la quinta década de la vida, afectando la edad productiva, lo que pudiera afectar la capacidad laboral de las personas que los padecen, presentan una sobrevida de 54% considerados en total, aunque depende de su diferenciación y localización. De los tratamientos presentados en el informe, Lanreotide y Octeotide no presentan disminución de la mortalidad, sin embargo everolimus y sunitinib sí presentan disminución de la mortalidad para los subgrupos presentados, lo que impactaría directamente en la sobrevida de las personas, su empleabilidad y calidad de vida.

### Repercusiones jurídicas

#### A) Sunitinib:

Conforme a la información recibida por este Ministerio de Salud (excluye a ISAPRE ex Mas Vida, que no entregó información), es posible indicar que este medicamento no ha sido objeto de recursos o de acuerdos extracontractuales.

Respecto a la oferta económica, de acuerdo a lo señalado en el acápite 10 “Análisis Económico” de esta evaluación, la oferta del producto se ajusta a los términos señalados en el inciso tercero del artículo 17, del decreto supremo N°13, de 2017, del Ministerio de Salud, que aprueba Reglamento que Establece el Proceso destinado a determinar los Diagnósticos y Tratamientos de Alto Costo con Sistema de Protección Financiera, según lo establecido en los artículos 7° Y 8° de la ley N° 20.850, norma que al efecto establece que *“La condiciones y precios deberán estar expresados en pesos chilenos y su vigencia deberá exceder a lo menos en 60 días a la fecha de entrada en vigencia del siguiente decreto que corresponda dictar para determinar los diagnósticos y tratamientos que*

*ingresan al sistema de protección financiera creado por la ley y no podrá estar sujeta a la adquisición de determinado volumen por parte de la Central de Abastecimiento del Sistema Nacional de Servicios de Salud, la que para su proceso de adquisición se sujetará a lo dispuesto en la ley N° 19.886 y el Título VIII de la ley.”*

Cabe indicar que no se obtuvo información respecto de patentes.

Por otra parte, cabe destacar que el precio máximo industrial fijado en esta evaluación para el medicamento de la especie, se ajusta a derecho, en tanto éste es igual a la oferta recibida por el proveedor. Al respecto, es dable recordar que el inciso final del artículo 19 del citado Reglamento, dispone que “este precio máximo industrial no podrá ser superior al promedio de las ofertas recibidas en conformidad al artículo 17.”

Asimismo, considerando que existe solo un medicamento registrado en el Instituto de Salud Pública, no se visualizan, por ahora, consideraciones especiales en la licitación que deba efectuar la CENABAST para la adquisición del producto. Sin embargo, se sugiere la incorporación de mecanismos de riesgo compartido en el proceso de adquisición.

#### B) Medicamento Everolimus

Conforme a la información recibida por este Ministerio de Salud (excluye a ISAPRE ex Mas Vida, que no entregó información), es posible indicar que este medicamento no ha sido objeto de recursos o de acuerdos extracontractuales.

Respecto a la oferta económica, de acuerdo a lo señalado en el acápite 10 “Análisis Económico” de esta evaluación, la oferta del producto se ajusta a los términos señalados en el inciso tercero del artículo 17, del decreto supremo N°13, de 2017, del Ministerio de Salud, que aprueba Reglamento que Establece el Proceso destinado a determinar los Diagnósticos y Tratamientos de Alto Costo con Sistema de Protección Financiera, según lo establecido en los artículos 7° Y 8° de la ley N° 20.850, norma que al efecto establece que “*La condiciones y precios deberán estar expresados en pesos chilenos y su vigencia deberá exceder a lo menos en 60 días a la fecha de entrada en vigencia del siguiente decreto que corresponda dictar para determinar los diagnósticos y tratamientos que ingresan al sistema de protección financiera creado por la ley y no podrá estar sujeta a la adquisición de determinado volumen por parte de la Central de Abastecimiento del Sistema Nacional de Servicios de Salud, la que para su proceso de adquisición se sujetará a lo dispuesto en la ley N° 19.886 y el Título VIII de la ley.”*

Cabe indicar que no se obtuvo información respecto de patentes.

La determinación del precio máximo industrial, se ajusta a derecho.

Considerando que existe solo un medicamento registrado en el Instituto de Salud Pública, no se visualizan, por ahora, otras consideraciones especiales en la licitación que deba efectuar la CENABAST para la adquisición del producto. Sin embargo, se sugiere la incorporación de mecanismos de riesgo compartido en el proceso de adquisición, como el propuesto por el proveedor.

#### C) Lantreotide

Conforme a la información recibida por este Ministerio de Salud (excluye a ISAPRE ex Mas Vida, que no entregó información), es posible indicar que este medicamento no ha sido objeto de recursos o de acuerdos extracontractuales.

Respecto a la oferta económica, de acuerdo a lo señalado en el acápite 10 “Análisis Económico” de esta evaluación, la oferta del producto se ajusta a los términos señalados en el inciso tercero del artículo 17, del decreto supremo N°13, de 2017, del Ministerio de Salud, que aprueba Reglamento que Establece el Proceso destinado a determinar los Diagnósticos y Tratamientos de Alto Costo con Sistema de Protección Financiera, según lo establecido en los artículos 7° Y 8° de la ley N° 20.850, norma que al efecto establece que “La condiciones y precios deberán estar expresados en pesos chilenos y su vigencia deberá exceder a lo menos en 60 días a la fecha de entrada en vigencia del siguiente decreto que corresponda dictar para determinar los diagnósticos y tratamientos que ingresan al sistema de protección financiera creado por la ley y no podrá estar sujeta a la adquisición de determinado volumen por parte de la Central de Abastecimiento del Sistema Nacional de Servicios de Salud, la que para su proceso de adquisición se sujetará a lo dispuesto en la ley N° 19.886 y el Título VIII de la ley.”

Cabe indicar que no se obtuvo información respecto de patentes.

Sin perjuicio de lo anterior, se hace presente que, dado que el precio máximo industrial fijado en esta instancia es inferior a la oferta presentada conforme al artículo 17 del Reglamento citado, es posible prever que pueden existir dificultades en la adquisición, la que no puede realizarse por un precio superior al máximo industrial. Por lo anterior, se sugiere que la CENABAST adopte los resguardos pertinentes, en conformidad a las facultades especiales otorgadas por la ley N°20.850. Asimismo, se sugiere la incorporación de mecanismos de riesgo compartido en el proceso de adquisición.

Considerando que existe solo un medicamento registrado en el Instituto de Salud Pública, no se visualizan, por ahora, otras consideraciones especiales en la licitación que deba efectuar la CENABAST para la adquisición del producto.

#### D) Octreotide

Corresponde señalar que conforme a la información recibida (excluye a ISAPRE ex Mas Vida, que no entregó información), el medicamento Octreotide registra un recurso acogido para el sistema ISAPRE y una transacción también dentro del sistema ISAPRE.

Respecto a la oferta económica, de acuerdo a lo señalado en el acápite 10 “Análisis Económico” de esta evaluación, la oferta del producto se ajusta a los términos señalados en el inciso tercero del artículo 17, del decreto supremo N°13, de 2017, del Ministerio de Salud, que aprueba Reglamento que Establece el Proceso destinado a determinar los Diagnósticos y Tratamientos de Alto Costo con Sistema de Protección Financiera, según lo establecido en los artículos 7° Y 8° de la ley N° 20.850, norma que al efecto establece que “La condiciones y precios deberán estar expresados en pesos chilenos y su vigencia deberá exceder a lo menos en 60 días a la fecha de entrada en vigencia del siguiente decreto que corresponda dictar para determinar los diagnósticos y tratamientos que ingresan al sistema de protección financiera creado por la ley y no podrá estar sujeta a la adquisición de determinado volumen por parte de la Central de Abastecimiento del Sistema Nacional de Servicios de Salud, la que para su proceso de adquisición se sujetará a lo dispuesto en la ley N° 19.886 y el Título VIII de la ley.”

Por otra parte, cabe destacar que el precio máximo industrial fijado en esta evaluación para el medicamento de la especie, se ajusta a derecho, en tanto éste es igual a la oferta recibida por el proveedor. Al respecto, es dable recordar que el inciso final del artículo 19 del citado Reglamento, dispone que “este precio máximo industrial no podrá ser superior al promedio de las ofertas recibidas en conformidad al artículo 17.”

Cabe indicar que no se obtuvo información respecto de patentes.

Considerando que existe solo un medicamento registrado en el Instituto de Salud Pública, en la dosis indicada de tratamiento señalada en este informe, no se visualizan, por ahora, otras consideraciones especiales en la licitación que deba efectuar la CENABAST para la adquisición del producto. Sin embargo, se sugiere la incorporación de mecanismos de riesgo compartido en el proceso de adquisición.

Por último y sin perjuicio de lo antes señalado, es dable agregar que, conforme al análisis efectuado al presente informe, éste se ajusta a derecho.

### **13. ALCANCE Y PLAZO DE LA EVALUACIÓN**

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

## **14. CONCLUSIÓN**

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

## REFERENCIAS

1. Zúñiga Monge D. Tumores neuroendocrinos gastrointestinales. Scielo. 2013;30(1).
2. García Carbonero R, Aller J, Martin E, Sevilla I. Manual GETNE (2ª edición). 2013.
3. Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE, et al. One hundred years after "carcinoid": Epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. J Clin Oncol. 2008;26(18):3063–72.
4. Vargas CC, Castaño R. Tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos. Rev Colomb Gastroenterol. 2010;25:165–76.
5. Capdevila J, Argilés G, Mulet-Margalef N, Tabernero J. Tumores neuroendocrinos: la era de las terapias dirigidas. Endocrinol y Nutr. Elsevier; 2012;59(7):438–51.
6. European Medicines Agency (EMA). ANNEX III SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS, LABELLING AND PACKAGE LEAFLET. Relig Hum Rights. 2010;5(2):207–26.
7. NOVARTIS. Rx Only T2002-XX XXXXXXXX. 3:1–12.
8. European Medicines Agency (EMA). EMA/376450/2014 Harmonization of Sandostatin® LAR SPCs: Questions and answers on Sandostatin® LAR and associated names (octreotide, 10, 20 and 30 mg powder and solvent for suspension for injection). 2014;44(June):7–8.
9. Instituto de Salud Pública de Chile (ISP). Somatuline Autogel. 2010.
10. FDA. U.S. FOOD & DRUG ADMINISTRATION. 1 INDICATIONS AND USAGE Somatuline Depot (lanreotide ) Injection 60 mg , 90 mg and 120 mg is indicated for the long- term treatment of acromegalic patients who have had an inadequate response to surgery and / or radiotherapy , or for whom surgery and / o. 2012.
11. European Medicines Agency (EMA). Sutent (sunitinib). Highlights Prescr Inf. 2012;44(0).
12. FDA. U.S. FOOD & DRUG ADMINISTRATION. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION. These highlights do not include all the information needed to use AFINITOR® safely and effectively. See full prescribing information for AFINITOR®. 2016.
13. Agencia Europea de Medicamentos. Anexo I Ficha Técnica O Resumen De Las Características Del Producto: Afinitor®. :1–51.
14. European Medicines Agency (EMA). Afinitor® (everolimus). 2016;44(0):1–4.
15. Sideris L, Dube P, Rinke A. Antitumor Effects of Somatostatin Analogs in Neuroendocrine Tumors. Oncologist. 2012 Jun;17(6):747–55.
16. Lee A, Chan DL, Wong MH, Li BT, Lumba S, Clarke SJ, et al. Systematic Review of the Role of Targeted Therapy in Metastatic Neuroendocrine Tumors. Neuroendocrinology. 2017;104(3):209–22.

17. Chau I, Casciano R, Willet J, Wang X, Yao JC. Quality of life, resource utilisation and health economics assessment in advanced neuroendocrine tumours: a systematic review. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2013 Nov;22(6):714–25.
18. Merola E, Panzuto F, Delle Fave G. Antiproliferative effect of somatostatin analogs in advanced gastro-entero-pancreatic neuroendocrine tumors: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017 Jul;8(28):46624–34.
19. Rinke A, Müller H-H, Schade-Brittinger C, Klose K-J, Barth P, Wied M, et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. *J Clin Oncol*. 2009 Oct;27(28):4656–63.
20. Rinke A, Wittenberg M, Schade-Brittinger C, Aminossadati B, Ronicke E, Gress TM, et al. Placebo-Controlled, Double-Blind, Prospective, Randomized Study on the Effect of Octreotide LAR in the Control of Tumor Growth in Patients with Metastatic Neuroendocrine Midgut Tumors (PROMID): Results of Long-Term Survival. *Neuroendocrinology*. 2017;104(1):26–32.
21. Michael M, Garcia-Carbonero R, Weber MM, Lombard-Bohas C, Toumpanakis C, Hicks RJ. The Antiproliferative Role of Lanreotide in Controlling Growth of Neuroendocrine Tumors: A Systematic Review. *Oncologist*. 2017 Mar;22(3):272–85.
22. Caplin ME, Pavel M, Ćwikła JB, Phan AT, Raderer M, Sedláčková E, et al. Lanreotide in Metastatic Enteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med*. 2014 Jul;371(3):224–33.
23. Valle JW, Eatock M, Clueit B, Gabriel Z, Ferdinand R, Mitchell S. A systematic review of non-surgical treatments for pancreatic neuroendocrine tumours. *Cancer Treat Rev*. 2014 Apr;40(3):376–89.
24. Roviello G, Zanotti L, Venturini S, Bottini A, Generali D. Role of targeted agents in neuroendocrine tumors: Results from a meta-analysis. *Cancer Biol Ther*. 2016 Sep;17(9):883–8.
25. Raymond E, Dahan L, Raoul J-L, Bang Y-J, Borbath I, Lombard-Bohas C, et al. Sunitinib Malate for the Treatment of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med*. 2011 Feb;364(6):501–13.
26. Pusceddu S, De Braud F, Lo Russo G, Concas L, Femia D, Vernieri C, et al. How do the results of the RADIANT trials impact on the management of NET patients? A systematic review of published studies. *Oncotarget*. 2016 Jul;7(28):44841–7.
27. Yao JC, Shah MH, Ito T, Bohas CL, Wolin EM, Van Cutsem E, et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*. 2011 Feb;364(6):514–23.
28. Yao JC, Fazio N, Singh S, Buzzoni R, Carnaghi C, Wolin E, et al. Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet (London, England)*. 2016 Mar;387(10022):968–77.

29. Casciano R, Chulikavit M, Perrin A, Liu Z, Wang X, Garrison LP. Cost-effectiveness of everolimus vs sunitinib in treating patients with advanced, progressive pancreatic neuroendocrine tumors in the United States. *J Med Econ.* England; 2012;15 Suppl 1:55–64.
30. Huynh L, Totev T, Vekeman F, Neary MP, Duh MS, Benson AB. Cost reduction from resolution/improvement of carcinoid syndrome symptoms following treatment with above-standard dose of octreotide LAR. *J Med Econ.* England; 2017 Sep;20(9):945–51.
31. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Everolimus erolimus and sunitinib for treating unresectable or metastatic neuroendocrine tumours in people with progressive e disease. 2017.
32. CADTH. Technology Report Octreotide for Endocrine, Oncologic, and Gsatrointestinal Disorders: Systematic Review and Budget Impact Analysis. Ottawa; 2008.
33. Pan-Canadian Oncology Drug Review. pan-Canadian Oncology Drug Review Final Economic Guidance Report Everolimus (Afinitor®) for Neuroendocrine tumours of gastrointestinal or Lung Origin. 2016.
34. Pan-Canadian Oncology Drug Review. pan-Canadian Oncology Drug Review Final Economic Guidance Report - Sunitinib (Sutent) for Pancreatic neuroendocrine tumours. 2012.
35. PBAC. Public summary Document Everolimus. 2016.
36. PBAC. Public Summary Document Sunitinib. 2013.
37. Schonfeld WH, Eikin EP, Woltering EA, Modlin IM, Anthony L, Villa KF, et al. The cost-effectiveness of octreotide acetate in the treatment of carcinoid syndrome and VIPoma. *Int J Technol Assess Health Care* [Internet]. 1998 [cited 2017 Sep 7];14(3):514–25. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9780538>
38. Yao JC, Shah MH, Ito T, Bohas CL, Wolin EM, Van Cutsem E, et al. Everolimus for Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med* [Internet]. 2011 Feb 10 [cited 2017 Sep 7];364(6):514–23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21306238>
39. Faivre S, Niccoli P, Castellano D, Valle JW, Hammel P, Raoul J-L, et al. Sunitinib in Pancreatic Neuroendocrine Tumors: Updated Progression-Free Survival and Final Overall Survival From a Phase III Randomized Study. *Ann Oncol* [Internet]. 2016 Nov 10 [cited 2017 Sep 7];mdw561. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27836885>

## ANEXO SEGURIDAD

### Octreotide (Sandostatin®)

#### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes notificadas durante el tratamiento con octreotida incluyen alteraciones gastrointestinales, alteraciones del sistema nervioso, alteraciones hepatobiliares y alteraciones del metabolismo y la nutrición.

Las reacciones adversas notificadas de forma más frecuente en los ensayos clínicos con administración de octreotida fueron diarrea, dolor abdominal, náuseas, flatulencia, cefalea, colelitiasis, hiperglucemia y estreñimiento. Otras reacciones adversas notificadas de forma frecuente fueron mareo, dolor localizado, sedimento biliar, alteración tiroidea (p.ej. disminución de la hormona estimulante del tiroides [TSH]disminución de T4 total, y disminución de T4 libre), heces líquidas, tolerancia a la glucosa alterada, vómitos, astenia e hipoglucemia.

#### Lista tabulada de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas, listadas en la Tabla 1, se han recogido de los ensayos clínicos con octreotida: Las reacciones adversas (Tabla 1) se presentan agrupadas por frecuencias, la más frecuente primero, utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ) muy raras ( $< 1/10.000$ ), incluyendo casos aislados. Dentro de cada frecuencia, se ordenan las reacciones adversas en orden decreciente de gravedad.

**Tabla 1. Reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos**

| <b>Trastornos gastrointestinales</b>   |                                                                                                                     |
|----------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Muy frecuentes:                        | Diarrea, dolor abdominal, náuseas, estreñimiento, flatulencia.                                                      |
| Frecuentes:                            | Dispepsia, vómitos, hinchazón abdominal, esteatorrea, deposiciones líquidas, coloración de las heces.               |
| <b>Trastornos del sistema nervioso</b> |                                                                                                                     |
| Muy frecuentes:                        | Cefalea.                                                                                                            |
| Frecuentes:                            | Mareo.                                                                                                              |
| <b>Trastornos endocrinos</b>           |                                                                                                                     |
| Frecuentes:                            | Hipotiroidismo, disfunción tiroidea (p.ej. disminución de TSH, disminución de T4 total, y disminución de T4 libre). |
| <b>Trastornos hepatobiliares</b>       |                                                                                                                     |
| Muy frecuentes:                        | Colelitiasis.                                                                                                       |
| Frecuentes:                            | Colecistitis, depósitos biliares, hiperbilirubinemia.                                                               |

|                                                                          |                                                           |
|--------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| <b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>                      |                                                           |
| Muy frecuentes:                                                          | Hiperglucemia.                                            |
| Frecuentes:                                                              | Hipoglucemia, tolerancia alterada a la glucosa, anorexia. |
| Poco frecuentes:                                                         | Deshidratación.                                           |
| <b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b> |                                                           |
| Muy frecuentes:                                                          | Reacciones en el lugar de inyección.                      |
| Frecuentes:                                                              | Astenia.                                                  |
| <b>Exploraciones complementarias</b>                                     |                                                           |
| Frecuentes:                                                              | Niveles elevados de transaminasas.                        |
| <b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>                     |                                                           |
| Frecuentes:                                                              | Prurito, exantema, alopecia.                              |
| <b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>               |                                                           |
| Frecuentes:                                                              | Disnea.                                                   |
| <b>Trastornos cardiacos</b>                                              |                                                           |
| Frecuentes:                                                              | Bradicardia.                                              |
| Poco frecuentes:                                                         | Taquicardia.                                              |

### Postcomercialización

Las reacciones adversas notificadas de forma espontánea, presentadas en la Tabla 2, se notifican voluntariamente y no siempre es posible establecer de forma fiable la frecuencia o la relación causal con la exposición al fármaco.

**Tabla 2. Reacciones adversas derivadas de notificaciones espontáneas**

|                                                                                                                          |  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| <b>Trastornos del sistema inmunológico</b>                                                                               |  |
| Anafilaxis, alergia/reacciones de hipersensibilidad.                                                                     |  |
| <b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>                                                                     |  |
| Urticaria                                                                                                                |  |
| <b>Trastornos hepatobiliares</b>                                                                                         |  |
| Pancreatitis aguda, hepatitis aguda sin colestasis, hepatitis colestásica, colestasis, ictericia, ictericia colestásica. |  |
| <b>Trastornos cardiacos</b>                                                                                              |  |
| Arritmias.                                                                                                               |  |
| <b>Exploraciones complementarias</b>                                                                                     |  |
| Aumento del nivel de fosfatasa alcalina, aumento del nivel de gama glutamil transferasa.                                 |  |

## Descripción de reacciones adversas seleccionadas

### *Trastornos gastrointestinales*

En raras ocasiones, las reacciones adversas gastrointestinales pueden parecer una obstrucción intestinal aguda con distensión abdominal progresiva, dolor epigástrico intenso, sensibilidad abdominal y resistencia.

Se sabe que la frecuencia de las reacciones adversas gastrointestinales disminuye a lo largo del tiempo con el tratamiento adecuado.

### *Reacciones en el lugar de inyección*

Se notificaron de forma frecuente reacciones asociadas al lugar de inyección que incluyen dolor, quemazón, enrojecimiento, hematoma, hemorragia, prurito o hinchazón en pacientes que reciben Sandostatin® LAR; sin embargo, estos efectos no requirieron ninguna intervención clínica en la mayoría de los casos.

### *Trastornos del metabolismo y de la nutrición*

Aunque puede aumentar la excreción medible de la grasa fecal, no existe evidencia hasta la fecha de que el tratamiento a largo plazo con octreotida produzca una deficiencia nutricional debida a una malabsorción.

### *Enzimas pancreáticas*

En casos muy raros, se ha notificado pancreatitis aguda durante las primeras horas o días del tratamiento con Sandostatin® s.c. y revirtieron con la retirada del fármaco. Además, se ha descrito pancreatitis inducida por colelitiasis en pacientes en tratamiento prolongado con Sandostatin® s.c..

### *Trastornos cardiacos*

En pacientes acromegálicos y en pacientes con síndrome carcinoide se han observado cambios en el ECG como prolongación del intervalo QT, desviaciones de los ejes, repolarización precoz, voltaje bajo, transición R/S, progresión precoz de la onda R, cambios no específicos de la onda ST-T. No se ha establecido la relación de estos acontecimientos con octreotida acetato, debido a que muchos de estos pacientes tienen enfermedades cardiacas subyacentes.

## Lanreotide (Somatuline)

Las reacciones adversas notificadas por pacientes con acromegalia y tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (TNEs-GEP) tratados con lanreotida en ensayos clínicos se encuentran listados bajo el correspondiente grupo sistémico de acuerdo con la siguiente clasificación: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ).

Las reacciones adversas esperadas más frecuentes tras el tratamiento con lanreotida son las alteraciones gastrointestinales (las más comúnmente notificadas son diarrea y dolor abdominal, normalmente leve o moderado y transitorio), colelitiasis (a menudo asintomática) y reacciones en el lugar de inyección (dolor, nódulos e induración).

El perfil de reacciones adversas es similar en todas las indicaciones.

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

|                                                                   |              |                                                                                                     |           |                      |
|-------------------------------------------------------------------|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|----------------------|
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición                      |              | Hipoglucemia, disminución del apetito**, hiperglucemia, diabetes mellitus                           |           |                      |
| Trastornos vasculares                                             |              |                                                                                                     | Sofocos*  |                      |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración |              | Astenia, fatiga, reacciones en el lugar de inyección (dolor, masas, induraciones, nódulos, prurito) |           |                      |
| Trastornos hepatobiliares                                         | Colelitiasis | Dilatación biliar*                                                                                  |           |                      |
| Trastornos psiquiátricos                                          |              |                                                                                                     | Insomnio* |                      |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo            |              | Dolor musculoesquelético**<br>Mialgia**                                                             |           |                      |
| Trastornos del sistema                                            |              |                                                                                                     |           | Reacciones alérgicas |

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

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

## Sunitinib (Sutent)

### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más graves asociadas a sunitinib, algunas de ellas con desenlace mortal, son insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca, embolismo pulmonar, perforación gastrointestinal y hemorragias (por ejemplo, hemorragia del tracto respiratorio, gastrointestinal, tumoral, del tracto urinario y cerebral). Las reacciones adversas más frecuentes de cualquier grado (experimentadas por los pacientes en los ensayos para registro de CCR, GIST y pNET) incluyeron: disminución del apetito, alteración del gusto, hipertensión, fatiga, alteraciones gastrointestinales (por ejemplo, diarrea, náuseas, estomatitis, dispepsia y vómitos), decoloración de la piel y síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar. Estos síntomas pueden disminuir a medida que el tratamiento continúa.

Durante el tratamiento se puede desarrollar hipotiroidismo. Entre las reacciones adversas más frecuentes se encuentran las alteraciones hematológicas (por ejemplo, neutropenia, trombocitopenia y anemia).

Otros acontecimientos mortales distintos relacionados con sunitinib incluyeron fallo multiorgánico, coagulación intravascular diseminada, hemorragia peritoneal, insuficiencia adrenal, neumotórax, shock y muerte súbita.

#### Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas que se notificaron en pacientes con GIST, CCRM y pNET en una base de datos agrupada de 7.115 pacientes, se listan a continuación, según la clasificación por órganos y sistemas, frecuencia y gravedad (NCI-CTCAE). También se incluyen las reacciones adversas poscomercialización identificadas en los estudios clínicos. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

**Tabla 1 – Reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos**

| Sistema de clasificación de órganos             | Muy frecuentes                                         | Frecuentes                                                                                                                                                                                                                                    | Poco frecuentes                                                | Raras                                     |
|-------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| Infecciones e infestaciones                     |                                                        | Infecciones víricas <sup>a</sup><br>Infecciones respiratorias <sup>b,*</sup><br>Abscesos <sup>c,*</sup><br>Infecciones por hongos <sup>d</sup><br>Infección del tracto urinario<br>Infecciones cutáneas <sup>e</sup><br>Sepsis <sup>f,*</sup> | Fascitis necrotizante*<br>Infecciones bacterianas <sup>g</sup> |                                           |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | Neutropenia<br>Trombocitopenia<br>Anemia<br>Leucopenia | Linfopenia                                                                                                                                                                                                                                    | Pancitopenia                                                   | Microangiopatía trombótica <sup>h,*</sup> |
| Trastornos del sistema inmunológico             |                                                        |                                                                                                                                                                                                                                               | Hipersensibilidad                                              | Angioedema                                |
| Trastornos endocrinos                           | Hipotiroidismo                                         |                                                                                                                                                                                                                                               | Hipertiroidismo                                                | Tiroiditis                                |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición    | Disminución del apetito <sup>i</sup>                   | Deshidratación<br>Hipoglucemia                                                                                                                                                                                                                |                                                                | Síndrome de lisis tumoral*                |
| Trastornos psiquiátricos                        | Insomnio                                               | Depresión                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                |                                           |

|                                                     |                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                 |                                                                   |
|-----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| Trastornos del sistema nervioso                     | Mareo Cefalea<br>Alteración del gusto <sup>j</sup>                                                                   | Neuropatía periférica<br>Parestesia Hipoestesia<br>Hiperestesia                                                                                                                                                                                                                                                                    | Hemorragia cerebral*<br>Accidente cerebrovascular*<br>Accidente isquémico transitorio                                                                                                           | Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible*              |
| Trastornos oculares                                 |                                                                                                                      | Edema periorbital Edema del párpado<br>Aumento del lagrimeo                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                 |                                                                   |
| Trastornos cardíacos                                |                                                                                                                      | Isquemia de miocardio <sup>k,*</sup><br>Disminución de la fracción de eyección <sup>l</sup>                                                                                                                                                                                                                                        | Insuficiencia cardíaca congestiva<br>Infarto de miocardio <sup>m,*</sup><br>Insuficiencia cardíaca*<br>Cardiomiopatía*<br>Derrame pericárdico<br>Intervalo QT del Electrocardiograma prolongado | Insuficiencia ventricular izquierda*<br><i>Torsade de pointes</i> |
| Trastornos vasculares                               | Hipertensión                                                                                                         | Trombosis venosa profunda<br>Sofocos<br>Rubefacción                                                                                                                                                                                                                                                                                | Hemorragia tumoral*                                                                                                                                                                             |                                                                   |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | Disnea Epistaxis<br>Tos                                                                                              | Embolismo pulmonar*<br>Derrame pleural*<br>Hemoptisis<br>Disnea de esfuerzo<br>Dolor orofaríngeo <sup>n</sup><br>Congestión nasal<br>Sequedad nasal                                                                                                                                                                                | Hemorragia pulmonar*<br>Insuficiencia respiratoria*                                                                                                                                             |                                                                   |
| <b>Trastornos gastrointestinales</b>                | Estomatitis <sup>o</sup><br>Dolor abdominal <sup>p</sup><br>Vómitos<br>Diarrea Dispepsia<br>Náuseas<br>Estreñimiento | Enfermedad de reflujo gastroesofágico Disfagia<br>Hemorragia gastrointestinal*<br>Esofagitis* Distensión abdominal Molestia abdominal Hemorragia rectal Sangrado gingival<br>Ulceración de la boca<br>Proctalgia<br>Queilitis Hemorroides<br>Glosodinia Dolor bucal<br>Sequedad de boca<br>Flatulencia Molestias orales<br>Eructos | Perforación gastrointestinal <sup>q,*</sup><br>Pancreatitis<br>Fístula anal                                                                                                                     |                                                                   |

|                                                                          |                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                         |                                                                                                           |
|--------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Trastornos hepatobiliares</b>                                         |                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Insuficiencia hepática*<br>Colecistitis <sup>r,*</sup><br>Función hepática anormal                      | Hepatitis                                                                                                 |
| <b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>                     | Cambio de color de la piel <sup>s</sup><br>Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar<br>Erupción <sup>t</sup> Cambio de coloración del pelo Sequedad de piel | Exfoliación de la piel<br>Reacción cutánea <sup>u</sup><br>Eczema<br>Ampollas Eritema<br>Alopecia Acné Prurito<br>Hiperpigmentación de la piel<br>Lesión de la piel<br>Hiperqueratosis<br>Dermatitis<br>Trastornos en las uñas <sup>v</sup>                                                                                                                                            |                                                                                                         | Eritema multiforme*<br>Síndrome de Stevens-Johnson*<br>Pioderma gangrenoso<br>Necrosis epidérmica tóxica* |
| <b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>            | Dolor en las extremidades<br>Artralgia<br>Dolor de espalda                                                                                                   | Dolor musculoesquelético<br>Espasmos musculares<br>Mialgia<br>Debilidad muscular                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Osteonecrosis mandibular<br>Fístula*                                                                    | Rabdomiolisis*<br>Miopatía                                                                                |
| <b>Trastornos renales y urinarios</b>                                    |                                                                                                                                                              | Fallo renal* Insuficiencia renal aguda*<br>Cromaturia<br>Proteinuria                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Hemorragia del tracto urinario                                                                          | Síndrome nefrótico                                                                                        |
| <b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b> | Inflamación de las mucosas<br>Fatiga <sup>w</sup> Edema <sup>x</sup><br>Pirexia                                                                              | Dolor torácico Dolor<br>Enfermedad similar a la influenza<br>Escalofríos                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Alteración en la cicatrización                                                                          |                                                                                                           |
| <b>Exploraciones complementarias</b>                                     |                                                                                                                                                              | Disminución del peso<br>Disminución del recuento de glóbulos blancos<br>Lipasa elevada Recuento disminuido de plaquetas<br>Disminución de la hemoglobina Amilasa elevada <sup>y</sup><br>Aumento de la aspartato aminotransferasa<br>Aumento de la alanina aminotransferasa<br>Aumento de la creatinina en sangre Aumento de la presión sanguínea<br>Aumento del ácido úrico en sangre | Creatinina<br>fosfoquinasa sanguínea elevada Aumento de la hormona estimulante de la tiroides en sangre |                                                                                                           |

Se han combinado los siguientes términos:

a Nasofaringitis y herpes oral

b Bronquitis, infección del tracto respiratorio inferior, neumonía e infección del tracto respiratorio

|   |                                                                                                                                                                                                            |
|---|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| c | Absceso, absceso en extremidad, absceso anal, absceso gingival, absceso hepático, absceso pancreático, absceso perineal, absceso perirrectal, absceso rectal, absceso subcutáneo y absceso dental          |
| d | Candidiasis esofágica y candidiasis oral                                                                                                                                                                   |
| e | Celulitis e infección cutánea                                                                                                                                                                              |
| f | Sepsis y choque séptico                                                                                                                                                                                    |
| g | Absceso abdominal, sepsis abdominal, diverticulitis y osteomielitis                                                                                                                                        |
| h | Microangiopatía trombótica, púrpura trombocitopénica trombótica, síndrome urémico hemolítico                                                                                                               |
| i | Apetito disminuido y anorexia                                                                                                                                                                              |
| j | Disgeusia, ageusia y alteración del gusto                                                                                                                                                                  |
| k | Síndrome coronario agudo, angina de pecho, angina inestable, oclusión de la arteria coronaria, e isquemia miocárdica                                                                                       |
| l | Fracción de eyección disminuida/anormal                                                                                                                                                                    |
| m | Infarto agudo de miocardio, infarto de miocardio, infarto miocárdico silente                                                                                                                               |
| n | Dolor orofaríngeo y laringofaríngeo                                                                                                                                                                        |
| o | Estomatitis y estomatitis aftosa                                                                                                                                                                           |
| p | Dolor abdominal, dolor en la zona inferior del abdomen y dolor en la zona superior del abdomen                                                                                                             |
| q | Perforación gastrointestinal y perforación intestinal                                                                                                                                                      |
| r | Colecistitis y colecistitis calculosa                                                                                                                                                                      |
| s | Piel amarilla, cambio de color de la piel y trastorno de la pigmentación                                                                                                                                   |
| t | Dermatitis psoriasiforme, erupción exfoliativa, erupción, erupción eritematosa, erupción folicular, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular y erupción prurítica |
| u | Reacción cutánea y trastorno de la piel                                                                                                                                                                    |
| v | Trastorno de las uñas y cambio de color de las uñas                                                                                                                                                        |
| w | Fatiga y astenia                                                                                                                                                                                           |
| x | Edema facial, edema y edema periférico                                                                                                                                                                     |
| y | Amilasa y aumento de amilasa                                                                                                                                                                               |
| * | Incluyendo acontecimientos mortales.                                                                                                                                                                       |

### Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

#### *Infecciones e infestaciones*

Se han notificado casos de infección grave (con o sin neutropenia), incluyendo casos mortales.  
Se han notificado casos de fascitis necrotizante, incluyendo del perineo, en ocasiones mortal.

### *Trastornos de la sangre y del sistema linfático*

Se han notificado casos de microangiopatía trombótica, en algunos casos con desenlace mortal.

### *Trastornos del sistema inmunológico*

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad incluyendo angioedema.

### *Trastornos del sistema nervioso*

Se han notificado pocos casos, algunos mortales, de sujetos con convulsiones y evidencia radiológica del SLPR.

### *Trastornos del metabolismo y de la nutrición*

En pacientes con pNET se notificó una incidencia más alta de acontecimientos de hipoglucemia en comparación con CCRM y GIST. Sin embargo, la mayoría de estas reacciones adversas observadas en ensayos clínicos no se consideraron relacionadas con el tratamiento en estudio.

### *Trastornos hepatobiliares*

Se ha notificado disfunción hepática que puede incluir anomalías en las pruebas de función hepática, hepatitis o insuficiencia hepática.

### *Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo*

Se han notificado casos de pioderma gangrenoso, generalmente reversible tras el cese del tratamiento con sunitinib.

### *Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo*

Se han notificado casos de miopatía y/o rabdomiolisis, algunos con insuficiencia renal aguda. El tratamiento de pacientes con signos o síntomas de toxicidad muscular debe hacerse de acuerdo a la práctica médica habitual.

Se han notificado casos de formación de fístulas algunas veces asociados con necrosis y regresión del tumor, en algunos casos con desenlace mortal.

Se han notificado casos de ONM en pacientes tratados con SUTENT, la mayor parte de los cuales ocurrieron en pacientes que tenían factores de riesgo identificados para la ONM, en particular la exposición a bifosfonatos por vía intravenosa y/o antecedentes de enfermedad dental con necesidad de procedimientos dentales invasivos.

### Población pediátrica

Se realizó un estudio fase I de escalado de dosis con sunitinib oral en 35 pacientes pediátricos y adultos jóvenes (de 2 a 21 años de edad) con tumores sólidos refractarios, la mayoría de los cuales tenían un diagnóstico primario de tumor cerebral. Todos los participantes del estudio experimentaron reacciones adversas, y en aquellos pacientes previamente tratados con antraciclinas o radiación cardiaca, la mayor parte de éstas fueron graves (grado de toxicidad  $\geq 3$ ) e incluyeron cardiotoxicidad. El riesgo de reacciones adversas cardíacas parece mayor en los pacientes pediátricos tratados previamente con radiación cardiaca y antraciclinas, en comparación con aquellos pacientes pediátricos sin exposición previa. No se ha identificado una dosis máxima tolerada de sunitinib para esta población de pacientes debido a las toxicidades limitantes de la dosis. En los pacientes pediátricos sin tratamiento previo con antraciclinas o radiación cardiaca, las reacciones adversas más frecuentes fueron la toxicidad gastrointestinal, neutropenia, fatiga y aumento de la ALT.

Según un análisis farmacocinético/farmacodinámico (PK/PD) y farmacocinético (PK) poblacional, sunitinib en dosis de 25 mg/m<sup>2</sup> al día en el régimen 4/2 en pacientes pediátricos (de 6 a 11 años de edad y de 12 a 17 años de edad) con GIST podría proporcionar exposiciones plasmáticas de sunitinib y, en consecuencia, perfiles de seguridad y eficacia, comparables a los de los pacientes adultos con GIST tratados con 50 mg al día en el régimen 4/2.

## **Everolimus (Afinitor®)**

### Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad está basado en datos agrupados de 2.672 pacientes tratados con Afinitor® en diez ensayos clínicos, que consisten en cinco ensayos fase III aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo y cinco ensayos abiertos fase I y fase II, relacionado con las indicaciones autorizadas.

Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia  $\geq 1/10$ ) a partir de los datos de seguridad agrupados fueron (en orden decreciente): estomatitis, erupción, fatiga, diarrea, infecciones, náusea, disminución del apetito, anemia, disgeusia, neumonitis, edema periférico,

hiperglucemia, astenia, prurito, disminución de peso, hipercolesterolemia, epistaxis, tos y cefalea.

Las reacciones adversas de Grado 3-4 más frecuentes (incidencia  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ) fueron estomatitis, anemia, hiperglucemia, infecciones, fatiga, diarrea, neumonitis, astenia, trombocitopenia, neutropenia, disnea, proteinuria, linfopenia, hemorragia, hipofosfatemia, erupción, hipertensión, neumonía, aumento de alanino aminotransferasa (ALT), aumento de aspartato aminotransferasa (AST) y diabetes mellitus. Los grados siguen la clasificación CTCAE, versión 3.0 y 4.03.

#### Tabla de reacciones adversas

La Tabla 3 presenta la categoría de frecuencia de las reacciones adversas notificadas en el análisis agrupado que se consideró para la agrupación de datos de seguridad. Las reacciones adversas se enumeran según el sistema de clasificación por órganos y sistemas MedDRA y por la categoría de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen utilizando los siguientes criterios: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

**Tabla 1. Reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos**

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

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

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

| \* Ver también subsección “Descripción de reacciones adversas seleccionadas”

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

<sup>b</sup> Incluye diferentes acontecimientos de sangrado de diversas localizaciones no enumerados individualmente

<sup>c</sup> Incluye (frecuentes) neumonitis, enfermedad pulmonar intersticial, infiltración pulmonar y (raras) hemorragia alveolar pulmonar, toxicidad pulmonar y alveolitis

<sup>d</sup> Incluye (muy frecuentes) estomatitis (frecuentes) estomatitis aftosa, úlceras en la boca y en la lengua y (poco frecuentes) glosodinia, glositis

<sup>e</sup> Frecuencia basada en el número de mujeres de 10 a 55 años de edad en los datos agrupados

### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

En ensayos clínicos y notificaciones espontáneas postautorización, everolimus se ha asociado con casos graves de reactivación de hepatitis B, incluyendo casos con desenlace fatal. La reactivación de infección es un efecto esperado durante periodos de inmunosupresión.

En ensayos clínicos y en notificaciones espontáneas postautorización, se ha asociado everolimus con acontecimientos de insuficiencia renal (incluyendo casos con desenlace fatal) y proteinuria. Se recomienda controlar la función renal.

En los ensayos clínicos y en notificaciones espontáneas poscomercialización, everolimus se ha asociado con casos de amenorrea (amenorrea secundaria y otras irregularidades menstruales).

En los ensayos clínicos y en notificaciones espontáneas post autorización, everolimus se ha asociado con casos de neumonía por pneumocystisjirovecii (carinii) (NPJ, NPC), algunos con desenlace mortal.

En los ensayos clínicos y en notificaciones espontáneas post autorización se ha notificado casos de angioedema con y sin uso concomitante de inhibidores de ECA.

### Pacientes de edad avanzada

En la agrupación de datos de seguridad, el 37% de los pacientes tratados con Afinitor® tenían  $\geq 65$  años de edad. El número de pacientes con una reacción adversa que supuso la interrupción del tratamiento con el medicamento fue superior en pacientes con  $\geq 65$  años de edad (20% frente 13%). Las reacciones adversas más frecuentes que supusieron la interrupción del tratamiento fueron neumonitis (incluyendo enfermedad pulmonar intersticial), estomatitis, fatiga y disnea.