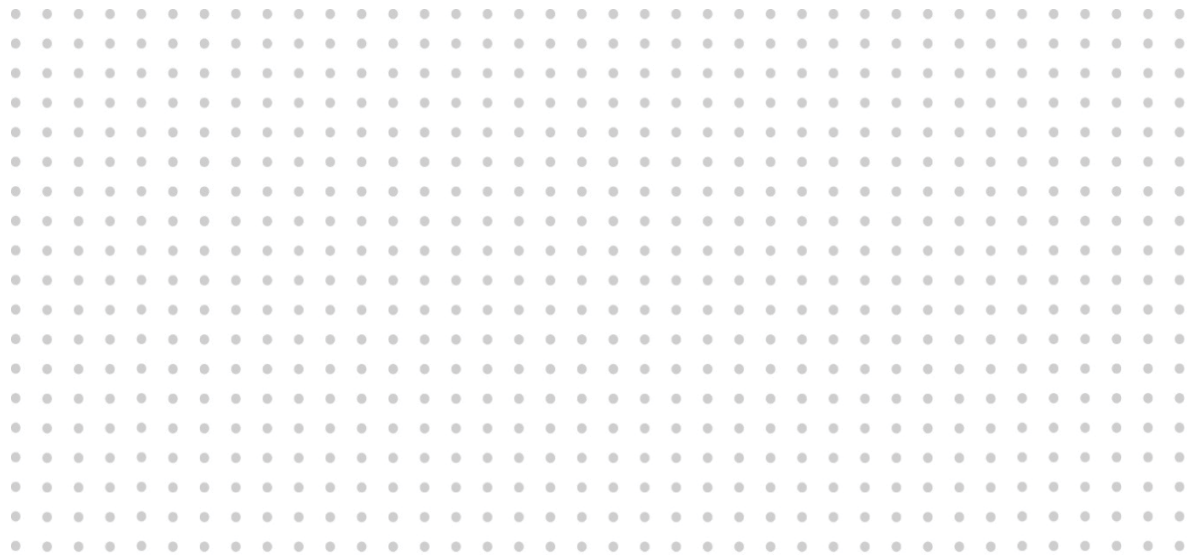


INFORME DE INTERVENCIONES NO FAVORABLES 2018

Condición de Salud: Cáncer de Páncreas

Tecnología Sanitaria Evaluada: Erlotinib

Sistema de Protección Financiera para Diagnósticos y Tratamientos de Alto Costo. Ley N° 20.850.
"Ley Ricarte Soto".



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

Ministerio de Salud. Informe Intervenciones No favorables. Cáncer de Páncreas.
Santiago, MINSAL 2018.

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

Fecha 1ª Edición: 2018

ÍNDICE

| | |
|---|----|
| 1.INTRODUCCIÓN | 4 |
| 2. SOLICITUD EN EVALUACIÓN | 4 |
| 3. CONDICIÓN DE SALUD ANALIZADA | 4 |
| 4. TECNOLOGÍAS SANITARIAS ANALIZADAS | 4 |
| 5. RESUMEN EJECUTIVO | 4 |
| Descripción de la patología y datos epidemiológicos | 4 |
| Eficacia de los tratamientos | 5 |
| 6. DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD | 6 |
| Diagnóstico e identificación de subgrupos | 7 |
| 7. ALTERNATIVAS DISPONIBLES..... | 7 |
| 8. DESCRIPCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS | 8 |
| 9. ANALISIS CRITERIOS DE INGRESO | 9 |
| 10. EFICACIA Y SEGURIDAD DE LOS TRATAMIENTOS | 10 |
| 10.a. Efectividad de los tratamientos | 10 |
| 10.b. Seguridad de los tratamientos | 14 |
| 11. ANÁLISIS ECONÓMICO | 15 |
| 12. IMPLEMENTACIÓN Y EFECTOS EN LAS REDES ASISTENCIALES | 15 |
| 13. REPERCUSIONES ÉTICAS, JURÍDICAS Y SOCIALES..... | 15 |
| 14. ALCANCE Y PLAZO DE LA EVALUACIÓN | 15 |
| 15. CONCLUSIÓN | 15 |
| 16. REFERENCIAS | 16 |
| 17. AGRADECIMIENTOS..... | 19 |

CÁNCER DE PÁNCREAS

1. INTRODUCCIÓN

Se considerarán para su evaluación aquellas solicitudes realizadas conforme al 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. Estas solicitudes no son vinculantes para el Ministerio de Salud, debiendo, sin embargo, tomar especialmente en cuenta aquellas solicitudes y opiniones que hayan sido realizadas por sus comisiones técnicas asesoras y por las asociaciones de pacientes incluidas en el Registro de Asociaciones de Pacientes que crea la Ley 20.850.

De igual forma, para ser incorporadas en el proceso de evaluación científica de la evidencia, cada intervención debe cumplir con los criterios establecidos en el Artículo 6° del Reglamento mencionado, según lo indicado en el Numeral 9 del presente informe.

2. SOLICITUD EN EVALUACIÓN

Erlotinib para el tratamiento de Cáncer de páncreas.

3. CONDICIÓN DE SALUD ANALIZADA

Cáncer de páncreas metastásico.

4. TECNOLOGÍAS SANITARIAS ANALIZADAS

Erlotinib en combinación con gemcitabina para el tratamiento de pacientes con cáncer de páncreas metastásico.

5. RESUMEN EJECUTIVO

Descripción de la patología y datos epidemiológicos

Este informe evalúa erlotinib en combinación con gemcitabina para pacientes con cáncer de páncreas metastásico. Erlotinib no está cubierto por la Ley 20.850.

Existen diferentes tipos de cáncer de páncreas que se diferencian de acuerdo al origen, sin embargo, más del 90% de los tumores pancreáticos corresponden al adenocarcinoma ductal de páncreas(1).

El adenocarcinoma ductal de páncreas, la variedad más frecuente de neoplasia originada en este órgano, es uno de los cánceres digestivos más importantes, principalmente por un aumento en su incidencia durante los últimos años en países desarrollados y por el mal pronóstico que conlleva (2); su supervivencia a 5 años, para el total de los pacientes, es de alrededor de un 5%. La mayoría se presentan con enfermedad avanzada; no obstante, en los casos de enfermedad localizada, susceptible de tratamiento quirúrgico, la recurrencia también es alta, con una supervivencia a 5 años de 20% para los pacientes operados

En Chile el año 2012 se diagnosticaron 1.152 casos nuevos de cáncer de páncreas, lo que representa un 2,9% de todos los cánceres y la mortalidad fue de 1.246 personas(3). La mayoría de los casos y muertes por esta enfermedad se presentan en pacientes mayores de 50 años (4).

Eficacia de los tratamientos

Se identificaron 8 revisiones sistemáticas (5–12) que incluyeron múltiples estudios. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de cáncer de páncreas tipo adenocarcinoma, localmente avanzado o metastásico, con enfermedad medible o evaluable, confirmado histológica o citológicamente, en estado funcional 0-2 de la ECOG, con función hematológica, renal y hepáticas adecuadas.

Se evaluó erlotinib en dosis de 100mg ó 150 mg/ día vía oral versus placebo, ambos grupos recibieron gemcitabina. Los desenlaces que se evaluaron fueron los siguientes: supervivencia global, supervivencia libre de progresión, tasa de respuesta, duración de la respuesta, toxicidad, calidad de vida y correlación del nivel de HER1/EGFR en tejido con la respuesta.

En comparación a gemcitabina más placebo, erlotinib más gemcitabina probablemente no disminuye la mortalidad, o tiene un escaso efecto y probablemente no aumenta los efectos adversos severos.

Dado que la intervención no tiene efecto o tiene escaso efecto en los desenlaces evaluados no cumple con el Título III De las Evaluaciones Favorables 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, por lo que no se continúa con la evaluación.

Cuadro resumen cumplimiento etapas de evaluación

| Problema de Salud | Tratamiento solicitado | ¿Fue evaluado? | Favorable/ No favorable | Etapas en que se excluye | Observaciones |
|--------------------|------------------------|----------------|-------------------------|--------------------------|---------------|
| Cáncer de páncreas | Erlotinib | Si | No favorable | Efectividad | |

6. DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD

El páncreas es una glándula ubicada de manera transversal en el retroperitoneo, delimita con el duodeno se extiende desde este punto hasta el hilio esplénico. Está formado por dos componentes principales: uno exocrino, el cual produce enzimas que ayudan a digerir alimentos, en particular las grasas y otro endocrino formado por los islotes de Langerhans, encargados de producir hormonas específicas, siendo la más importante la insulina(13,14).

Existen diferentes tipos de cáncer de páncreas que se diferencian de acuerdo al origen, sin embargo, más del 90% de los tumores pancreáticos corresponden al adenocarcinoma ductal de páncreas(1).

El adenocarcinoma ductal de páncreas, la variedad más frecuente de neoplasia originada en este órgano, es uno de los cánceres digestivos más importantes, principalmente por un aumento en su incidencia durante los últimos años en países desarrollados y por el mal pronóstico que conlleva (2); su supervivencia a 5 años, para el total de los pacientes, es de alrededor de un 5%. La mayoría se presentan con enfermedad avanzada; no obstante, en los casos de enfermedad localizada, susceptible de tratamiento quirúrgico, la recurrencia también es alta, con una supervivencia a 5 años de 20% para los pacientes operados (15).

Su origen es multifactorial con factores de riesgo que predisponen la alteración celular(16). Algunos de estos son: edad avanzada, tabaco, obesidad, diabetes mellitus de inicio tardío sin factores de riesgo de diabetes, cáncer de páncreas hereditario, pancreatitis hereditaria, pancreatitis crónica.

Los síntomas difieren de acuerdo a la ubicación, algunos de éstos son: baja de peso y falta de apetito, náuseas, vómitos, compromiso del estado general, ictericia(17).

En Chile el año 2012 se diagnosticaron 1.152 casos nuevos de cáncer de páncreas, lo que representa un 2,9% de todos los cánceres y la mortalidad fue de 1.246 personas(3). La mayoría de los casos y muertes por esta enfermedad se presentan en pacientes mayores de 50 años (4).

Del punto de vista del tratamiento sistémico, que cobra especial relevancia por la agresividad de esta patología, una característica distintiva de esta enfermedad, es la ausencia de biomarcadores predictivos para identificar pacientes que se beneficien de terapias biológicas; asimismo, la respuesta a la quimioterapia citotóxica es pobre. No obstante, en pacientes con enfermedad avanzada y en buen estado funcional, el uso de quimioterapia paliativa (ej. Esquema FOLFIRINOX) puede mejorar sobrevida y calidad de vida.

En este escenario, es urgente incorporar nuevas estrategias de tratamiento para esta enfermedad (15).

Diagnóstico e identificación de subgrupos

El cáncer de páncreas se diagnostica mediante imágenes que permitan localizar la lesión. El examen de rutina es la tomografía axial computarizada de tórax, abdomen y pelvis. Por otra parte, las imágenes por resonancia magnética crean imágenes detalladas de las partes de su cuerpo. En casos seleccionados se realiza un PET/CT con glucosa(3).

Otro estudio que se realiza es la ecografía, que usa ondas sonoras para producir imágenes del páncreas u otros órganos.

La colangiopancreatografía permite observar los conductos pancreáticos y conductos biliares, esto puede ayudar a diagnosticar un tumor pancreático que esté bloqueando un conducto, y ayudar a planificar una cirugía.

Los exámenes de sangre también son útiles para el diagnóstico, estos son las pruebas de función hepática, marcadores tumorales (CA 19-9 y antígeno carcinoembrionario). Otras pruebas sanguíneas incluyen los que evalúan función renal y médula ósea.

El subgrupo que se evaluará corresponde a pacientes con cáncer de páncreas metastásico.

7. ALTERNATIVAS DISPONIBLES

Las alternativas de tratamiento para este subgrupo de pacientes son las siguientes:

1. Quimioterapia, detiene o hace más lento el crecimiento de las células cancerosas. (3). Entre estos se encuentra: gemcitabina, fluorouracilo, cisplatino, oxaluplatino, nab-paclitaxel. El objetivo del tratamiento es paliativo.
2. Radiofármacos, pueden tomarse oralmente o ser inyectados.
3. Cirugía, se realiza cuando no hay metástasis a distancia.

8. DESCRIPCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS

Erlotinib es un inhibidor del receptor del factor de crecimiento epidérmico de la tirosina quinasa del factor de crecimiento epidérmico humano tipo 1 (EGFR, conocido como HER1). Erlotinib inhibe la fosforilación intracelular del EGFR, el cual se expresa en la superficie de las células normales y cancerosas.

Erlotinib

Registro e Indicación

Erlotinib cuenta con registro e indicación en el Instituto de Salud Pública para la condición evaluada.

Tabla 1. Registro de erlotinib en Instituto de Salud Pública

| Registro | Nombre | Fecha Registro ISP | Empresa | Principio Activo |
|------------|---|--------------------|------------------------------|-----------------------|
| F-23569/17 | Erloven comprimidos recubiertos 100 mg | 04/08/2017 | Seven Pharma Chile S.p.A. | Erlotinib Clorhidrato |
| F-23570/17 | Erloven comprimidos recubiertos 150 mg | 04/08/2017 | Seven Pharma Chile S.p.A. | Erlotinib Clorhidrato |
| F-23568/17 | Erloven comprimidos recubiertos 25 mg | 04/08/2017 | Seven Pharma Chile S.p.A. | Erlotinib Clorhidrato |
| F-14989/15 | Tarceva comprimidos recubiertos 100 mg | 27/07/2005 | Roche Chile Ltda. | Erlotinib Clorhidrato |
| F-23177/16 | Tarceva comprimidos recubiertos 100 mg | 18/11/2016 | Roche Chile Ltda. | Erlotinib Clorhidrato |
| F-14990/15 | Tarceva comprimidos recubiertos 150 mg | 27/07/2005 | Roche Chile Ltda. | Erlotinib Clorhidrato |
| F-23178/16 | Tarceva comprimidos recubiertos 150 mg | 17/11/2016 | Roche Chile Ltda. | Erlotinib Clorhidrato |
| F-14988/15 | Tarceva comprimidos recubiertos 25 mg | 27/07/2005 | Roche Chile Ltda. | Erlotinib Clorhidrato |
| F-23175/16 | Tarceva comprimidos recubiertos 25 mg (Erlotinib) | 17/11/2016 | Roche Chile Ltda. | Erlotinib Clorhidrato |
| F-23554/17 | Tirleb comprimidos recubierto 150 mg (Erlotinib) | 25/07/2017 | Laboratorio LKM Chile S.p.A. | Erlotinib Clorhidrato |
| F-23553/17 | Tirleb comprimidos recubiertos 100 mg (Erlotinib) | 24/07/2017 | Laboratorio LKM Chile S.p.A. | Erlotinib Clorhidrato |

Posología

100 mg administrados al menos una hora antes o dos horas después de la ingestión de alimentos, en combinación con gemcitabina(18).

9. ANALISIS CRITERIOS DE INGRESO

Las tecnologías evaluadas en el presente informe cumplen los criterios establecidos en el artículo n.º 6 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 7º y 8º de la Ley N° 20.850. Estos son:

1. Cobertura por la Ley 20.850: Las solicitudes de incorporación sólo pueden versar sobre diagnósticos o tratamientos basados ambos en exámenes diagnósticos y de seguimiento y, en el caso de tratamientos, además en medicamentos, elementos de uso médico o alimentos.
2. Pertinencia de la indicación: Los diagnósticos y tratamientos evaluados deberán, al momento de la solicitud, contar con registro o autorización con la indicación para la que ha sido propuesta la evaluación, en algún país que cuente con una autoridad regulatoria de alta vigilancia sanitaria (Instituto de Salud Pública, Agencia Europea de Medicamentos, FDA). Esta información fue extraída con fecha máxima el 29 de junio de 2018, del sitio electrónico del Instituto de Salud Pública.
3. Seguridad: Los diagnósticos y tratamientos evaluados no deberán tener reportes de reacciones adversas serias que hayan implicado una recomendación de restricción de uso en el grupo de pacientes a evaluar o hayan sido cancelados o suspendidos los permisos o registros por alguna autoridad regulatoria de referencia (Instituto de Salud Pública, Agencia Europea de Medicamentos, FDA). Esta información fue provista por el Instituto de Salud Pública mediante Ordinario N° 591 del 05 de junio de 2018.
4. Umbral: Sólo podrán ser objeto de evaluación aquellos diagnósticos y tratamientos cuyo costo sea igual o superior al umbral nacional al que se refiere el artículo 6º de la ley y que se encuentra fijado, a la fecha de elaboración de este informe, en \$2.418.399, según consta en el Decreto N° 80 del 23 de octubre de 2015, de los Ministerios de Salud y Hacienda.
5. Disponibilidad del Fondo: Los presupuestos estimados de diagnósticos y tratamiento evaluados no deben superar el 110% del fondo disponible que fija el Ministerio de Hacienda, previo al proceso de solicitud de información a proveedores. Para efectos de la determinación del cumplimiento de este criterio, se utilizó la disponibilidad presupuestaria preliminar informada por el Ministerio de Hacienda a través del Ordinario N° 659 del 24 de abril de 2018, fijándose un gasto máximo de \$5.905 Millones de pesos (110% del fondo disponible) para el año 2019.

10. EFICACIA Y SEGURIDAD DE LOS TRATAMIENTOS

10.a. Efectividad de los tratamientos

En esta etapa se evaluó la eficacia de erlotinib en combinación con gemcitabina para el tratamiento de pacientes con cáncer de páncreas metastásico.

Erlotinib

Análisis y definición de los componentes de la pregunta

| | |
|------------------------------|--|
| Población | Adultos mayores de 18 años con cáncer de páncreas, localmente avanzado, no resecable o metastásico. |
| Intervención | Erlotinib más Gemcitabina |
| Comparación | Placebo más Gemcitabina |
| Desenlaces (outcomes) | Sobrevida global, mortalidad. Secundarios: efectos adversos, sobrevida libre de progresión, tasa de respuesta, duración de la respuesta, toxicidad, calidad de vida, y correlación del nivel de HER1/EGFR en tejido con la respuesta. |

Resultados de la búsqueda de evidencia

- El único estudio identificado (19) proviene de la evidencia contenida en la matriz de Epistemonikos.
- No se identificaron estudios adicionales no incluidos en revisiones sistemáticas mediante la búsqueda complementaria.

Tabla 2. Características de la evidencia encontrada

| | |
|---|---|
| Cuál es la evidencia. | Se identificaron 8 revisiones sistemáticas (5–12) que incluyeron múltiples estudios, entre ellos 3 ensayos controlados aleatorizados, de los cuales sólo uno responde a la pregunta de interés, el ensayo NCIC CTG PA.3 (19). Para mayores detalles consultar Matriz de Evidencia ¹ . |
| Qué tipos de pacientes incluyeron los estudios ² | Criterios de inclusión: Cáncer de páncreas tipo adenocarcinoma, localmente avanzado o metastásico, con enfermedad medible o evaluable, confirmado histológica o citológicamente, en estado funcional 0-2 de la ECOG, con función hematológica, renal y hepáticas adecuadas. Se permitía radioterapia previa para la enfermedad local si a la vez se había documentado progresión después de dicho tratamiento y éste hubiese |

¹ Erlotinib más gemcitabina para el cáncer de páncreas localmente avanzado no resecable o metastásico: <https://www.epistemonikos.org/matrixes/5b3cf9a06ec0d668088fc1dc>

² La dosis para los primeros 50 pacientes reclutados fue de 100 mg/día; Posteriormente, tras comprobarse que no había un aumento relevante de la toxicidad, se subió a 150 mg/día en algunos centros seleccionados de Canadá, pero no en los centros de otros países (Eran 17 países en total).

| | |
|--|---|
| | <p>terminado al menos 4 semanas antes de la aleatorización. No se permitía quimioterapia previa, exceptuando 5 Fluorouracilo o Gemcitabina concurrente con la radioterapia a la enfermedad local.</p> <p>Características basales: Mediana de edad 63 años, 80% ECOG 0-1, 75% con metástasis a distancia, 8% con radioterapia previa y 8% con antecedente de progresión luego de la cirugía previa del tumor primario.</p> |
| Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios | <p>Intervención: Erlotinib 100 ó 150 mg/día*, vía oral.</p> <p>Comparación: Placebo.</p> <p>Ambos grupos recibieron Gemcitabina, 1000 mg/m² en infusión intravenosa de 30 minutos; el primer ciclo fue administrada en días 1, 8, 15, 22, 29, 36 y 43, con una semana de descanso (Duración del ciclo de 8 semanas); desde el ciclo 2 se usó la misma dosis en días 1,8 y 15, con una semana de descanso (Ciclos de 4 semanas).</p> <p>El tratamiento se administró en ambas ramas hasta progresión de enfermedad o toxicidad inmanejable.</p> |
| Qué tipo de desenlaces se midieron | <p>Desenlace primario: Sobrevida global.</p> <p>Desenlaces secundarios: Sobrevida libre de progresión, tasa de respuesta, duración de la respuesta, toxicidad, calidad de vida, y correlación del nivel de HER1/EGFR en tejido con la respuesta.</p> |
| Financiamiento de los estudios | El estudio fue financiado por OSI Pharmaceuticals, Melville, NY. |

Resumen de resultados

Tabla 3. Resumen de evidencia para erlotinib en pacientes con cáncer de páncreas localmente avanzado, irreseccable o metastásico.

| Erlotinib más gemcitabina para cáncer de páncreas avanzado | | | | | | |
|--|--|---------------------------|-----------------------------|---|---------------------------------|---|
| Pacientes | Cáncer de páncreas, localmente avanzado, irreseccable o metastásico. | | | | | |
| Intervención | Erlotinib más gemcitabina | | | | | |
| Comparación | Gemcitabina más placebo | | | | | |
| Desenlaces | Efecto relativo (IC 95%) | Efecto absoluto estimado* | | | Certeza de la evidencia (GRADE) | Mensajes clave en términos sencillos |
| | | CON gemcitabina | CON Erlotinib + gemcitabina | Diferencia (IC 95%) | | |
| Mortalidad Medido a 1 año | RR 0,92 (0,85 a 1,00) (1 ensayo/ 569 pacientes) (19) | 831 por 1000 | 765 por 1000 | 66 menos (ME: 0 a 125 menos) | ⊕⊕⊕○ Moderada | La adición de erlotinib probablemente no disminuye la mortalidad, o tiene un escaso efecto. |
| Efectos adversos severos Mediana de seguimiento : 1 año aprox. | RR 1,08 (0,78 a 1,49) (1 ensayo/ 562 pacientes) (19) | 204 por 1000 | 220 por 1000 | 16 más (ME: 45 menos a 100 más) | ⊕⊕⊕○ Moderada | La adición de erlotinib probablemente no aumenta los efectos adversos severos. |

ME: Margen de error (Intervalo de confianza del 95%).

RR: Riesgo relativo.

GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group (ver más adelante).

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

¹ Se disminuyó la certeza de la evidencia por imprecisión, ya que el intervalo de confianza incluye la posibilidad de un efecto mínimo o inexistente, en el caso de mortalidad, o de un mayor riesgo con la intervención, en el caso de efectos adversos severos.

Consideraciones adicionales para la toma de decisión

▪ **A quién se aplica y a quién no se aplica esta evidencia**

Esta evidencia se aplica a pacientes en buen estado funcional, con adenocarcinoma de páncreas localmente avanzado irreseccable, o con metástasis a distancia, sin tratamiento sistémico antineoplásico previo (a excepción de aquellos que recibieron quimioterapia como radiosensibilizante en el tratamiento de su enfermedad local), independiente de la expresión de HER1/EGFR en sus tumores, que, por cierto, hoy en día no se utiliza como biomarcador predictivo para el uso de los inhibidores de tirosina kinasa de EGFR (Ej. Erlotinib) y no discriminó, en este estudio a los pacientes que finalmente se beneficiaron del tratamiento. No se aplica a pacientes con histologías distintas de adenocarcinoma (Ej. Neuroendocrino), pacientes que están en mal estado funcional, que ya recibieron quimioterapia paliativa (Ej. FOLFIRINOX) ni a aquellos con mala función hepática (aunque los autores no especificaron un nivel de corte de bilirrubina).

▪ **Sobre los desenlaces incluidos en este resumen**

Incluimos mortalidad como desenlace crítico para la toma de decisiones, en esta patología de reconocido mal pronóstico dentro de la oncología en general y con pocas alternativas de terapia. Si bien podría haber un beneficio estadísticamente significativo tras la adición de Erlotinib, la magnitud de éste es de dudosa relevancia clínica, con una diferencia entre el grupo intervención y control de menos de 10 días de mediana de supervivencia global; este beneficio es claramente inferior a lo que se logra con otras intervenciones actualmente disponibles y que ya fueron comparadas en estudios randomizados con Gemcitabina sola, como quimioterapia paliativa con FOLFIRINOX (20) o, en menor medida, la adición de Nab-Paclitaxel a Gemcitabina (21).

Para una mejor comprensión de los resultados del desenlace relacionado con supervivencia global, se consideró la mortalidad.

En otros desenlaces reportados por los autores, no hubo mejoría en tasa de respuesta, y la diferencia en la supervivencia libre de progresión tampoco llegó a los 10 días, pero también alcanzó la significancia estadística. En la misma línea, dentro de otro desenlace también reportado por

los autores, no hubo diferencia en calidad de vida entre el grupo intervención y control, excepto en el reporte de la diarrea, que empeoró con erlotinib (19).

En cuanto a los efectos adversos severos, la adición de Erlotinib probablemente no los aumenta (en globo), pero es destacable que las 6 muertes relacionadas a tratamiento fueron en la rama intervención, como asimismo 7 de las 8 enfermedades pulmonares intersticiales que se atribuyen a la terapia. Dentro de efectos adversos de menor grado, los pacientes con gemcitabina más erlotinib tuvieron más rash, diarrea, infecciones y mucositis, que los tratados con gemcitabina más placebo.

▪ **Diferencia entre este resumen y otras fuentes**

Las conclusiones de este informe difieren parcialmente con las de las revisiones sistemáticas identificadas que analizan la misma pregunta, destacando que todas ellas se centran en el análisis del mismo ensayo. En general, todas ellas concluyen que existiría un efecto de escasa cuantía, mientras que este informe interpreta los hallazgos como probablemente negativos.

Las conclusiones son parcialmente concordantes con las revisiones sistemáticas que utilizan la técnica de metaanálisis en red. Una de ellas pone esta alternativa terapéutica como una de muchas opciones igualmente efectiva (9), mientras que otra establece que existirían alternativas más efectivas (6).

Dado que la intervención no tiene efecto o tiene escaso efecto en los desenlaces evaluados no cumple con el Título III De las Evaluaciones Favorables 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, por lo que no se continúa con la evaluación.

10.b. Seguridad de los tratamientos

Tabla 4. Reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos reportados por la European Medicines Agency

| Sistema Corporal | Muy Frecuente ($\geq 1/10$) | Frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) | Poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) | Raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) | Muy raros ($< 1/10.000$) |
|---|--|---|--|---|--|
| Trastornos oculares | | Queratitis Conjuntivitis | Cambios en las pestañas | | Perforación de la córnea Ulceración de la córnea Uveitis |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | | Epistaxis | Enfermedad pulmonar intersticial (EPI) ³ | | |
| Trastornos gastro-intestinales | Diarrea | Hemorragias gastro-intestinales | Perforación gastro-intestinal | | |
| Trastornos hepatobiliares | Anormalidades en el test de función hepática | | | Fallo hepático | |
| Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo | | Alopecia Piel seca Paroniquia Foliculitis Acné/ Dermatitis acneiforme Grietas en la piel | Hirsutismo Cambios en las cejas -Uñas quebradizas y sueltas -Reacciones cutáneas leves como hiperpigmentación | Síndrome eritrodisestesia palmo-plantar | -Síndrome Stevens-Johnson/necrosis epidérmica tóxica |
| Trastornos renales y urinarios | | Insuficiencia renal | Nefritis Proteinuria | | |

Fuente: Anexo 1. Ficha técnica o resumen de las características de European Medicines Agency (EMA).

El Instituto de Salud Pública reporta como RAM: alopecia, dolor de mandíbula, crecimiento de pestañas, infección a la piel, infección de vías urinarias y muerte, notificadas entre el año 2015 y junio del 2017.

11. ANÁLISIS ECONÓMICO

No se evaluó esta dimensión, en conformidad con el Título III De las Evaluaciones Favorables 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.

12. IMPLEMENTACIÓN Y EFECTOS EN LAS REDES ASISTENCIALES

No se evaluó esta dimensión, en conformidad con el Título III De las Evaluaciones Favorables 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.

13. REPERCUSIONES ÉTICAS, JURÍDICAS Y SOCIALES

No se evaluó esta dimensión, en conformidad con el Título III De las Evaluaciones Favorables 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. 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.

15. 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 no favorable, de acuerdo a lo establecido en el Título III. de las Evaluaciones Favorables de la Norma Técnica N° 0192 de este mismo ministerio

16. REFERENCIAS

1. Vaquero E;Castelles A. Gastroenterología y hepatología. Problemas comunes en la práctica clínica.Sección 5.Páncreas y vías Biliares [Internet]. 2ª edición. España; 2012. Available from: <http://www.aegastro.es/publicaciones/publicaciones-aeg/problemas-comunes-en-la-practica-clinica/libro-de-gastroenterologia-y-hepatologia-problemas-comunes-en-la-practica-clinica-2a-edicion>
2. Rahib L, Smith BD, Aizenberg R, Rosenzweig AB, Fleshman JM, Matrisian LM. Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States. *Cancer Res.* 2014 Jun;74(11):2913–21.
3. Instituto Oncológico Fundación Arturo López Pérez. Cáncer de páncreas [Internet]. Available from: <https://www.institutoncologicofalp.cl/diagnostico-y-tratamiento/cancer-de-pancreas/>
4. Caglevic C, Gallardo J, De la torre M, Mahave M et al. Recomendaciones sobre el manejo del cáncer de páncreas tipo adenocarcinoma en Latinoamérica. Reunión del Consenso del Simposio Latinoamericano de Gastroenterología Oncológica (SLAGO) y de la Asociación Ibero Latinoamericana de Terapia Radiante (ALATRO), V. *Rev Med Chil.* 2016;144:1305–18.
5. Ottaiano A, Capozzi M, De Divitiis C, De Stefano A, Botti G, Avallone A, et al. Gemcitabine mono-therapy versus gemcitabine plus targeted therapy in advanced pancreatic cancer: a meta-analysis of randomized phase III trials. *Acta Oncol (Madr).* 2017 Mar;56(3):377–83.
6. Chan K, Shah K, Lien K, Coyle D, Lam H, Ko Y-J. A Bayesian Meta-Analysis of Multiple Treatment Comparisons of Systemic Regimens for Advanced Pancreatic Cancer. Brody JR, editor. *PLoS One.* 2014 Oct;9(10):e108749.
7. Zagouri F, Sergentanis TN, Chrysikos D, Zografos CG, Papadimitriou CA, Dimopoulos M-A, et al. Molecularly Targeted Therapies in Metastatic Pancreatic Cancer. *Pancreas.* 2013 Jul;42(5):760–73.
8. Funakoshi T, Latif A, Galsky MD. Safety and efficacy of addition of VEGFR and EGFR-family oral small-molecule tyrosine kinase inhibitors to cytotoxic chemotherapy in solid cancers: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Cancer Treat Rev.* 2014 Jun;40(5):636–47.
9. Gresham GK, Wells GA, Gill S, Cameron C, Jonker DJ. Chemotherapy regimens for advanced pancreatic cancer: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Cancer.* 2014 Dec;14(1):471.

10. Yang Z-Y, Yuan J-Q, Di M-Y, Zheng D-Y, Chen J-Z, Ding H, et al. Gemcitabine Plus Erlotinib for Advanced Pancreatic Cancer: A Systematic Review with Meta-Analysis. Biondi-Zoccai G, editor. PLoS One. 2013 Mar;8(3):e57528.
11. Tian W, Ding W, Kim S, Xu X, Pan M, Chen S. Efficacy and safety profile of combining agents against epidermal growth factor receptor or vascular endothelium growth factor receptor with gemcitabine-based chemotherapy in patients with advanced pancreatic cancer: A meta-analysis. Pancreatology. 2013 Jul;13(4):415–22.
12. Wang Y, Hu G, Zhang Q, Tang N, Guo J, Liu L, et al. Efficacy and safety of gemcitabine plus erlotinib for locally advanced or metastatic pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. Drug Des Devel Ther. 2016 Jun;10:1961.
13. Cancer.Net [Internet]. Available from: <https://www.cancer.net/es/tipos-de-cáncer/cáncer-de-páncreas/panorama-general>
14. Riveros R, Nieto J, Muñoz A VF. Cáncer de páncreas. Rosario E universidad del, editor. 2008.
15. Kamisawa T, Wood LD, Itoi T, Takaori K. Pancreatic cancer. Lancet. 2016 Jul;388(10039):73–85.
16. P A. Cáncer de páncreas. Revisión de Tema. Asoc Colomb Gastroenterol Endosc Dig Coloproctología y Hepatol [Internet]. 2006; Available from: <http://www.scielo.org.co/pdf/rcg/v21n3/v21n3a08.pdf>
17. American cancer society [Internet]. Available from: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-pancreas/deteccion-diagnostico-clasificacion-por-etapas/senales-y-sintomas.html>
18. European Medicines Agency (EMA). Ficha técnica o resumen de las características técnicas.Erlotinib [Internet]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000618/WC500033994.pdf
19. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, Figer A, Hecht JR, Gallinger S, et al. Erlotinib Plus Gemcitabine Compared With Gemcitabine Alone in Patients With Advanced Pancreatic Cancer: A Phase III Trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. J Clin Oncol. 2007 May;25(15):1960–6.
20. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Bouché O, Guimbaud R, Bécouarn Y, et al. FOLFIRINOX versus Gemcitabine for Metastatic Pancreatic Cancer. N Engl J Med. 2011 May;364(19):1817–25.

21. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, Chiorean EG, Infante J, Moore M, et al. Increased Survival in Pancreatic Cancer with nab-Paclitaxel plus Gemcitabine. *N Engl J Med.* 2013 Oct;369(18):1691–703.

17. AGRADECIMIENTOS

Se agradece a los especialistas que participaron en la discusión sobre la eficacia del tratamiento.