



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud



INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN – IETSI

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 002-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2020 EFICACIA Y SEGURIDAD DE LANREOTIDA PARA EL TRATAMIENTO DE TUMOR NEUROENDOCRINO PRIMARIO GASTROINTESTINAL, ESTADIO CLINICO IV, GRADO 2, SIN TRATAMIENTO PREVIO



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



DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS

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

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD

Enero, 2020



EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI-EsSalud.
2. Verónica Victoria Peralta Aguilar – Sub Gerente, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias – IETSI-EsSalud.
3. Paula Alejandra Burela Prado – Directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias e Investigación – IETSI-EsSalud.
4. Karen Estefany Neira Cruzado – Equipo Técnico Evaluador, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias – IETSI-EsSalud.
5. Akram Abdul Hernández Vásquez - Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-EsSalud.



REVISOR CLÍNICO

- Alberto Alejandro Teruya Gibu – Médico Endocrinólogo, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins – EsSalud.



CONFLICTO DE INTERÉS

El revisor clínico y los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto a los productos farmacéuticos evaluados.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.

CITACIÓN

IETSI-ESSALUD. Eficacia y seguridad de lanreotida para el tratamiento de tumor neuroendocrino primario gastrointestinal, estadio clínico IV, grado 2, sin tratamiento previo. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.° 002-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2020. Lima, Perú. 2020.

LISTA DE SIGLAS Y ACRÓNIMOS

BRISA	Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CENETEC	Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas
ETS	Evaluación de Tecnologías Sanitarias
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
EMA	European Medicines Agency
ESMO	The European Society for Medical Oncology
FDA	Food and Drug Administration
G-I-N	The Guidelines International Network
GPC	Guía de Práctica Clínica
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard ratio o tasa de riesgo instantánea
IETSI	Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación
IQWiG	Institute for Quality and Efficiency in Health Care
ITT	Intención a tratar
KM	Kaplan-Meier
MA	Metaanálisis
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIH	National Institutes of Health
PICO	Paciente, Intervención, Comparación, Resultado
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire Core 30
QLQ-G.I.NET21	Quality of Life Gastrointestinal Neuroendocrine Tumour 21
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RR	Riesgo relativo

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 002-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2020
EFICACIA Y SEGURIDAD DE LANREOTIDA PARA EL TRATAMIENTO DE TUMOR NEUROENDOCRINO PRIMARIO GASTROINTESTINAL,
ESTADIO CLINICO IV, GRADO 2, SIN TRATAMIENTO PREVIO



RS	Revisión Sistemáticas
SG	Sobrevida global
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SLP	Sobrevida libre de progresión
SMC	Scottish Medicines Consortium
TNE	Tumores neuroendocrinos
TNE-GI	Tumores neuroendocrinos gastrointestinal
TNE-GEP	Tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos



CONTENIDO

I.	RESUMEN EJECUTIVO	6
II.	INTRODUCCIÓN	10
A.	ANTECEDENTES.....	10
B.	ASPECTOS GENERALES	11
C.	TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: LANREOTIDA.....	13
III.	METODOLOGÍA	15
A.	ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	15
B.	TÉRMINOS DE BÚSQUEDA.....	15
C.	CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD	15
IV.	RESULTADOS	17
A.	SINOPSIS DE LA EVIDENCIA.....	18
B.	DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA	20
i.	GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA.....	20
ii.	EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS	24
iii.	ENSAYOS CLINICOS.....	27
V.	DISCUSIÓN	33
VI.	CONCLUSIONES	37
VII.	RECOMENDACIONES	39
VIII.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	40
IX.	MATERIAL SUPLEMENTARIO	44

I. RESUMEN EJECUTIVO

- Los tumores neuroendocrinos (TNE) son un grupo heterogéneo de neoplasias que surgen de las células del sistema endocrino y el nervioso. No se han identificado datos epidemiológicos locales. No obstante, en los Estados Unidos se ha observado un crecimiento gradual en la incidencia, de 1.9 a 5.2/100 000 personas por año, a lo largo de las últimas tres décadas. Los TNE del tracto gastrointestinal (TNE-GI) representan aproximadamente dos tercios de todos los casos de TNE y son el segundo tipo de tumor gastrointestinal más común.
- La primera línea de tratamiento para los pacientes con TNE localizados, es la cirugía. Sin embargo, en casos avanzados (cuando se presentan las metástasis), el tratamiento es paliativo y limitado al control de la progresión de la enfermedad. En el contexto de EsSalud, actualmente no se cuenta con un tratamiento que permita el control de la progresión de enfermedad de estos pacientes. Así, especialistas locales consideran que lanreotida podría brindar un beneficio en el control del crecimiento y progresión tumoral para dichos pacientes.
- Lanreotida (Somatuline® Depot) es un octapéptido cíclico sintético análogo a la somatostatina natural. Lanreotida ha sido aprobado por la FDA y EMA para el tratamiento de pacientes con tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (TNE-GEP).
- La búsqueda de la evidencia se realizó en las bases de datos bibliográficas: PubMed, Scopus y OVID. Adicionalmente, se amplió la búsqueda revisando la evidencia generada por grupos internacionales que realizan revisiones sistemáticas, evaluaciones de tecnologías sanitarias y guías de práctica clínica. La búsqueda de la literatura científica identificó tres guías de práctica clínica (GPC), dos evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) y un ensayo clínico aleatorizado (ECA) fase III con dos publicaciones, el estudio CLARINET.
- Las GPC de la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), Singh et al., 2017 y *Alberta Health Services* recomiendan el uso de lanreotida como tratamiento para pacientes con TNE. Dentro de la evidencia empleada incluyen al único ECA, CLARINET publicado por Caplin et al. en 2014, que evalúa el uso de lanreotida vs. placebo en pacientes con TNE.
- La ETS de *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) no brinda ninguna recomendación sobre el uso de lanreotida en la población de interés. Mientras que la ETS realizada por el Ministerio de Salud de Chile, aprobó el uso de

lanreotida como tratamiento de alto costo en pacientes con TNE gastroenteropancreáticos avanzados, bien o moderadamente diferenciados.

- El ensayo clínico CLARINET es un estudio multinacional de fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 96 semanas y financiado por la empresa farmacéutica Ipsen, desarrolladora de lanreotida. Su objetivo fue estudiar el análogo de somatostatina, lanreotida, en pacientes con tumores neuroendocrinos avanzados, bien o moderadamente diferenciados, no funcionales, receptor de somatostatina positivos, de grado 1 o 2 (índice de proliferación) y con registro del estado de la progresión de la enfermedad. Los tumores se originaron en el páncreas, intestino medio, intestino posterior o fueron de origen desconocido. El desenlace primario fue la sobrevida libre de progresión (SLP) en la población a tratar. También evaluaron la SLP en subgrupos preespecificados de acuerdo con el origen del TNE (considerado como análisis exploratorio). Los desenlaces secundarios del estudio fueron: sobrevida global (SG), calidad de vida, pacientes vivos y sin progresión de la enfermedad a las semanas 48 y 96, el tiempo de la progresión del tumor, perfil farmacocinético, los niveles de cromogranina A en plasma y la seguridad. En total se presentaron siete adendas al protocolo original del estudio relacionadas con: modificaciones a los criterios de inclusión, la eliminación del análisis interino, la reestimación del tamaño de muestra, introducción de un plan de extensión del estudio para que los participantes sigan recibiendo lanreotida (CLARINET-OLE), entre otras.
- El estudio CLARINET se realizó desde junio del 2006 hasta abril del 2013, un total de 204 pacientes en 14 países fueron asignados aleatoriamente a una formulación de liberación prolongada de gel-acuoso de lanreotida (101 pacientes) o placebo (103 pacientes). El esquema de tratamiento fue de 120 mg de lanreotida o placebo (cloruro de sodio), sin dosis de ajuste, por inyección subcutánea cada 28 días (con un máximo de 24 inyecciones). Del total de participantes 91/204 (44.6 %) tuvieron TNE de origen pancreático, 73/204 (35.9 %) de intestino medio y 14/204 (6.9 %) de intestino posterior. Estos dos últimos subgrupos son la población de interés del presente dictamen y, en conjunto, representan el 42.8 % del total de la muestra.
- No se encontraron diferencias en la SG en la población a tratar. No se reportaron resultados para la SG en los subgrupos de intestino medio y posterior. Respecto a la calidad de vida (medida con EORTC QLQ-C30 y QLQ-GI.NET21), no se obtuvieron diferencias en las medias de los puntajes entre los grupos (diferencia de medias: -0.31 ± 2.74 [-5.73 a 5.10], no reportan valor p). En el cuestionario QLQ-G.I.NET21 enfocado en evaluar el control de síntomas causados por la enfermedad y el tratamiento tampoco se encontraron diferencias en las medias de los puntajes

(diferencia de medias: -1.62 , IC 95 %: -6.08 a 2.85 y 0.48 , IC 95 %: -3.69 a 4.66 , no reportan valores p). No se reportaron resultados de calidad de vida para los subgrupos de interés. La mediana de SLP fue mayor en el grupo de lanreotida comparada con el grupo placebo, mediana de SLP no alcanzada en lanreotida vs. 18 meses en el grupo placebo (hazard ratio [HR] de progresión o muerte de 0.47 ; IC 95 %: $0.30-0.73$; prueba de *log-rank* por estratificación $p < 0.001$). A los 24 meses, la SLP fue de 65.1 % (IC 95 %: $54.0-74.1$) en el grupo de lanreotida y de 33.0 % (IC 95 %: $23.0-43.3$) en el grupo de placebo. En el subgrupo de pacientes con tumores primarios en el intestino medio el HR fue de 0.35 (IC 95 %: $0.16-0.80$), y en el grupo de intestino posterior el HR fue de 1.47 (IC 95 %: $0.16-13.24$). Si bien se reporta una mejor SLP con lanreotida, a la fecha no se ha podido demostrar que este desenlace prediga desenlaces de relevancia clínica como la SG o la calidad de vida (Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 028-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2019).

- Respecto al desenlace de cromogranina A, a la fecha existe incertidumbre en relación a si este desenlace predice desenlaces de relevancia clínica desde la perspectiva del paciente como la SG o la calidad de vida. Los resultados de tres estudios, dos estudios retrospectivos y uno prospectivo, concluyen que la cromogranina A no tiene asociación con la progresión del tumor, sin embargo uno de ellos determina que la cromogranina A es un factor pronóstico para la SLP y SG (Fuksiewicz et al. 2018; Walter et al. 2012; Vezzosi et al. 2011). Es de notar que los tres estudios presentan limitaciones relacionadas al diseño estadístico que pueden afectar sus resultados como: ninguno detalló el proceso de cálculo de muestra y tampoco detallan el tratamiento que recibieron los participantes, el cual pudo afectar los niveles de la cromogranina A de manera indirecta. Todo esto generaría incertidumbre sobre el uso de la cromogranina A como indicador subrogado de desenlaces de relevancia clínica.
- En cuanto a la seguridad, 57 (27.9 %) pacientes tuvieron eventos adversos serios, $25/101$ (24.8 %) en el grupo de lanreotida y $32/103$ (31.1 %) en el grupo que recibió placebo. Los eventos adversos serios asociados con el tratamiento fueron $3/101$ y $1/103$ en el grupo de lanreotida y placebo respectivamente.
- En resumen, del total de pacientes incluidos en el ECA CLARINET, solo el 42.2 % de los pacientes enrolados tenían TNE de origen en el intestino medio y posterior, los cuales estarían dentro de la población de interés del presente dictamen y sus resultados pueden responder a la pregunta PICO de interés del presente documento. Los resultados de CLARINET no muestran diferencias en los desenlaces de importancia clínica, desde la perspectiva del paciente, como SG y

calidad de vida en toda la población de estudio. Pese a encontrarse mejores resultados en la SLP y en la cromogranina A en el análisis realizado a toda la población de estudio y en el subanálisis de pacientes con TNE de origen en intestino medio, se debe tener en cuenta que ambos desenlaces no han demostrado que predigan desenlaces de relevancia clínica desde la perspectiva del paciente como son la SG o la calidad de vida. Asimismo, no se encontraron diferencias en el control de síntomas carcinoideas evaluados mediante el cuestionario EORTC QLQ-G.I.NET21.

- Con todo lo mencionado previamente, se tiene incertidumbre en relación a un beneficio de lanreotida sobre el placebo en pacientes con TNE gastrointestinales. Los resultados del estudio CLARINET no han demostrado que lanreotida genere beneficios en los desenlaces de relevancia clínica desde la perspectiva del paciente como la SG y calidad de vida.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluaciones de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI no aprueba el uso de lanreotida como terapia en pacientes adultos con diagnóstico de tumor neuroendocrino primario gastrointestinal estadio clínico IV, grado 2, sin tratamiento previo.



II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación de la eficacia y seguridad de lanreotida comparado con la mejor terapia de soporte para el tratamiento de tumor neuroendocrino (TNE) primario gastrointestinal, estadio clínico IV, grado 2, sin tratamiento previo. Así, la Dra. Susana Tara Britto, médica endocrinóloga del Servicio de Endocrinología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins de la Red Prestacional Rebagliati, siguiendo la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**, envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI, la solicitud de uso del producto farmacéutico lanreotida, según la siguiente pregunta PICO inicial:

Pregunta PICO formulada por la Red Prestacional Rebagliati:

P	Tumor neuroendocrino primario de íleon, estadio clínico IV, grado 2
I	1. Lanreotida autogel 120mg subcutáneo cada 28 días 2. Terapia con péptidos marcados con radionúclidos (Lutecio 177-Dotatate)
C	No hay comparador disponible en EsSalud
O	Incremento en la sobrevida libre de progresión Actividad antiproliferativa tumoral Control de los valores de cromogranina A

Es preciso mencionar que el IETSI emitió el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 003-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2019, donde se evaluó el uso de lanreotida de 120 mg en TNE pancreático bien diferenciado, metastásico o irreseccable, sin tratamiento sistémico previo; y ante una nueva solicitud de uso del producto farmacéutico lanreotida no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud en TNE en otra localización; es necesario realizar la evaluación del uso de esta tecnología sanitaria en TNE gastrointestinal.

Es así, con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO se llevó a cabo una reunión técnica con el médico endocrinólogo, Dr. Alberto Teruya Gibu, además de los representantes del equipo evaluador del IETSI. En esta reunión, se ajustaron los términos de la pregunta PICO original para satisfacer la necesidad de los pacientes asegurados con la misma condición clínica. Esta pregunta PICO además facilitará

la búsqueda de la evidencia científica de una manera sistemática y consistente, reduciendo el riesgo de sesgo de selección de estudios y publicaciones. De esta manera la versión final de la pregunta PICO es la siguiente:

Pregunta PICO validada con especialista

P	Paciente adulto con diagnóstico de tumor neuroendocrino primario gastrointestinal, estadio clínico IV*, grado 2**, sin tratamiento previo.
I	Lanreotida autogel 120mg subcutáneo cada 28 días
C	Placebo o seguimiento activo***
O	Sobrevida global Sobrevida libre de progresión Efectos adversos Calidad de vida**** Actividad antiproliferativa tumoral Control de valores de cromogranina A

* Cáncer que se ha diseminado a otros órganos o partes del cuerpo. También se lo puede denominar cáncer avanzado o metastásico.

** Pronóstico intermedio, histológicamente presentan una diferenciación moderada y entre 2-20 mitosis por 10 HPF¹ y/o un Ki 67² entre 3-20%.

*** Se cuenta con octreotide de acción rápida (0.2 mg / mL). Sin embargo, esta versión no ha sido estudiada y, por lo tanto, no ha sido aprobada, para su uso en el control del tamaño tumoral. Esta versión está indicada solo para el tratamiento sintomático de pacientes con tumores carcinoides metastásicos.

**** Considera también el control de síntomas del síndrome carcinoide.

B. ASPECTOS GENERALES

Los aspectos generales de los TNE gastrointestinales se detallan con mayor profundidad en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 028 SDRPFyOTS-DETS-IETSI-2019. A continuación, se describirán los aspectos más relevantes que permitirán entender las características de la enfermedad.

Los TNE son un grupo heterogéneo de neoplasias que surgen de las células del sistema endocrino y nervioso, compartiendo características morfológicas e inmunohistoquímicas, incluyendo la presencia de glándulas secretoras (Enzler y Fojo 2017). En Estados Unidos, los TNE son responsables de aproximadamente el 0.5 % de todos los tipos de cáncer (Taal

¹ En microscopía óptica HPF se refiere a campo de alto poder -una magnificación de 400 veces (ocular 10x más 40x del objetivo), lo que aumenta la resolución óptica y permite discriminar distancias de 0.45 mm).

² Ki-67, marcador molecular de proliferación celular.

y Visser 2004). Desde 1973 hasta el 2014, la incidencia de TNE en Estados Unidos, se ha incrementado progresivamente de 1.09 a 5.25 casos por 100 000 personas/año, esto debido probablemente al desarrollo y la mejora en la accesibilidad de las técnicas de diagnóstico (Yao et al. 2008; Modlin et al. 2008). Se estima que en Estados Unidos la prevalencia de TNE fue de 35 casos por 100 000 personas/año en el 2015 (Kilickap y Hayran 2015). Dentro de los TNE, aquellos que afectan el tracto gastrointestinal (TNE-GI) representan aproximadamente dos tercios de todos los casos, siendo el segundo tipo de tumor gastrointestinal más común, luego del cáncer colorrectal (Modlin, Lye, y Kidd 2003).

La incidencia de TNE-GI es similar en hombre y mujeres y se ha visto que incrementa con la edad (Korse et al. 2013). Las localizaciones más comunes de los TNE-GI son el intestino delgado (38.0 %), el recto (34.0 %), colon (16.0 %), estómago (11.0 %) y de lugares desconocidos (1.0 %) (Merchant et al. 2006). Históricamente, la clasificación de los TNE ha sido de acuerdo con su origen, de esta manera pueden ser del intestino anterior (pulmón, timo, estómago, páncreas y duodeno), intestino medio (tracto gastrointestinal desde el duodeno hasta el colon transversal proximal), y el intestino posterior (colon distal y recto). Recientemente la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha presentado una nueva clasificación de los TNE de acuerdo principalmente al lugar del tumor, familia del tumor (tumores neuroendocrinos - bien diferenciados, carcinoma neuroendocrino - pobremente diferenciados y paragangliomas), el grado del tumor basados en el índice mitótico, el índice Ki-67 (G1, G2, G3), y la presencia/ausencia de necrosis (Rindi et al. 2018). Asimismo, los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos pueden ser divididos en funcionales o no funcionales de acuerdo con su habilidad para hipersecretar varios péptidos activos funcionales los cuales son los responsables de la presencia de un conjunto de signos y síntomas como rubor, dolor abdominal y diarrea (Godara et al. 2019).

La estrategia de tratamiento de primera línea para los TNE es la cirugía en casos donde la enfermedad es localizada. Sin embargo, mientras más avanza la enfermedad la cirugía deja de ser una opción. En estos casos, el tratamiento es paliativo y limitado al control de la enfermedad incluyendo los síntomas relacionados al incremento en la producción de aminas y hormonas peptídicas (Caplin et al. 2014). Se ha demostrado que la somatostatina (un neuropéptido) actúa en diversas regiones del cuerpo regulando una variedad de funciones fisiológicas, como la inhibición de las secreciones endocrinas y exocrinas, así como la proliferación tumoral (Michael et al. 2017b). En los últimos años, debido a la corta vida de la somatostatina natural, se han desarrollado los análogos de la somatostatina que son pequeños polipéptidos basados en la secuencia de aminoácidos de la somatostatina natural en su conformación de 14 y 28 aminoácidos, que se emplean en el control de los TNE sintomáticos (Enzler y Fojo 2017).

En el contexto de EsSalud, a la fecha, no se cuenta con un tratamiento para el control de progresión de la enfermedad³. Así, los especialistas locales consideran que lanreotida podría brindar un beneficio en pacientes con TNE primario gastrointestinal estadio clínico IV, grado 2, sin tratamiento previo. En ese sentido, el presente dictamen preliminar expone la evaluación de la eficacia y seguridad de lanreotida en comparación con placebo para el tratamiento de pacientes adultos con diagnóstico de tumor neuroendocrino primario gastrointestinal estadio clínico IV, grado 2, y sin tratamiento previo.

C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: LANREOTIDA

Las características generales de lanreotida se describen a profundidad en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.° 008 SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2019. A continuación, se detallan algunos datos relevantes:

Lanreotida (Somatuline® Depot) es un octapéptido cíclico sintético análogo a la somatostatina natural que inhibe varias funciones endocrinas, neuroendocrinas, exocrinas y paracrinas. El mecanismo más probable de la liberación de lanreotida es de difusión pasiva. Los eventos adversos causados por lanreotida son: coleditiasis y barro en la vesícula biliar, hiperglucemia e hipoglucemia, anomalías cardiovasculares y anormalidades de la función tiroidea (FDA 2019).

Lanreotida ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento de pacientes adultos con tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (TNE-GEP) no operables, bien o moderadamente diferenciados, localmente avanzados o metastásicos para mejorar su supervivencia libre de progresión. Y para el tratamiento de adultos con síndrome carcinoide⁴, cuando es usado reduce la frecuencia de la terapia de rescate con análogos de somatostatina de acción corta (FDA 2019). También cuenta con aprobación de comercialización por la EMA, para el tratamiento de TNE-GEP de grado 1 y un subgrupo de grado 2 (índice Ki-67 hasta 10%) de intestino medio, pancreático o de origen desconocido donde los sitios de origen del intestino posterior han sido excluidos, en pacientes adultos con enfermedad localmente avanzada o metastásica irreseccable. Así como para el tratamiento del síndrome carcinoide asociado a tumores neuroendocrinos (EMA 2013). La dosis recomendada para pacientes con TNE-GEP y el control del síndrome carcinoide es de 120 mg cada cuatro semanas (FDA 2019). En Perú, lanreotida cuenta con

³ Se cuenta con octretotide de acción rápida (0.2 mg / mL). Sin embargo, esta versión no ha sido estudiada y, por lo tanto, no ha sido aprobada, para su uso en control del tamaño tumoral. Esta versión está indicada solo para el tratamiento sintomático de pacientes con tumores carcinoides metastásicos.

⁴ Conjunto de síntomas y signos que se observan en personas con TNE, y se caracteriza por la aparición de rubor, diarrea, dolor abdominal, dificultad respiratoria, entre otros.

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.° 002-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2020
EFICACIA Y SEGURIDAD DE LANREOTIDA PARA EL TRATAMIENTO DE TUMOR NEUROENDOCRINO PRIMARIO GASTROINTESTINAL,
ESTADIO CLINICO IV, GRADO 2, SIN TRATAMIENTO PREVIO

autorización de comercialización de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) hasta el 2 de septiembre del 2020 en la presentación de Somatuline autogel 120mg de Sanofi - Aventis del Perú S.A., con registro sanitario EE01753, en presentación de solución inyectable y con condición de venta bajo receta médica.



El sistema informático SAP R/3-EsSalud y el Observatorio de Productos Farmacéuticos del Perú (DIGEMID) no registra adquisiciones de lanreotida. En la solicitud enviada al IETSI, la médica solicitante coloca un precio unitario referido de S/ 4,620 (incluido el IGV). El costo anual de la terapia con lanreotida para 13 dosis de 120 mg cada 28 días sería de S/ 60,060 por paciente.



III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

La búsqueda de la literatura se realizó con el objetivo de identificar evidencia sobre la eficacia y seguridad de lanreotida comparado con placebo para el tratamiento de tumor neuroendocrino primario gastrointestinal estadio clínico IV, grado 2, sin tratamiento previo.

La búsqueda de la evidencia se realizó en las bases de datos bibliográficas: PubMed, Scopus y OVID. Adicionalmente, se revisó la evidencia generada por grupos internacionales que realizan revisiones sistemáticas, evaluaciones de tecnologías sanitarias y guías de práctica clínica, tales como *The National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*, *The National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*, *The Guidelines International Network (G-I-N)*, el portal de la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA), *The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*, Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC), *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)*, *Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG)*, *The European Society for Medical Oncology (ESMO)*, *European Medicines Agency (EMA)*, y *Scottish Medicines Consortium (SMC)*. Finalmente, se realizó una búsqueda manual en el portal *clinicaltrials.gov* del *National Institutes of Health (NIH)* para identificar ensayos clínicos en desarrollo o que no hayan sido publicados aún.

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Con la finalidad de obtener información para responder a la pregunta PICO, las búsquedas realizadas en bases de datos bibliográficas incluyeron términos controlados y términos de lenguaje libre relacionados a la población y la intervención de interés.

La elaboración de las estrategias de búsqueda fue específica para cada una de las bases de datos empleadas (Tabla 1-3, Material suplementario). Con la estrategia de búsqueda diseñada para PubMed, se generaron alertas diarias vía correo electrónico con el objetivo de identificar estudios publicados luego del 17 de octubre del 2019.

C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

La metodología de tipo escalonada fue utilizada para la selección de documentos a ser incluidos en el presente dictamen. La selección de documentos se realizó en el siguiente orden: GPC, ETS, RS de ensayos clínicos con o sin metaanálisis, y ensayos clínicos



controlados aleatorizados fase III. Los documentos incluidos debían responder de manera directa a la pregunta PICO de interés del presente dictamen. Y en caso no se encontrará este tipo de evidencia se consideraron documentos que respondan la pregunta PICO de manera indirecta.

Los registros obtenidos de la búsqueda bibliográfica fueron importados a un programa de gestión de referencias para la eliminación de duplicados, luego, se importaron al aplicativo web Rayyan (<http://rayyan.qcri.org/>). La selección de los estudios se llevó a cabo evaluando los títulos y resúmenes en relación con la pregunta PICO, y seleccionando aquellos que serían evaluados a texto completo. Sólo se incluyeron documentos en inglés o español según la fuente consultada.

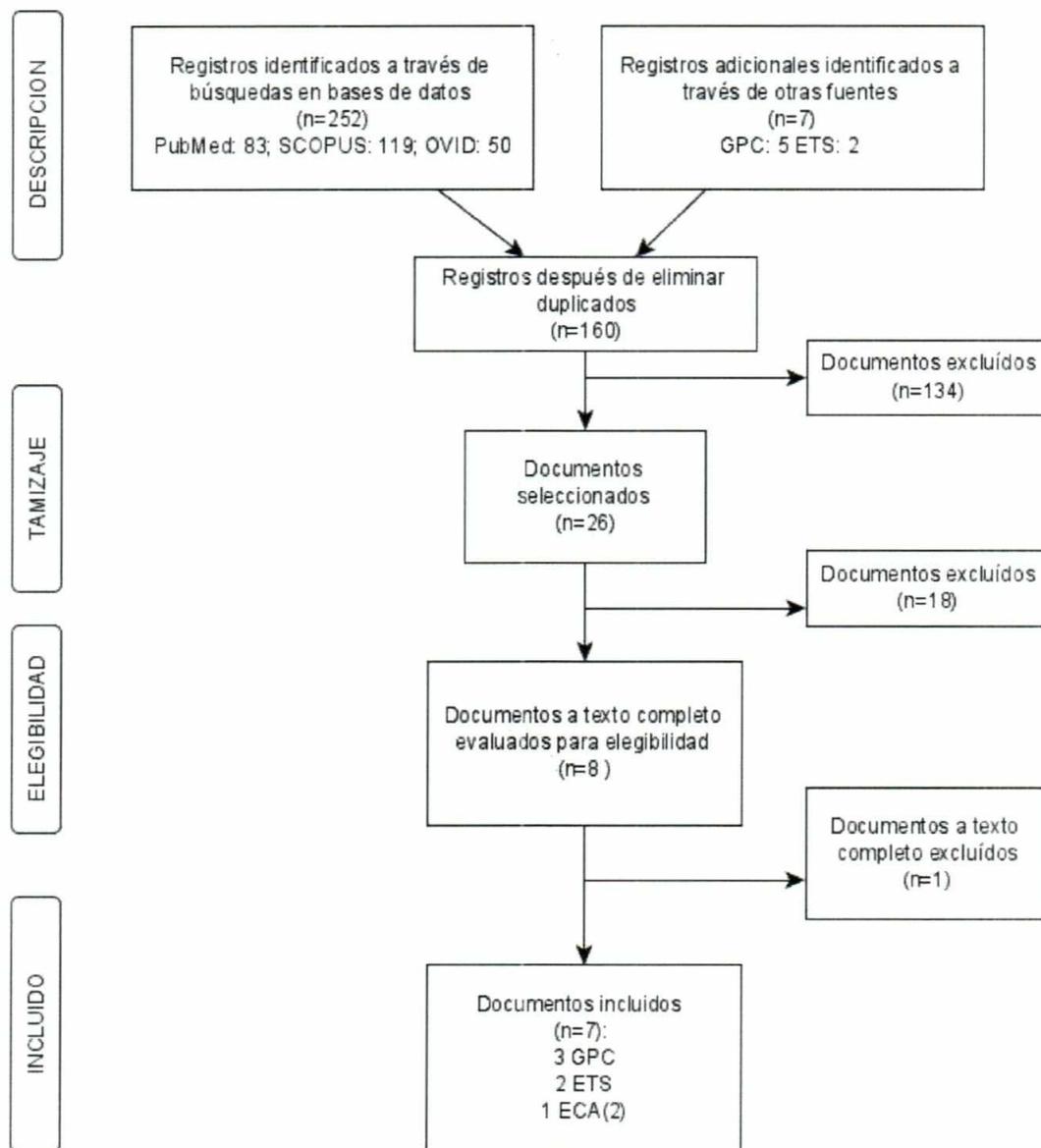


La secuencia para la selección final de los documentos incluidos en el presente dictamen esta descrita en el flujograma de selección bibliográfica en la sección de resultados (Figura 1).



IV. RESULTADOS

Figura 1: Flujograma de selección de bibliografía encontrada



GPC: Guía de práctica clínica; ETS: Evaluación de tecnologías sanitarias; ECA: Ensayo clínico aleatorizado.

A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

De acuerdo con la pregunta PICO, se llevó a cabo una búsqueda de evidencia científica relacionada al uso de la lanreotida para el tratamiento de pacientes con tumores neuroendocrinos gastrointestinales. En la presente sinopsis se describe la evidencia disponible según el tipo de publicación, siguiendo lo indicado en los criterios de elegibilidad (GPC, ETS, RS, MA y ECA fase III).

Guías de práctica clínica (GPC):

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación

- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) – Neuroendocrine and Adrenal Tumors, version 1.2019 – March 5, 2019. (NCCN 2019)
- Singh et al., 2017 – “Systemic therapy in incurable gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: a clinical practice guideline”. (Singh et al. 2017)
- Alberta Health Services – Somatostatin analogues for the management of neuroendocrine tumours. Clinical Practice Guideline ENDO-003 Version 2, 2015. (Alberta Health Services 2015)

Publicaciones **No** incluidas en la sección de descripción y evaluación

- Strosberg et al., 2017 – “The North American Neuroendocrine Society (NANETS) Consensus Guidelines for Surveillance and Medical Management of Midgut Neuroendocrine Tumors”(Strosberg et al. 2017). La presente guía no fue tomada como evidencia debido a que basa sus recomendaciones en un consenso de expertos.
- Pavel et al., 2016 – “ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Distant Metastatic Disease of Intestinal, Pancreatic, Bronchial Neuroendocrine Neoplasms (NEN) and NEN of Unknown Primary Site”.(Pavel et al. 2016). La presente guía no fue tomada como evidencia debido a que basa sus recomendaciones en un consenso de expertos.
- Garcia-Carbonero (2014) – “SEOM clinical guidelines for the diagnosis and treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms (GEPNENs) 2014”. (Garcia-Carbonero et al. 2014). La presente guía no fue tomada como evidencia debido a que basa sus recomendaciones en un consenso de expertos.



- Oberg et al., 2012 – “Neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up”. (Öberg et al. 2012). La presente guía no fue tomada como evidencia debido a que fue publicada antes de la fecha de publicación del estudio que evalúa el uso de lanreotida en pacientes con tumores neuroendocrinos (CLARINET).

Evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS):

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación

- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) – “CADTH Rapid Response Report: Summary with Critical Appraisal Lanreotide for the Treatment of Neuroendocrine Tumours: A Review of Clinical Effectiveness, Cost- Effectiveness, and Guidelines”, 2017 (CADTH 2017)
- Ministerio de Salud de Chile (2017) –“Informe de Evaluación Científica Basada en la Evidencia Disponible Condición de Salud: Tumores Neuroendocrinos Tecnología Sanitaria Evaluada: Everolimus, Lanreotide, Octreotide.” (Ministerio de Salud de Chile 2017)



Ensayos clínicos:

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación

- Caplin et al., 2014 – “Lanreotide in Metastatic Enteropancreatic Neuroendocrine Tumors”. (Caplin et al. 2014)
- Caplin et al., 2016 – “Anti-tumour effects of lanreotide for pancreatic and intestinal neuroendocrine tumours: the CLARINET open-label extension study”. (Caplin et al. 2016). En esta publicación se presentan resultados de seguridad y eficacia de la extensión del estudio CLARINET.



Publicaciones **No** incluidas en la sección de descripción y evaluación

El siguiente ensayo clínico no fue incluido como parte de la evidencia del presente dictamen debido a que permitió que los pacientes se auto-inyecten octreotide como terapia de rescate⁵ a discreción, en ambos grupos de estudio (lanreotida y placebo).

⁵ Tratamiento de síntomas de efecto inmediato.



- Vinik et al., 2019 - Evaluation of Lanreotide Depot/Autogel efficacy and safety as a carcinoid syndrome treatment (ELECT): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. (Vinik et al. 2016)

B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) – Neuroendocrine and Adrenal Tumors, version 1.2019 – March 5, 2019. (NCCN 2019)

La GPC de NCCN brinda recomendaciones basadas en la evidencia y el consenso de un panel de expertos sobre los enfoques de tratamiento aceptados. Dichas recomendaciones son clasificadas en cuatro niveles de gradación⁶.



Entre sus recomendaciones establecen que para el manejo de enfermedad locoregional⁷ avanzada y/o metástasis distante del tracto gastrointestinal, debe ofrecerse el tratamiento con análogos de somatostatina, siendo lanreotida y octreotide alternativas en pacientes asintomáticos y con baja carga tumoral, así como en pacientes con carga tumoral clínicamente significativa. En el caso de pacientes con tumores primarios localmente sintomáticos, si la enfermedad progresa luego de considerar la resección del tumor primario, también se recomienda el uso de análogos de somatostatina, como lanreotida u octreotide. Adicionalmente, mencionan que previo al tratamiento con análogos de somatostatina se debe confirmar que el paciente presente receptores positivos a somatostatina. Por otro lado, en pacientes con síndrome carcinoide el uso de análogos de somatostatina es recomendado, siendo lanreotida u octreotide las alternativas a usar. La dosis recomendada para el uso de lanreotida en el control de síntomas del síndrome carcinoide, es de 90-120 mg subcutáneo cada cuatro semanas. La dosis y la frecuencia pueden ser incrementadas como sean necesarias para el control de síntomas.



Las recomendaciones brindadas por la GPC se basan en el ECA CLARINET, considerándolas como recomendaciones de categoría 2A⁸, es decir se basan en evidencia de bajo nivel, y existe un consenso uniforme de NCCN que la intervención es apropiada.

⁶ Gradación: Categoría 1.- Basada en evidencia de alto nivel, consenso uniforme de NCCN que la intervención es apropiada. Categoría 2A.- Basada en evidencia de bajo nivel, consenso uniforme de NCCN que la intervención es apropiada. Categoría 2B.- Basada en evidencia de bajo nivel, consenso de NCCN que la intervención es apropiada. Categoría 3. Basada en evidencia de cualquier nivel, desacuerdos mayores de NCCN que la intervención es apropiada.

⁷ Se denomina locoregional cuando luego de tratamiento el cáncer reaparece en la misma localización y en la misma región (ganglios linfáticos) donde apareció originalmente.

⁸ Categoría 2A.- Basada en evidencia de bajo nivel, consenso uniforme de NCCN que la intervención es apropiada.



La evaluación del rigor metodológico de la GPC elaborada por NCCN, realizada por el equipo elaborador del presente dictamen, se realizó empleando el dominio III del instrumento AGREE II (AGREE 2019). De esta manera, para la actualización de la guía, NCCN detalla que realizaron la búsqueda de la bibliografía en una sola base de datos bibliográfica (PubMed). La búsqueda fue restringida a publicaciones en humanos, en idioma inglés, ensayos clínicos fase II o III, GPC, MA, RS y estudios de validación. Sin embargo, no detallan el periodo de tiempo en el que realizaron la búsqueda. Finalmente, no mencionan que la GPC haya sido revisada por expertos externos antes de su publicación. Sobre el proceso de actualización de la GPC, detallan que se realiza anualmente, a través de reuniones interinas del panel de expertos en el transcurso del año, y, adicionalmente realizan una revisión institucional anual con el presidente y vicepresidente del panel de expertos, para resolver los problemas o preguntas clínicas relevantes. Hay que considerar que siete de los 40 (17.5 %) miembros del panel elaborador de la GPC de NCCN reportaron haber recibido retribuciones económicas por participar de las juntas de monitoreo de seguridad de datos o dar asesoramiento científico a la empresa farmacéutica productora de lanreotida.



Las recomendaciones de NCCN responden la pregunta PICO del presente dictamen. De esta manera, los autores de la guía recomiendan que lanreotida es una alternativa de tratamiento para el control del TNE y del síndrome carcinoide en la población de interés del presente dictamen, recomendación establecida con evidencia de bajo nivel, y con un consenso uniforme de NCCN que la intervención es apropiada. Dentro de esta evidencia se encuentran los resultados del estudio CLARINET que será descrito y analizado más adelante.

Singh et al., 2017 – “Systemic therapy in incurable gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: a clinical practice guideline” (S. Singh et al. 2017)



La presente guía fue elaborada por *The Program in Evidence-Based Care (PEBC) Gastrointestinal Cancer Disease Site Group* formado por *The Cancer Care Ontario* de Canadá. Su objetivo fue determinar la terapia sistémica antineoplásica más efectiva, que mejore los desenlaces clínicos en pacientes con tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos incurables. En esta guía para pacientes con TNE no pancreáticos se recomiendan las terapias dirigidas o análogos de somatostatina, mencionando a lanreotida como una alternativa de tratamiento sin establecer alguna preferencia dentro de los análogos de somatostatina. La evidencia evaluada en relación al uso de lanreotida corresponde al ECA CLARINET (Caplin et al. 2014), que será descrito a detalle posteriormente en el presente dictamen, donde no se observó ningún beneficio en el subgrupo de pacientes con TNE en el intestino posterior que recibieron lanreotida. Y



también emplearon los resultados de un resumen publicado en *The 2015 ASCO Annual Meeting* del estudio CLARINET, donde analizaron el subgrupo de pacientes con TNE en el intestino medio, y reportaron un beneficio en la SLP en el grupo que recibió lanreotida (HR: 0.35; IC 95%: 0.16 - 0.80; p=0.009) (Dasari et al. 2015). No obstante, los autores de la guía mencionan que la evidencia sobre el uso de análogos de somatostatina es considerada de baja calidad, debido a la imprecisión de sus resultados (tamaño de muestra pequeño), el riesgo de sesgo (falta de poder estadístico para análisis de subgrupos) presente en los estudios considerados (Caplin et al. 2014, Dasari et al. 2015).



La evaluación del rigor metodológico de esta guía por el equipo elaborador del presente dictamen, se realizó empleando el dominio III del instrumento AGREE II (AGREE 2019). De esta manera, los autores detallan que realizaron la búsqueda de la bibliográfica en MEDLINE (2008 al 13 de junio del 2016), EMBASE (2008 al 13 de junio del 2016), *The Cochrane Database of Systematic Reviews* (2008 al 13 de junio del 2016), *The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (27 de agosto del 2015), y *The U.S. Agency for Healthcare Research and Quality* (27 de agosto del 2015). Sin embargo, no describen los términos de búsqueda que emplearon. Por otro lado, sólo incluyeron estudios prospectivos de fase II y III, y retrospectivos con al menos 20 participantes con TNE gastroenteropancreáticos incurables. En la presente GPC se menciona que la calidad de la evidencia fue determinada usando los criterios de GRADE, pero no se detalla el sistema de gradación de las recomendaciones elaboradas. La guía pasó por una revisión interna con un panel de expertos en el tema y un panel de expertos en diseño metodológico. El borrador de la guía también fue revisado por un grupo de consulta (pacientes, sobrevivientes a la enfermedad y cuidadores) así como revisores externos. Los autores no brindan información sobre el proceso de actualización de la guía. Finalmente, es importante mencionar, que 2/8 (25.0 %) de los autores de la guía reportaron tener conflicto de interés, debido a que recibieron fondos o trabajaron como consultores de la empresa farmacéutica productora de lanreotida.



De esta manera, los autores de la GPC recomiendan el uso de lanreotida dentro de las alternativas terapéuticas para el tratamiento de pacientes con tumores neuroendocrinos no pancreáticos. Sin embargo, consideran que la evidencia es de baja calidad por limitaciones con el tamaño de muestra y el riesgo de sesgo, principalmente por tratarse de análisis de subgrupos del estudio CLARINET que carecen de poder estadístico y donde no se demuestra ningún beneficio de lanreotida en pacientes con TNE de intestino posterior. Además, dentro de la evidencia consideran un resumen publicado en la conferencia anual de ASCO, que carece de una revisión por pares, cuyo objetivo es garantizar la calidad, confiabilidad, integridad y consistencia de los estudios publicados.

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



La guía de *Alberta Health Services* establece recomendaciones para pacientes diagnosticados con TNE del tracto gastrointestinal, páncreas, pulmones, tiroides, paratiroides, glándulas adrenales, y glándula pituitaria, y TNE de origen desconocido. La guía recomienda el tratamiento con lanreotida dentro de las alternativas para el manejo de síndromes secretantes⁹ y para el control tumoral. La dosis recomendada es de 120 mg por vía subcutánea cada 28 días. Las recomendaciones se basaron en los resultados de progresión libre de enfermedad del estudio CLARINET, que será descrito posteriormente en el presente dictamen (Caplin et al. 2014).



La evaluación del rigor metodológico de la GPC de *Alberta Health Services*, realizada por el equipo elaborador del presente dictamen, se realizó empleando el dominio III del instrumento AGREE II (AGREE 2019). De esta manera, los autores detallan que, para la actualización de la guía, realizaron la búsqueda de la bibliográfica en PubMed, MEDLINE, y EMBASE, desde 2009 hasta octubre del 2014. La búsqueda fue limitada a estudios controlados aleatorizados y ensayos clínicos de fase II-III. La evidencia fue seleccionada y revisada por el grupo de trabajo conformado por miembros de *The Alberta Provincial Endocrine Tumour Team* y un especialista de la unidad de investigación de la guía. En un enlace a un documento externo¹⁰ se detalla el proceso de evaluación de la evidencia y la gradación de las recomendaciones que se realizó según la gradación modificada por *The European Society for Medical Oncology* (ESMO). Sin embargo, no colocan los niveles de la evidencia ni de las recomendaciones presentadas. La primera versión de la GPC fue revisada por el equipo y otros especialistas. El proceso de actualización establece que una revisión regular de las GPC debe realizarse de 3-5 años luego de su publicación, pero si encuentra nueva evidencia crítica. Finalmente, menciona que algunos de los miembros del grupo *Alberta Provincial Endocrine Tumour Team* han recibido fondos de investigación de la industria o tienen otros potenciales conflicto de interés; sin embargo, no se detallan de manera individual cuáles fueron los miembros con los potenciales conflictos de interés.



Las recomendaciones del equipo de *Alberta Health Services* responden la pregunta PICO del presente dictamen, recomendando el uso de lanreotida para el manejo de síndromes secretantes y control tumoral, basándose en la evidencia del estudio CLARINET, que será descrito posteriormente en el presente dictamen. No obstante, *The Cancer Control Alberta*

⁹ Ocasionalmente por el síndrome carcinoide, gastrinomas, insulinomas, somatostatinomas, glucagonomas, y VIPomas con enfermedad locoregional y metastásica.

¹⁰ Archivo disponible en: <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-utilization-handbook.pdf>



reconoce que podría haber conflicto de interés, debido a que ellos reciben apoyo de la industria para las áreas de investigación, educación y entre otras, necesarias para mantener el mejor cuidado del paciente.

ii. EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) – “CADTH Rapid Response Report: Summary with Critical Appraisal Lanreotide for the Treatment of Neuroendocrine Tumours: A Review of Clinical Effectiveness, Cost- Effectiveness, and Guidelines”, 2017 (CADTH 2017)



La ETS realizada por CADTH tuvo como objetivo resumir la evidencia sobre la clínica y la costo-efectividad con el uso de lanreotida autogel en el tratamiento de TNE en pacientes adultos de cualquier tipo, incluyendo aquellos que tiene un origen en el páncreas, intestino, entre otras áreas, con ambos tipos de tumor: funcionales (productor de hormonas) y no funcionales (no producen hormonas). Para esto, realizó una búsqueda bibliográfica desde el 1 de enero del 2012 hasta el 20 de julio del 2017, en PubMed, *The Cochrane Library*, *The University of York Centre for Reviews and Dissemination (CRD)* y otras fuentes internacionales.

Dentro de la evidencia evaluada sobre el uso de lanreotida en pacientes con TNE gastroenteropancreáticos incluyeron una revisión sistemática realizada por Michael et al. (Michael et al. 2017b), un ECA fase III (Vinik et al. 2016) y dos estudios clínicos no aleatorizados (Ruszniewski et al. 2016; Bongiovanni et al. 2017). Los autores mencionan que encontraron un número reducido de estudios para la ETS y no encontraron ninguna GPC basada en evidencia que estableciera una recomendación específica para el uso de lanreotida en el tratamiento de TNE.



La RS de Michael et al., 2017 incluyó solo al ECA CLARINET que permite responder indirectamente a la pregunta PICO, a pesar de incluir 40 publicaciones. Para el estudio CLARINET, los miembros del CADTH consideran que se obtuvo una SLP de 32.8 meses en pacientes con TNE-gastroenteropancreático de grado 1 o 2 moderadamente o bien diferenciado que recibieron lanreotida cada cuatro semanas comparado con 19 meses de SLP en el grupo que recibió placebo. No se encontraron diferencias en la SG entre los grupos que recibieron placebo comparados con aquellos que recibieron lanreotida. Los eventos adversos más frecuentes en el grupo de lanreotida fueron esteatorrea, diarrea, dolor abdominal, colelitiasis, náuseas, vómitos y flatulencias. La RS reportó que la respuesta tumoral entre pacientes tratados con lanreotida cada cuatro semanas fue de 66.0 % comparado con 53.0 % de pacientes que recibieron placebo, basado en los resultados del estudio CLARINET.



El ECA de Vinik y colaboradores, tuvo un total de 125 participantes y fue dividido en tres fases: una fase de 16 semanas de control con placebo, doble ciego, y aleatorizada; una fase de 32 semanas de etiqueta abierta (OL); y, una fase de extensión de etiqueta abierta (LTOLE). Los pacientes recibieron lanreotida autogel (120 mg) o placebo cada 4 semanas. Octreotide de acción corta fue designado como medicación de rescate para todos los pacientes con síntomas. Los evaluadores consideraron tener dudas sobre la representatividad de la muestra analizada, debido a que no hubo limitaciones en el uso de octreotide de acción corta, los pacientes podían usarlo a la frecuencia y en la dosis que ellos creyeron conveniente. De esta manera es incierto si la variabilidad de los tipos y la manera del uso de la terapia de rescate pudo afectar los resultados reportados (Vinik et al. 2016).



Los estudios no aleatorizados que fueron incluidos como parte de la evidencia no tuvieron grupos de comparación y no permiten responder a la pregunta PICO del presente dictamen. El primer estudio fue de tipo cohorte de 30 participantes reportó que la SG de 5 años fue de 87.5 % con lanreotida autogel comparado con 65.6 % de octreotide (Bongiovanni et al. 2017). El segundo estudio no aleatorizado, fue de tipo observacional con 273 pacientes con TNE con síndrome carcinoide relacionado a diarrea. Este estudio encontró que la mayoría de los pacientes tratados con lanreotida autogel estuvieron “completamente” o “bastante satisfechos” con el control de la diarrea (76.0%) o episodios de rubor (73.0 %) (Ruszniewski et al. 2016).



En resumen, los autores de la ETS consideran que lanreotida tiene un efecto antiproliferativo y que es efectivo en el control de síntomas, basados en el estudio CLARINET -que será analizado en la siguiente sección- y en estudios observacionales. Sin embargo, la presente ETS no brinda ninguna recomendación sobre el uso de lanreotida en pacientes con TNE-GI, sólo realiza una síntesis de la evidencia disponible.

Ministerio de Salud de Chile (2017) – “Informe de Evaluación Científica Basada en la Evidencia Disponible Condición de Salud: Tumores Neuroendocrinos Tecnología Sanitaria Evaluada: Everolimus, Lanreotide, Octreotide”. (Ministerio de Salud de Chile 2017)

En la presente ETS realizada por el Ministerio de Salud de Chile el objetivo fue evaluar la evidencia disponible de algunos tratamientos en pacientes con TNE gastroenteropancreáticos avanzados, bien o moderadamente diferenciados, entre los que se incluye lanreotida.



Los autores encontraron tres revisiones sistemáticas (Lee et al. 2017; Michael et al. 2017a; Merola, Panzuto, y Delle Fave 2017), que incluyeron el estudio CLARINET (Caplin et al. 2014). De esta manera, la ETS determina que en pacientes con TNE avanzados, enteropancreáticos, bien o moderadamente diferenciados, no funcionantes; comparado con placebo “lanreotida probablemente no disminuye la mortalidad” (Riesgo relativo [RR]: 1.14; IC 95 %: 0.63-2.06 [no reportan valor de p]; 1 ensayo/204pacientes), “lanreotida probablemente disminuye la proporción de pacientes que progresan en su enfermedad” (RR: 0.54, IC 95 %: 0.39-0.76 [no reportan valor de p]; 1 ensayo/204 pacientes), y “lanreotida probablemente no se asocia a eventos adversos severos” (RR: 0.80; IC 95 %: 0.51-1.24 [no reportan valor de p]; 1 ensayo/204pacientes). Estos resultados se basaron en el estudio CLARINET, el cual será descrito más adelante. Adicionalmente realizaron una evaluación de la evidencia empleando el sistema GRADE, de esta manera los desenlaces de mortalidad, progresión libre de enfermedad y eventos adversos serios presentan un nivel moderado, debido a la imprecisión de los datos.



El Ministerio de Salud de Chile, realizó una búsqueda de estudios de costo efectividad o costo beneficio para lanreotida, pero no encontraron ningún estudio que evaluara su uso en la población requerida. El análisis económico realizado por el Ministerio de Salud de Chile determinó que el costo anual de lanreotida sería de CPL¹¹ 14.913.603 por paciente.



Finalmente, el Ministerio de Salud de Chile determinó que la evaluación es favorable, es decir aceptó el uso de lanreotida como tratamiento de alto costo en pacientes con TNE no reseables o metastásicos, bien diferenciados, en pacientes no sintomáticos con tumores de origen gastrointestinal, pulmonar y pancreático. La evaluación se llevó a cabo bajo el proceso destinado a determinar los diagnósticos y tratamientos de alto costo con sistema de protección financiera, para esto la intervención debe cumplir los siguientes criterios: que el medicamento evaluado cuente con un registro o autorización con la indicación para la que ha sido evaluada, que haya disponibilidad de fondos para la adquisición, no deben tener una recomendación de restricción de uso en la población a evaluar, y no debe sobrepasar el umbral nacional del costo determinado por ley. De esta manera, el umbral nacional establecido, a la fecha de elaboración del documento, fue de CPL 2.418.399 y la disponibilidad del fondo estimado por el Ministerio de Hacienda fue de CPL 5.905 millones. No obstante, el gasto anual de lanreotida que ellos determinan (CPL 14.913.603 por paciente) supera largamente el umbral nacional.

¹¹ 1 sol = 231 pesos chilenos (CPL).



iii. ENSAYOS CLINICOS

Caplin et al., 2014 – “Lanreotide in Metastatic Enteropancreatic Neuroendocrine Tumors”. (Caplin et al. 2014)

El presente ensayo clínico aporta evidencia para responder a la pregunta PICO. El estudio fue multinacional de fase III, aleatorizado, doble ciego, placebo controlado, y con una duración de 96 semanas. El ECA denominado CLARINET, fue financiado por la empresa farmacéutica Ipsen desarrolladora de lanreotida. Su objetivo fue estudiar lanreotida en pacientes con tumores neuroendocrinos avanzados, bien o moderadamente diferenciados, no funcionales, receptores de somatostatina positivos, de grado 1 o 2 (índice de proliferación) y con registro del estado de la progresión de la enfermedad. Los tumores se originaron en el páncreas, intestino medio, intestino posterior o de origen desconocido. Los criterios de exclusión fueron haber recibido terapia con interferón, quimioembolización, quimioterapia en los seis meses anteriores al estudio, o radionúclidos o un análogo de somatostatina en cualquier momento. Otros criterios fueron: cirugías mayores relacionada a los TNE en los tres meses anteriores al estudio, neoplasia endocrina múltiple, cáncer previo, y anomalías al inicio del estudio o condiciones médicas que pudieran afectar la seguridad del paciente o interferir con el estudio.



En total se presentaron siete adendas al protocolo original del estudio¹². Entre las modificaciones realizadas de mayor importancia se encuentran: modificaciones a los criterios de inclusión (adición de pacientes con gastrinomas y tumores de origen desconocido, biopsia de tumor y tomografía computarizada; estos últimos para confirmar diagnóstico), eliminación del único análisis interino establecido en el protocolo del estudio, la reestimación del tamaño de muestra (menor número de eventos necesarios para hallar diferencias estadísticas entre los grupos), y la introducción de un plan de extensión del estudio para que los participantes sigan recibiendo lanreotida (estudio OLE, detallado en la siguiente sección).



El desenlace primario fue la sobrevida libre de progresión (SLP). Adicionalmente, realizaron un análisis de la SLP en subgrupos preespecificados de acuerdo con el origen del TNE. Los desenlaces secundarios del estudio fueron: sobrevida global, calidad de vida, pacientes vivos y sin progresión de la enfermedad a las semanas 48 y 96, el tiempo de la progresión del tumor, perfil farmacocinético, los niveles de cromogranina A en plasma y seguridad.

Los autores determinaron que necesitarían 100 pacientes en cada grupo para tener un poder estadístico de 90 % y poder detectar diferencias significativas entre los grupos en la

¹² Archivo disponible en:

https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1316158/suppl_file/nejmoa1316158_protocol.pdf



SLP a un nivel de significancia de 0.05. Además, analizaron las diferencias usando la prueba de *long-rank* estratificada por la presencia o ausencia de la progresión del tumor basal y por haber recibido o no terapia previa. Se aplicó un modelo de Cox de riesgos proporcionales para determinar el hazard ratio (HR) y los intervalos de confianza al 95 %.

El estudio se llevó a cabo desde junio del 2006 hasta abril del 2013, un total de 204 pacientes en 14 países fueron asignados aleatoriamente a una formulación de liberación prolongada de gel-acuoso de lanreotida (101 pacientes) o placebo (103 pacientes). La aleatorización se realizó a través de una lista generada por computadora creada por un auspiciador independiente. El esquema de tratamiento fue de 120 mg de lanreotida o placebo (cloruro de sodio), sin dosis de ajuste, por inyección subcutánea cada 28 días (por un máximo de 24 inyecciones). Los investigadores mantuvieron el doble ciego a través de profesionales de salud independientes que preparaban y colocaban las inyecciones, así como empleando los códigos de aleatorización brindados por teléfono.



Del total de participantes 91/204 (44.6 %) tuvieron TNE de origen pancreático, 73/204 (35.9 %) de intestino medio (intestino delgado y apéndice) y 14/204 (6.9 %) de intestino posterior (intestino grueso, recto, canal anal y ano). Estos dos últimos subgrupos son la población de interés del presente dictamen. La mediana de la exposición a lanreotida fue de 24.0 meses (rango, de 1 a 25.3) en el grupo de lanreotida y 15.0 meses (rango de 1.0 a 25.2) en el grupo de placebo. Una mayor cantidad de pacientes del grupo de lanreotida completaron el periodo de tratamiento sin eventos (52.0 % vs. 25.0 %). A continuación de describen los resultados para los desenlaces de interés del presente dictamen:

Sobrevida global



La SG fue definida como el tiempo luego de la aleatorización hasta la muerte por cualquier causa. No se encontraron diferencias en la SG a las 96 semanas en la población por ITT, se reportaron 19 muertes en el grupo de lanreotida y 17 muertes en el grupo placebo (comparación de curvas de sobrevivencia usando log-rank test $p=0.88$)¹³. Los autores señalan que los análisis de SG deben ser considerados con precaución debido a que los pacientes tuvieron la posibilidad de pasar de un grupo de tratamiento a otro ("crossover") y a la incertidumbre sobre los tratamientos recibidos por los pacientes.

No se reportaron resultados para la SG en los subgrupos de intestino medio y posterior.

¹³ Archivo disponible en:

https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1316158/suppl_file/nejmoa1316158_appendix.pdf



Sobrevida libre de progresión

La SLP fue definida como el tiempo hasta la progresión de la enfermedad -evaluada usando RECIST- o la muerte dentro de las 96 semanas luego de la primera inyección de la droga de estudio. La mediana de SLP fue significativamente superior en el grupo de lanreotida comparada con el grupo placebo (mediana de SLP no alcanzada en lanreotida vs. 18 meses en el grupo de placebo; HR de progresión o muerte de 0.47; IC 95 %: 0.30-0.73; $p < 0.001$). A los 24 meses, la SLP fue de 65.1 % (IC 95 %: 54.0-74.1) en el grupo de lanreotida y de 33.0 % (IC 95 %: 23.0-43.3) en el grupo de placebo. En el subgrupo de pacientes con tumores primarios en el intestino medio el HR fue de 0.35 (IC 95 %: 0.16-0.80; no se reporta el valor de p), y en el grupo de intestino posterior el HR fue de 1.47 (IC 95 %: 0.16-13.24; no reporta el valor de p). Si bien se reporta el desenlace de sobrevida libre de progresión, a la fecha no se ha podido probar que este desenlace prediga desenlaces de relevancia clínica desde la perspectiva del paciente como la SG o la calidad de vida (Lebwohl et al. 2009; Simron Singh, Wang, y Law 2014).

Calidad de vida

La calidad de vida fue medida con los cuestionarios EORTC QLQ-C30 (*European Organization for Research and Treatment of Cancer quality of life*) y QLQ-G.I.NET21 (*Quality of Life Gastrointestinal Neuroendocrine Tumour 21 Questionnaire*), cuyas puntuaciones van de 0-100, con una puntuación alta indicando mejor calidad. Reportaron resultados de calidad de vida 95/101 participantes en el grupo de lanreotida y 98/103 en el grupo de placebo. Las diferencias de medias entre los grupos, medidas con EORTC QLQ-C30, no fueron significativas en el estado de salud global desde la medición basal hasta la última medición disponible (diferencia de medias: -0.31 ± 2.74 [-5.73 a 5.10], no reportan valor p). El cuestionario QLQ-G.I.NET21 enfocado en evaluar el control de síntomas causados por la enfermedad y el tratamiento (sofocamientos, sudores nocturnos, hinchazón de abdomen, acidez, dificultad para comer, pérdida de peso, entre otros), tampoco mostró diferencias de medias entre el grupo de lanreotida y placebo, desde la medición basal hasta la última medición disponible, en los ítems de control de síntomas endocrinos y gastrointestinales (diferencia de medias: -1.62, IC 95 %: -6.08 a 2.85 y 0.48, IC 95 %: -3.69 a 4.66, no reportan valores p)¹⁴.

No se reportaron resultados de calidad de vida para la población de interés de la pregunta PICO.



¹⁴ Información disponible en:

https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1316158/suppl_file/nejmoa1316158_appendix.pdf



Valores de cromogranina A

Entre los pacientes que presentaron niveles de cromogranina A por encima del límite al inicio del estudio, se observó la reducción en un 50 % del nivel en 27/64 (42.0 %) en el grupo de lanreotida comparado 3/64 (5.0 %) en el grupo de placebo ($p < 0.001$).

Si bien se muestra los efectos del tratamiento sobre los niveles de cromogranina A, a la fecha existe incertidumbre en relación a si este desenlace predice otros desenlaces de relevancia clínica desde la perspectiva del paciente como la SG o la calidad de vida (Fuksiewicz et al. 2018; Walter et al. 2012; Vezzosi et al. 2011), esto se discutirá profundamente más adelante.

Eventos adversos

El reporte de eventos adversos se obtuvo de Clinicaltrials.gov. En total 57 pacientes tuvieron eventos adversos serios, 25/101 (24.8 %) en el grupo de lanreotida y 32/103 (31.1 %) en el grupo que recibió placebo. Con estos valores, el Equipo Técnico de IETSI-EsSalud calculó el RR 0.80 (IC 95 %: 0.51-1.24; $p = 0.315$)¹⁵, confirmando que no hay diferencias significativas. Los eventos adversos serios relacionados con el tratamiento de estudio fueron 3/101 y 1/103 en el grupo de lanreotida y placebo respectivamente. Los eventos adversos serios más frecuentes en el grupo de lanreotida fueron hiperglicemia, diabetes mellitus, náusea, vómito, dolor abdominal, fistula biliar, coledocistitis y en el grupo del placebo fue estenosis del conducto biliar.



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

El presente estudio fue un reporte de la seguridad y eficacia de la extensión, de etiqueta abierta del estudio CLARINET, denominado CLARINET-OLE. El estudio CLARINET-OLE fue de un solo brazo, no aleatorizado, multicéntrico. En total se siguieron a 88 (43.0%) pacientes del estudio CLARINET, de los cuales 41 pertenecían al grupo de lanreotida y 47 al grupo de placebo inicialmente. A todos los participantes se les administró una inyección de 120 mg cada 28 días de lanreotida, por lo que se perdió la aleatorización inicial. De los 88 participantes, el 46.6 % tuvo TNE de origen en el intestino medio y posterior. El análisis se realizó en dos grupos, aquellos participantes que recibieron lanreotida en el estudio CLARINET y continuaron recibiendo en CLARINET-OLE (LAN-LAN, $n = 41$) y aquellos que recibieron placebo en el estudio CLARINET y recibieron lanreotida en CLARINET-OLE (PBO-LAN, $n = 47$). Los participantes del grupo PBO-LAN fueron divididos a su vez en

¹⁵ Estimación realizada en Stata mediante la sintaxis: `csi 25 32 76 71, level (95)`.





aquellos con progresión de la enfermedad y sin progresión de la enfermedad durante el estudio CLARINET. La mediana de seguimiento entre el estudio CLARINET Y CLARINET-OLE fue de 40.0 (IC 95 %: 26.0-74.3) meses en el grupo LAN-LAN, 18.1 (IC 95 %: 1.0-49.9) en PBO-LAN con progresión de la enfermedad, y 13.0 (IC 95 %: 2.0-52.0) meses en el grupo PBO-LAN sin progresión de la enfermedad.

El reporte de eventos adversos de cualquier tipo fue de 92.7 % en el estudio CLARINET mientras que en el estudio CLARINET OLE fue de 65.9 % en los pacientes LAN-LAN. Estos eventos adversos en los pacientes en el grupo PBS-LAN, en el estudio CLARINET fue de 93.6 % y en el estudio CLARINET OLE fue de 80.9 %. El reporte de eventos adversos serios fue similar entre los grupos: LAN-LAN: 22.0 %; y PBO-LAN: 21.3 %. No se reportan resultados específicos para el subgrupo pacientes con TNE-GI.

Análisis crítico



La publicación realizada por Caplin et al. en 2014, y la extensión de este publicada también por Caplin et al. en 2016, representa el único ECA que evalúa el uso de lanreotida vs. placebo en pacientes con TNE. El estudio CLARINET incluyó dentro de su muestra, participantes con tumores primarios pancreáticos, de intestino medio y posterior; sin embargo, la población de interés del presente dictamen corresponde a pacientes con TNE de intestino medio y posterior que representan el 42.2 % de pacientes incluidos en el estudio. Asimismo, como parte de los resultados se realizó un subanálisis de la SLP en los subgrupos de pacientes con TNE de intestino medio y posterior. El análisis de SLP muestra mejores resultados en el grupo de lanreotida en la ITT (todos los pacientes aleatorizados); sin embargo, determinaron un HR de 0.47 (IC 95 %: 0.30-0.73) usando el modelo estratificado de riesgos proporcionales de Cox, pese a que las curvas de Kaplan-Meier (K-M) no cumplen el supuesto de proporcionalidad (entrecruzamiento de curvas en el noveno mes aproximadamente). De igual forma, ocurre en las curvas de K-M en los subgrupos de interés, donde se observa un entrecruzamiento de las curvas de supervivencia en el sexto mes aproximadamente¹⁶. Por estas razones, los resultados presentados son complicados de interpretar. En el grupo de intestino posterior no se encuentran diferencias y los intervalos de confianza son demasiado amplios, evidenciando la falta de precisión de los datos (HR: 1.47; IC 95 %: 0.16-13.24). Adicionalmente, hay que considerar que el análisis de la SLP en los subgrupos es considerado exploratorio, debido a que el cálculo de poder estadístico no fue realizado para hallar diferencias en estas subpoblaciones, aumentando, además, la probabilidad de cometer error tipo I y II (Wijn et al. 2019). Además de estas limitaciones en el análisis de la SLP, este desenlace no es considerado de relevancia clínica comparado con la SG debido a su baja correlación o falta de validación como desenlace clínico de



¹⁶ Información disponible en:

https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1316158/suppl_file/nejmoa1316158_appendix.pdf en la figura S2.



interés como la SG y la calidad de vida, como se concluye en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 008-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2019.

En el análisis de SG no encontraron diferencias significativas entre los participantes que recibieron lanreotida vs. placebo (comparación de curvas de supervivencia usando *long-rank* test $p=0.88$), además no reportaron los estimados para los subgrupos de interés. El Equipo Técnico de IETSI-ESSALUD calculó el RR 1.14 (IC 95 %: 0.63-2.06; $p=0.67$)¹⁷, con los datos de la figura S4 del material suplementario, confirmando que no hay diferencias significativas.

El análisis de calidad de vida no mostró diferencias en la calidad de vida entre los participantes que recibieron lanreotida o placebo. En la sección de control de síntomas causados por la enfermedad (cuestionario QLQ-G.I.NET21) tampoco se encontraron diferencias entre el grupo de lanreotida y placebo. Los eventos adversos serios no mostraron diferencias en el RR calculado por el Equipo Técnico del IETSI.



¹⁷ Estimación realizada en Stata mediante la sintaxis: `csi 19 17 82 86, level (95)`

V. DISCUSIÓN



El presente dictamen recoge la mejor evidencia científica disponible hasta octubre del 2019 sobre la eficacia y seguridad de lanreotida en comparación con el uso de placebo en pacientes adultos con diagnóstico de tumor neuroendocrino primario gastrointestinal estadio clínico IV, grado 2, sin tratamiento previo.

La búsqueda de la literatura científica identificó tres GPC, dos ETS y un ECA fase III con dos publicaciones, el estudio CLARINET (Caplin et al. 2014). El ECA, CLARINET, evalúa el uso de lanreotida vs placebo en pacientes con TNE de origen pancreático, intestino medio, intestino posterior y de origen desconocido, realizando un subanálisis en el grupo de TNE de intestino medio (intestino delgado y apéndice) y posterior (intestino grueso, recto, canal anal y ano), que son los grupos de interés del presente dictamen. Es importante resaltar que CLARINET es el único estudio que analiza este tipo de TNE de origen gastrointestinal.



En general, las tres GPC identificadas: NCCN, Singh et al., 2017 y *Alberta Health Services* recomiendan el uso de lanreotida para el tratamiento en pacientes con TNE. La GPC de NCCN, recomienda el uso de lanreotida como una opción de tratamiento en pacientes sintomáticos y con baja/alta carga tumoral, pacientes con tumores primarios asintomáticos con progresión de la enfermedad luego de considerar la resección del tumor primario (control tumoral) y en pacientes con síndrome carcinoide. Estas recomendaciones se basaron en el estudio CLARINET y la evidencia analizada por los elaboradores de la guía se consideró de bajo nivel (Categoría 2A). De forma similar, la GPC de Singh *et al*, emite la recomendación del uso de lanreotida en pacientes con TNE no pancreáticos, basándose en el estudio CLARINET y en un resumen presentado en una conferencia de ASCO en el 2015 (Dasari et al. 2015). Sin embargo, los autores determinan que la evidencia brinda resultados imprecisos con un alto riesgo de sesgo y falta de poder estadístico debido al bajo tamaño de la muestra analizada, y además se debe tener en consideración que la evidencia proviene de una publicación de tipo “resumen de congreso” (Dasari et al. 2015) que no ha pasado por una revisión por pares y por las particularidades de este tipo de publicaciones (restricciones de palabras, métodos abreviados, entre otros) no es posible hacer una valoración crítica. Por su parte, las recomendaciones de la GPC de *Alberta Health Services*, establecen el tratamiento con lanreotida en pacientes con TNE del tracto intestinal para el manejo de síndromes carcinoide y control tumoral. Emitieron esta recomendación basándose, también, en los resultados del estudio CLARINET. Es importante resaltar, que en dos de las tres GPC se reportó conflicto de interés de los autores, debido a que recibieron algún tipo de ingreso económico de la compañía farmacéutica Ipsen, productora de lanreotida. En una de ellas no se detalla de manera individual en cada autor.





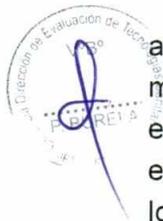
El documento de evaluación de tecnología sanitaria realizado por CADTH, determinó que la evidencia analizada, donde se consideró una RS [Michael et al. 2017a; Vinik et al. 2016; Bongiovanni et al. 2017; Ruzsniwski et al. 2016; Caplin et al. 2014], sugiere que lanreotida comparado con placebo tiene un efecto antiproliferativo y que es efectivo para el control de síntomas del síndrome carcinoide. Sin embargo, la presente ETS, sólo realiza un resumen de la evidencia y no brinda ninguna recomendación sobre el uso de lanreotida. Por otro lado, la ETS realizada por el Ministerio de Salud de Chile, luego de evaluar tres revisiones sistemáticas que analizaban el estudio CLARINET, aprobó el uso de lanreotida como tratamiento de alto costo en pacientes con TNE. Esto teniendo en cuenta que el medicamento contaba con una aprobación de la FDA para la población a evaluar, no tenía ninguna orden de restricción de uso y el costo no sobrepasaba el umbral nacional determinado por ley.



El ECA (CLARINET) de doble ciego publicado por Caplin et al. en el 2014, es el único ECA que evalúa la eficacia y seguridad de lanreotida comparado con placebo en pacientes con tumores neuroendocrinos avanzados, bien o moderadamente diferenciados, no funcionales, receptores de somatostatina positivos, de grado 1 o 2 y con registro de la progresión de la enfermedad. En total participaron 204 sujetos, de los cuales 101 recibieron lanreotida (120 mg) y 103 recibieron placebo cada 28 días durante 96 semanas. Del total de participantes 91/204 (44.6 %) tuvieron TNE de origen pancreático (42 lanreotida vs 49 placebo), 73/204 (35.9 %) de intestino medio (33 lanreotida vs. 40 placebo) y 14/204 (6.9 %) de intestino posterior (11 lanreotida vs. 3 placebo), siendo estos dos últimos grupos la población de interés del presente dictamen, representando el 42.2 % del total de pacientes. La mediana de la SLP (desenlace primario considerado en el CLARINET) en el grupo de lanreotida fue significativamente superior en el grupo de lanreotida comparada con el grupo placebo (mediana de SLP no alcanzada en lanreotida vs. 18 meses en el grupo de placebo; HR de progresión o muerte de 0.47; IC 95 %: 0.30-0.73; $p < 0.001$). En el subgrupo de pacientes con tumores primarios en el intestino medio el HR fue de 0.35 (IC 95 %: 0.16-0.80), y en el grupo de intestino posterior el HR fue de 1.47 (IC 95 %: 0.16-13.24). En los análisis de SG y calidad de vida realizados en todos los pacientes aleatorizados, no se encontraron diferencias significativas entre los grupos. En las secciones del cuestionario QLQ-GI.NET21, que evalúan el control de síntomas endocrinos y gastrointestinales en TNE tampoco se encontraron diferencias. Otro desenlace reportado en el CLARINET es el nivel de cromogranina A. La reducción en un 50% de los niveles de cromogranina A se obtuvo en 27/64 pacientes (42.0 %) en el grupo de lanreotida vs. 3/64 (5.0 %) en el grupo de placebo ($p < 0.001$).



Al evaluar críticamente el estudio CLARINET, se puede evidenciar que existen limitaciones que pueden afectar la validez de los resultados mostrados. En los resultados de la SLP en la muestra general, no se muestran los intervalos de confianza de los estimados (No



alcanzados vs. 18 meses) y determinaron un HR de 0.47 (IC 95 %: 0.30-0.73) usando el modelo estratificado de riesgo proporcionales de Cox, pese a que las curvas de K-M se entrecruzan aproximadamente en el noveno mes del periodo del estudio, no cumpliéndose el supuesto de proporcionalidad de riesgos. De igual forma, ocurre en las curvas de K-M en los subgrupos de interés, en el sexto mes en el subgrupo de intestino medio y en el noveno mes en el subgrupo de intestino posterior aproximadamente. Adicionalmente, se debe tener en consideración que un análisis por subgrupos dentro de una ECA es considerado un análisis exploratorio, ya que el cálculo de tamaño de muestra no se diseñó para hallar diferencias entre estos grupos, aumentando la posibilidad de error tipo I y II (Wijn et al. 2019). De esta manera, los resultados no son precisos y son difíciles de interpretar, por lo tanto, no se tiene certeza que sus resultados se deban al tratamiento evaluado. Por otro lado, en el grupo de intestino posterior no se encuentran diferencias y los intervalos de confianza son demasiado amplios, evidenciando la falta de precisión de los datos (HR 1.47; IC 95 %: 0.16-13.24). Además, la SLP, pese a ser un desenlace planteado en la pregunta PICO, no se ha demostrado que sea un desenlace de relevancia clínica desde la perspectiva del paciente, como se indica en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 008-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2019.



De igual forma, existe incertidumbre sobre si el desenlace de valores de cromogranina A predice desenlaces de relevancia clínica como la SG o calidad de vida. En la publicación de Fuksiewicz et al., 2018, donde evaluaron 131 pacientes con TNE del sistema digestivo, 59 con TNE de origen pancreático, y 72 pacientes con TNE en intestino medio (intestino delgado y ciego, y apéndice) y posterior (colon). Evaluaron la relación entre la cromogranina A, la SLP y SG en pacientes con TNE en intestino delgado y ciego, los resultados revelaron que la cromogranina A es un factor de pronóstico independiente para la SLP y SG (análisis de Cox para SLP: HR: 5.026, IC 95 %: 3.672–6.380, $p = 0.019$; y para SG: HR: 8.73, IC 95 %: 6.658-10.810, $p = 0.041$) (Fuksiewicz et al. 2018). Por otro lado, en la publicación de Walter, evaluaron la sensibilidad de la cromogranina A en TNE gastrointestinales comparándola con la evaluación morfológica RECIST. Analizaron 115 pacientes de los cuales 79 tuvieron un incremento de la cromogranina A. La concordancia entre los valores de la cromogranina A y el criterio de RECIST fue de 51.0 %. Por lo que, no se valida el uso de cromogranina A como subrogado para detectar cambios en la carga tumoral (Walter et al. 2012). Finalmente, en el estudio de Vezzosi et al., 2011, compararon las variaciones de la cromogranina A versus los cambios morfológicos medidos con RECIST, determinando que la sensibilidad y especificidad de los valores de la cromogranina A comparados con RECIST fueron 71.0 % y 50.0 %, respectivamente, a los seis meses de estudio. Los autores concluyen con la no validación de la cromogranina A como subrogado para la progresión del tumor (Vezzosi et al. 2011). En general, estos resultados no brindan certeza sobre la asociación entre los valores de la cromogranina A y desenlaces de relevancia, como SG y calidad de vida. Dos de ellos concluyen que la cromogranina A no tiene asociación con la





progresión del tumor y uno de ellos determina que es un factor de pronóstico para la SLP y SG. Todos los estudios poseen limitaciones relacionadas al diseño metodológico que pueden afectar sus resultados, dos fueron estudios retrospectivos y uno prospectivo, ninguno detalló el proceso de cálculo de muestra, ni el tratamiento que recibieron los participantes, el cual pudo afectar los niveles de cromogranina A. Todo esto generaría incertidumbre sobre el uso de la cromogranina A como subrogado de desenlaces de relevancia clínica.

El reporte de eventos adversos serios, obtenido de Clinicaltrials.gov, fue menor en el grupo de lanreotida vs. placebo (24.8 % vs. 31.1 %) con un RR de 0.80 (IC 95 %: 0.51-1.24; $p=0.315$) que no presentó diferencias significativas entre los grupos de comparación. Sin embargo, el reporte de eventos adversos serios relacionados al tratamiento fue mayor en el grupo de lanreotida comparado con placebo (3.0 % vs 1.0 %). No se reportó información de seguridad específica para los grupos de pacientes que son de interés del presente dictamen.



En resumen, a pesar de que la muestra total del único ECA (CLARINET) que evalúa el uso de lanreotida vs. placebo, incluye pacientes con TNE de orígenes diversos, el 42.2 % de los pacientes enrolados tenían TNE de origen en el intestino medio y posterior, los cuales estarían dentro de la población de interés del presente dictamen. Por esta razón los resultados del estudio CLARINET pueden responder de manera indirecta la pregunta PICO. Los resultados de este estudio no demuestran diferencias en los desenlaces de importancia clínica como SG y calidad de vida en toda la población de estudio. Pese a encontrarse mejores resultados en la SLP en el análisis realizado a toda la población de estudio y en el subanálisis de pacientes con TNE de origen en intestino medio, y una reducción de los valores de cromogranina A, no se ha demostrado que la SLP y la cromogranina predigan desenlaces de relevancia clínica como la SG o calidad de vida.



Con todo lo mencionado, no se tiene certeza del beneficio de lanreotida comparado con placebo sobre el uso de placebo en pacientes con TNE gastrointestinales. Los resultados del estudio CLARINET no han demostrado que lanreotida genere beneficios comparado con placebo en los desenlaces de relevancia clínica desde la perspectiva del paciente como la SG y calidad de vida.

VI. CONCLUSIONES

- En el presente documento, se evaluó la mejor evidencia científica disponible hasta la actualidad en relación con la eficacia y seguridad de lanreotida para el tratamiento en pacientes adultos con diagnóstico de tumor neuroendocrino primario gastrointestinal estadio clínico IV, grado 2, sin tratamiento previo.
- A la fecha, la búsqueda de la literatura científica identificó tres GPC, dos ETS, y un ECA fase III con dos publicaciones.
- Las tres GPC (NCCN, Singh *et al*, *Alberta Health Services*) recomiendan el uso de lanreotida como tratamiento en pacientes con TNE. Dentro de la evidencia empleada incluyen al único ECA, CLARINET (Caplin *et al*. 2014). Sin embargo, las GPC de NCCN y Singh *et al*, concuerdan en que la evidencia es de baja calidad, es decir brindan resultados imprecisos y con un alto riesgo de sesgo. Y los autores de las tres GPC reportaron tener conflicto de interés por haber recibido honorarios de la empresa farmacéutica Ipsen.
- La ETS de CADTH no brinda ninguna recomendación sobre el uso de lanreotida en la población de interés. Sólo determina que la evidencia demuestra que lanreotida tiene un efecto antiproliferativo y que es efectivo para el control de síntomas. La ETS realizada por el Ministerio de Salud de Chile, aprobó el uso de lanreotida como tratamiento de alto costo en pacientes con TNE. Esto teniendo en cuenta que el medicamento contaba con una aprobación de la FDA para la población a evaluar, no tenía ninguna orden de restricción de uso.
- El ECA de doble ciego realizado por Caplin *et al*. en el 2014, evalúa la eficacia y seguridad de lanreotida comparado con placebo en pacientes con tumores neuroendocrinos avanzados, bien o moderadamente diferenciados, no funcionales, receptores de somatostatina positivos, de grado 1 o 2 y con registro de la progresión de la enfermedad. En total participaron 204 sujetos, de los cuales 101 recibieron lanreotida (120 mg) y 103 recibieron placebo cada 28 días durante 96 semanas. Del total de participantes, el 42.2 % de los pacientes enrolados tenían TNE de origen en el intestino medio y posterior (población de interés del presente dictamen).
- En el subgrupo de pacientes con tumores primarios en el intestino medio el HR fue de 0.35 (IC 95 %: 0.16-0.80), y en el grupo de intestino posterior el HR fue de 1.47 (IC 95 %: 0.16-13.24). Sin embargo, los autores usaron el modelo estratificado de riesgos proporcionales de Cox, pese a que no se cumple el supuesto de



proporcionalidad de riesgos (entrecruzamiento de curvas de K-M). De esta manera, los resultados no son precisos y son difíciles de interpretar. Además, en el grupo de intestino posterior los intervalos de confianza son demasiado amplios, evidenciando la falta de precisión de los datos (HR: 1.47; IC 95 %: 0.16-13.24). Los análisis de la SLP en los subgrupos son considerados exploratorios ya que no fueron considerados en el cálculo de tamaño de muestra. Además, la SLP, pese a ser un desenlace planteado en la pregunta PICO, no se ha demostrado que sea un desenlace de relevancia clínica desde la perspectiva del paciente.

- 
- No se encontraron diferencias en la supervivencia global ni en la calidad de vida entre lanreotida y el uso de placebo en pacientes con TNE.
 - Sobre el desenlace de valores de cromogranina A, se encontró incertidumbre sobre su valor predictivo en desenlaces de relevancia clínica como la SG o calidad de vida, debido a la baja calidad de la evidencia que evalúa esta asociación.
 - Los eventos adversos serios fueron reportados por el 24.8 % de pacientes del grupo de lanreotida y 31.1 % en el grupo de placebo, sin presentar diferencias significativas en el riesgo relativo de tener un evento adverso serio entre lanreotida y placebo. Por su parte, los eventos adversos serios relacionados al tratamiento fueron 3/101 y 1/103, respectivamente.
 - A la fecha, con la evidencia disponible, no existen argumentos técnicos que respalden un beneficio neto a favor del uso de lanreotida en pacientes con TNE gastrointestinal, sobre desenlaces clínicamente relevantes como la SG, calidad de vida, control de síntomas neuroendocrinos y seguridad. Los resultados en la SLP y cromogranina A, si bien mostraron diferencia a favor de lanreotida, no han demostrado que sean predictores de desenlaces de relevancia clínica como la SG y calidad de vida. En tal sentido, no se justificaría la inversión de recursos en un medicamento que no ha demostrado tener beneficios adicionales aun frente a placebo.
 - Por lo expuesto, el Instituto de Evaluaciones de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI no aprueba el uso de lanreotida como terapia en pacientes adultos con diagnóstico de tumor neuroendocrino primario gastrointestinal estadio clínico IV, grado 2, sin tratamiento previo.
- 

VII. RECOMENDACIONES

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



VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

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

Bongiovanni, Alberto, Federica Recine, Nada Riva, Flavia Foca, Chiara Liverani, Laura Mercatali, Silvia Nicolini, Federica Pieri, Dino Amadori, y Toni Ibrahim. 2017. «Outcome Analysis of First-Line Somatostatin Analog Treatment in Metastatic Pulmonary Neuroendocrine Tumors and Prognostic Significance of 18FDG-PET/CT». *Clinical Lung Cancer* 18 (4): 415-20. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2016.11.004>.

CADTH, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. 2017. «CADTH Rapid Response Report: Summary with Critical Appraisal Lanreotide for the Treatment of Neuroendocrine Tumours: A Review of Clinical Effectiveness, Cost- Effectiveness, and Guidelines».

Caplin, Martyn E, Marianne Pavel, Jaroslaw B Cwikla, Alexandria T Phan, Markus Raderer, Eva Sedlackova, Guillaume Cadiot, et al. 2014. «Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors.» Editado por Borbath I Raderer M Ysebaert D, Patel V, Sedlackova E, Gronbaek H, Adenis A, Buscail L, Cadiot G, Dominguez S, Ducreux M, Hentic O, Lombard Bohas C, Mitry E, Ruzsniowski P, Seitz JF, Begum N, Harsch I, Pavel M, Schofl C, Weber M, Wiedenmann B, Mallath M, Patil P, Sambasivaiah K, Saxena R, Bajetta E, Buonadonna A, Buzzoni R, Cannizzaro R, Colao A, De Angelis C, Tomassetti P, Cwikla J, Kos Kudla B, Salek T, Capdevila J, Soler G, Tabernero JM, Ahlman H, Kjellman M, Aithal G, Anthony A, Caplin M, Grossman A, Newell Price J, Ramage J, Reed N, Rees A, Steward W, Wall L, Choti M, Phan AT, Wolin EM. *The New England journal of medicine*, [Comment in: *Nat Rev Endocrinol.* 2014 Oct;10(10):577; PMID: 25069467 [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25069467>]][Comment in: *Cancer Discov.* 2014 Oct;4(10):OF3; PMID: 25274694 [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25274694>]][Comment in: *N Engl J Med.* 2014 Oct 16;371(16):1555-6; PMID: 25317882 [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25317882>]][Comment in: *N Engl J Med.* 2014 Oct 16;371(16):1556; PMID: 25317883 [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25317883>]][Comment in: *N Engl J Med.* 2014 Oct 16;371(16):1556-7; PMID: 25317881 [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25317881>]], 371 (3): 224-33. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1316158>.

Caplin, Martyn E, Marianne Pavel, Jaroslaw B Cwikla, Alexandria T Phan, Markus Raderer, Eva Sedláčková, Guillaume Cadiot, et al. 2016. «Anti-tumour effects of lanreotide for pancreatic and intestinal neuroendocrine tumours: the CLARINET open-label extension study». *Endocrine-Related Cancer* 23 (3): 191-99. <https://doi.org/10.1530/ERC-15-0490>.

Dasari, A, T. Phan Alexandria, Martyn E. Caplin, Marianne E. Pavel, Jaroslaw B Cwikla, Markus Raderer, Eva Sedlackova, et al. 2015. «Lanreotide depot/autogel (LAN) in midgut neuroendocrine tumors (NETs): A subgroup analysis from the CLARINET study.» En. <https://meetinglibrary.asco.org/record/108213/abstract>.

EMA, European Medicines Agency. 2013. «European Medicines Agency Decision P/0302/2013 of 29 November 2013 on the Granting of a Product Specific Waiver for Lanreotide (Acetate) (Somatuline LA and Associated Names), (EMA-001503-PIP01-13)», 10.

Enzler, Thomas, y Tito Fojo. 2017. «Long-Acting Somatostatin Analogues in the Treatment of Unresectable/Metastatic Neuroendocrine Tumors.» *Seminars in Oncology* 44 (2): 141-56. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2017.07.001>.

FDA. 2019. «SOMATULINE® DEPOT (lanreotide) injection, for subcutaneous use».

Fuksiewicz, Małgorzata, Maria Kowalska, Agnieszka Kolasińska-Ćwikła, Jarosław B. Ćwikła, Łukasz Sawicki, Katarzyna Roszkowska-Purska, Joanna Drygiel, y Beata Kotowicz. 2018. «Prognostic Value of Chromogranin A in Patients with GET/NEN in the Pancreas and the Small Intestine». *Endocrine Connections* 7 (6): 803-10. <https://doi.org/10.1530/EC-18-0059>.



García-Carbonero, R., P. Jimenez-Fonseca, A. Teulé, J. Barriuso, I. Sevilla, y Spanish Society for Medical Oncology. 2014. «SEOM Clinical Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Neoplasms (GEP-NENs) 2014». *Clinical & Translational Oncology: Official Publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico* 16 (12): 1025-34. <https://doi.org/10.1007/s12094-014-1214-6>.

Godara, Amandeep, Nauman S. Siddiqui, Margaret M. Byrne, y Muhammad Wasif Saif. 2019. «The Safety of Lanreotide for Neuroendocrine Tumor.» *Expert Opinion on Drug Safety* 18 (1): 1-10. <https://doi.org/10.1080/14740338.2019.1559294>.



IETSI-EsSalud. 2019. "Eficacia y seguridad de octreotide de liberación lenta (octreotide LAR) comparado con placebo para el tratamiento de tumor neuroendocrino gastrointestinal o de origen primario desconocido, metastásico o no resecable, sin tratamiento sistémico previo". Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 028-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019. Lima, Perú, 2019.
"http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/directivas/DICT_028_SDEPFYOTS_DETS_IETSI_2019.pdf".



Kilickap, Saadettin, y Kadir Mutlu Hayran. 2015. «Epidemiology of Neuroendocrine Tumors». En *Neuroendocrine Tumours: Diagnosis and Management*, editado por Suayib Yalcin y Kjell Öberg, 23-33. Berlin, Heidelberg: Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-662-45215-8_3.

Korse, Catharina M., Babs G. Taal, Marie-Louise F. van Velthuysen, y Otto Visser. 2013. «Incidence and Survival of Neuroendocrine Tumours in the Netherlands According to Histological Grade: Experience of Two Decades of Cancer Registry». *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)* 49 (8): 1975-83. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2012.12.022>.

Lebwohl, David, Andrea Kay, William Berg, Jean Francois Baladi, y Ji Zheng. 2009. «Progression-Free Survival: Gaining on Overall Survival as a Gold Standard and Accelerating Drug Development». *Cancer Journal (Sudbury, Mass.)* 15 (5): 386-94. <https://doi.org/10.1097/PPO.0b013e3181b9c5ec>.

Lee, Adrian, David L. Chan, Matthew H. Wong, Bob T. Li, Sumit Lumba, Stephen J. Clarke, Jaswinder Samra, y Nick Pavlakakis. 2017. «Systematic Review of the Role of Targeted Therapy in Metastatic Neuroendocrine Tumors». *Neuroendocrinology* 104 (3): 209-22. <https://doi.org/10.1159/000446115>.

Merchant, Shakil H., Timothy VanderJagt, Sarah Lathrop, y Mitul B. Amin. 2006. «Sporadic Duodenal Bulb Gastrin-Cell Tumors: Association with Helicobacter Pylori Gastritis and Long-

Term Use of Proton Pump Inhibitors». *The American Journal of Surgical Pathology* 30 (12): 1581-87. <https://doi.org/10.1097/01.pas.0000213326.86992.98>.

Merola, Elettra, Francesco Panzuto, y Gianfranco Delle Fave. 2017. «Antiproliferative Effect of Somatostatin Analogs in Advanced Gastro-Entero-Pancreatic Neuroendocrine Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis». *Oncotarget* 8 (28): 46624-34. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.16686>.

Michael, Michael, Rocio Garcia-Carbonero, Matthias M. Weber, Catherine Lombard-Bohas, Christos Toumpanakis, y Rodney J. Hicks. 2017a. «The Antiproliferative Role of Lanreotide in Controlling Growth of Neuroendocrine Tumors: A Systematic Review». *The Oncologist* 22 (3): 272-85. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2016-0305>.

Michael, Michael, Rocio Garcia-Carbonero, Matthias M. Weber, Catherine Lombard-Bohas, Christos Toumpanakis, y Rodney J. Hicks. 2017b. «The Antiproliferative Role of Lanreotide in Controlling Growth of Neuroendocrine Tumors: A Systematic Review.» *The Oncologist* 22 (3): 272-85. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2016-0305>.

Ministerio de Salud de Chile. 2017. «Informe de Evaluación Científica Basada en la Evidencia Disponible Condición de Salud: Tumores Neuroendocrinos Tecnología Sanitaria Evaluada: Everolimus, Lanreotide, Octreotide».

Modlin, Irvin M., Kevin D. Lye, y Mark Kidd. 2003. «A 5-Decade Analysis of 13,715 Carcinoid Tumors». *Cancer* 97 (4): 934-59. <https://doi.org/10.1002/cncr.11105>.

Modlin, Irvin M., Steven F. Moss, Daniel C. Chung, Robert T. Jensen, y Elizabeth Snyderwine. 2008. «Priorities for Improving the Management of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors». *Journal of the National Cancer Institute* 100 (18): 1282-89. <https://doi.org/10.1093/jnci/djn275>.

NCCN, National Comprehensive Cancer Network. 2019. «Neuroendocrine and Adrenal Tumors, version 1.2019». En .

Öberg, K., U. Knigge, D. Kwekkeboom, A. Perren, y ESMO Guidelines Working Group. 2012. «Neuroendocrine Gastro-Entero-Pancreatic Tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up». *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology* 23 Suppl 7 (octubre): vii124-130. <https://doi.org/10.1093/annonc/mds295>.

Pavel, M., D. O'Toole, F. Costa, J. Capdevila, D. Gross, R. Kianmanesh, E. Krenning, et al. 2016. «ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Distant Metastatic Disease of Intestinal, Pancreatic, Bronchial Neuroendocrine Neoplasms (NEN) and NEN of Unknown Primary Site». *Neuroendocrinology* 103 (2): 172-85. <https://doi.org/10.1159/000443167>.

Rindi, Guido, David S. Klimstra, Behnoush Abedi-Ardekani, Sylvia L. Asa, Frederik T. Bosman, Elisabeth Brambilla, Klaus J. Busam, et al. 2018. «A Common Classification Framework for Neuroendocrine Neoplasms: An International Agency for Research on Cancer (IARC) and World Health Organization (WHO) Expert Consensus Proposal». *Modern Pathology* 31 (12): 1770-86. <https://doi.org/10.1038/s41379-018-0110-y>.

Ruszniewski, Philippe, Juan W. Valle, Catherine Lombard-Bohas, Daniel J. Cuthbertson, Petros Perros, Luboš Holubec, Gianfranco Delle Fave, et al. 2016. «Patient-Reported Outcomes with Lanreotide Autogel/Depot for Carcinoid Syndrome: An International Observational Study». *Digestive and Liver Disease* 48 (5): 552-58. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2015.12.013>.

Singh, S., D. Sivajohanathan, T. Asmis, C. Cho, N. Hammad, C. Law, R. Wong, y K. Zbuk. 2017. «Systemic Therapy in Incurable Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumours: A Clinical Practice Guideline». *Current Oncology* 24 (4): 249-55. <https://doi.org/10.3747/co.24.3634>.

Singh, Simron, Xufang Wang, y Calvin HL Law. 2014. «Association between Time to Disease Progression End Points and Overall Survival in Patients with Neuroendocrine Tumors». *Gastrointestinal Cancer: Targets and Therapy*. 16 de agosto de 2014. <https://doi.org/10.2147/GICTT.S61671>.

Strosberg, Jonathan R., Thorvardur R. Halfdanarson, Andrew M. Bellizzi, Jennifer A. Chan, Joseph S. Dillon, Anthony P. Heaney, Pamela L. Kunz, et al. 2017. «The North American Neuroendocrine Tumor Society Consensus Guidelines for Surveillance and Medical Management of Midgut Neuroendocrine Tumors.» *Pancreas* 46 (6): 707-14. <https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000000850>.

Taal, B. G., y O. Visser. 2004. «Epidemiology of Neuroendocrine Tumours». *Neuroendocrinology* 80 Suppl 1: 3-7. <https://doi.org/10.1159/000080731>.

Vezzosi, Delphine, Thomas Walter, Agnès Laplanche, Jean Luc Raoul, Clarisse Dromain, Philippe Ruszniewski, Michèle d'Herbomez, et al. 2011. «Chromogranin A Measurement in Metastatic Well-Differentiated Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Carcinoma: Screening for False Positives and a Prospective Follow-up Study». *The International Journal of Biological Markers* 26 (2): 94-101. <https://doi.org/10.5301/IJBM.2011.8327>.

Vinik, Aaron I., Edward M. Wolin, Nilani Liyanage, Edda Gomez-Panzani, George A. Fisher, y ELECT Study Group *. 2016. «EVALUATION OF LANREOTIDE DEPOT/AUTOGEL EFFICACY AND SAFETY AS A CARCINOID SYNDROME TREATMENT (ELECT): A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED TRIAL». *Endocrine Practice: Official Journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists* 22 (9): 1068-80. <https://doi.org/10.4158/EP151172.OR>.

Walter, Thomas, Laurence Chardon, Xavier Chopin-laly, Véronique Raverot, Anne-Gaelle Caffin, Jean-Alain Chayvialle, Jean-Yves Scoazec, y Catherine Lombard-Bohas. 2012. «Is the Combination of Chromogranin A and Pancreatic Polypeptide Serum Determinations of Interest in the Diagnosis and Follow-up of Gastro-Entero-Pancreatic Neuroendocrine Tumours?» *European Journal of Cancer* 48 (12): 1766-73. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2011.11.005>.

Wijn, Stan R W, Maroeska M Rovers, Ly H Le, Michail Belias, Jeroen Hoogland, Joanna Int'Hout, Thomas Debray, y Johannes B Reitsma. 2019. «Guidance from Key Organisations on Exploring, Confirming and Interpreting Subgroup Effects of Medical Treatments: A Scoping Review». *BMJ Open* 9 (8): e028751. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-028751>.

Yao, James C., Manal Hassan, Alexandria Phan, Cecile Dagohoy, Colleen Leary, Jeannette E. Mares, Eddie K. Abdalla, et al. 2008. «One Hundred Years after "Carcinoid": Epidemiology of and Prognostic Factors for Neuroendocrine Tumors in 35,825 Cases in the United States». *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 26 (18): 3063-72. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.15.4377>.





IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO

Tabla 1. Estrategia de búsqueda en PubMed.

Base de datos	PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed) Fecha de búsqueda: 18 octubre del 2019	Resultado
Estrategia	#1 ((("neuroendocrine tumors"[MeSH Terms]) OR carcinoma, neuroendocrine[MeSH Terms])) AND gastrointestinal	5411
	#2 ((lanreotide[Supplementary Concept]) OR lanreotid*[Title/Abstract]) OR somatulin*[Title/Abstract]	1067
	#3 #1 AND #2	83

Tabla 2. Estrategia de búsqueda en SCOPUS

Base de datos	SCOPUS (https://www.scopus.com/home.uri) Fecha de búsqueda: 18 octubre del 2019	Resultado
Estrategia	#1 INDEXTERMS (neuroendocrine AND tumors OR carcinoma) AND TITLE-ABS-KEY (gastrointestinal) AND TITLE-ABS-KEY (lanreotide) AND (LIMIT-TO (LANGUAGE , "English"))	119

Tabla 3. Estrategia de búsqueda en OVID

Base de datos	OVID (http://ovidsp.dc2.ovid.com) Fecha de búsqueda: 18 octubre del 2019	Resultado
Estrategia	#1 Neuroendocrine Tumors/ or Carcinoid Tumor/	92291
	#2 Gastrointestinal Tract/ or Gastrointestinal Neoplasms/	23580
	#3 LANREOTIDE.mp	1072
	#4 #1 AND #2 AND #3	50

