



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. ° 024-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018
EFICACIA Y SEGURIDAD DE EVEROLIMUS EN PACIENTES CON
TUMOR NEUROENDOCRINO, METASTÁSICO CON PROGRESIÓN A
OCTREÓTIDE**



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

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS

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

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD

Junio, 2018



IETSI | INSTITUTO DE
EsSalud | EVALUACIÓN DE
TECNOLOGÍAS EN
SALUD E
INVESTIGACIÓN

EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – IETSI-ESSALUD.
2. Maribel Marilú Castro Reyes – Sub Gerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
3. Verónica Victoria Peralta Aguilar – Directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
4. Elena de las Nieves Tapia López – Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
5. Paula Alejandra Burela Prado – Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias – IETSI-ESSALUD.
6. Paola Rivera Ramirez – Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias – IETSI-ESSALUD.
7. Manuel Humberto Leiva Gálvez – Médico Oncólogo – Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren - ESSALUD.



CONFLICTO DE INTERÉS

El médico oncólogo Manuel Humberto Leiva declaró haber recibido financiamiento por concepto de *charlas* por parte de la empresa farmacéutica Novartis, relacionado a un producto farmacéutico distinto al de la presente evaluación. Los demás miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto a los medicamentos evaluados.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – ESSALUD.

CITACIÓN

IETSI-EsSalud. Eficacia y seguridad de everolimus en pacientes con tumor neuroendocrino, metastásico con progresión a octreótide. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.° 024-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2018. Lima, Perú, 2018.

LISTA DE ABREVIATURAS

AVAC	Año de vida ajustado por calidad
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CCO	Cancer Care Ontario
DCI	Denominación Común Internacional
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas
EA	Eventos adversos
EAS	Eventos adversos serios
ECA	Ensayo Clínico Aleatorizado
ECOG	Escala de Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	European Medicines Agency
ESMO	Sociedad Europea de Oncología Médica
ETS	Evaluación de Tecnología Sanitaria
FACT-G	Cuestionario de Evaluación Funcional de la Terapia de Cáncer-General
FDA	Food and Drug Administration
GPC	Guía de Práctica Clínica
GI	Gastrointestinal
HR	Hazard ratio
IC	Intervalo de confianza
ICER	Razón de costo-efectividad incremental
MA	Metaanálisis
MESH	Medical Subjectc Heading
mTOR	mammalian Targen of Rapamycin
NCCN	Red Nacional Integral de Cáncer
NICE	Instituto Nacional de Salud y Cuidado de Excelencia
OMS	Organización Mundial de la Salud
RS	Revisión sistemática
RECIST	Criterios de evaluación de respuesta de tumores sólidos
SG	Sobrevida global
SMC	Consortio de medicamentos escocés
SLP	Sobrevida libre de progresión
TNE	Tumor neuroendocrino



CONTENIDO

	I. RESUMEN EJECUTIVO	5
	II. INTRODUCCIÓN	7
	A. ANTECEDENTES	7
	B. ASPECTOS GENERALES	8
	C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS	9
	III. METODOLOGÍA	11
	A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	11
	B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA.....	11
	C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD.....	11
	IV. RESULTADOS	13
	A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA	13
	B. DESCRIPCIÓN DE LA EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA	16
	i. Guías de práctica clínica.....	16
	ii. Evaluaciones de Tecnología Sanitaria	18
	iii. Ensayos clínicos aleatorizados	26
	V. DISCUSIÓN	40
	VI. CONCLUSIONES	45
	VII. RECOMENDACIONES	46
	VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	47
	IX. ANEXOS.....	51

I. RESUMEN EJECUTIVO

- El objetivo del presente dictamen preliminar fue evaluar la eficacia y seguridad del uso de everolimus, comparado con mejor terapia de soporte, en pacientes adultos con tumor neuroendocrino (TNE) gastrointestinal, pulmonar y de páncreas, de bajo grado y grado intermedio, metastásico con progresión a octreótide. Debido a que no se identificó evidencia específica que evalúe pacientes con TNE con enfermedad progresiva tras uso de octreótide, se optó por ampliar el criterio de “progresivo a octreótide” a “progresivo a cualquier línea de tratamiento incluyendo análogos de somatostatina”
- Se incluyeron dos guías de práctica clínica (GPC) desarrolladas por NCCN (2017) y por CCO (2016); cinco evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS), una desarrollada por NICE, dos por CADTH y dos por SMC; y dos ensayos clínicos de fase III (RADIANT-3 y RADIANT-4).
- Respecto a las GPC seleccionadas en este documento, ambas GPC hacen en general recomendaciones favorables para el uso de everolimus en esta patología en base a los resultados de los estudios RADIANT-3 y RADIANT-4.
- Por su parte, las ETS realizadas por financiadores públicos europeos como NICE (Reino Unido) y SMC (Escocia), y por CADTH (Canadá), recomiendan el uso del medicamento, pero condicionándolo a acuerdos comerciales confidenciales según su marco normativo específico para enfermedades en estadio terminal o huérfanas, por lo que sus conclusiones y decisiones no son extrapolables al contexto de EsSalud. También estas recomendaciones se hacen en base a los estudios RADIANT-3 y RADIANT-4.
- Los estudios RADIANT-3 y RADIANT-4, ambos son ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego, controlados por placebo. El primero se realizó en pacientes con TNE pancreático avanzado de grado bajo o intermedio, irreseccable o metastásico con progresión de la enfermedad, y el segundo en pacientes con TNE gastrointestinal y pulmonar, avanzado y progresivo.
- Tomando en cuenta los resultados de ambos ensayos clínicos, la evidencia en general muestra que el uso de everolimus para TNE tiene un efecto en desenlaces clínicos intermedios subrogados como la sobrevida libre de progresión (SLP) y la respuesta objetiva. Este efecto, sin embargo, no se ha visto traducido, al menos en base a la información publicada disponible al momento, en un efecto sobre desenlaces clínicos finales, de alta relevancia clínica desde la perspectiva del paciente, como es la sobrevida global (SG) y la calidad de vida. Específicamente, no se ha encontrado diferencia entre el efecto producido por everolimus y el producido por el placebo para SG tanto en el RADIANT-3 como para el RADIANT-



4. Para la calidad de vida no se tiene información del RADIANT-3, mientras que el RADIANT-4 no encuentra diferencias entre los grupos comparados.

- Este hecho, de falta de consistencia entre lo que se encuentra para variables subrogadas y los desenlaces clínicos finales, no permite interpretar los resultados clínicos de everolimus como un beneficio clínicamente relevante desde la perspectiva del paciente, especialmente ante el hecho que la SLP, y la respuesta objetiva no han probado ser predictores confiables, como se espera de las variables subrogadas, de la sobrevida global y de la calidad de vida.
- Ante estas debilidades en el sustento de la eficacia de everolimus en este tipo de patologías, es de relevancia notar la sólida evidencia acerca de que este medicamento genera una alta frecuencia de eventos adversos, especialmente los que ponen en riesgo la vida de la persona (esto es, eventos adversos serios). Además, para el caso de TNE pancreático, de hecho, se ha visto un incremento en la probabilidad de muerte durante el tratamiento con everolimus tres veces mayor que la que se dio con placebo, lo que debe ser esclarecido en futuros ensayos clínicos.
- Así, la incertidumbre en el balance riesgo-beneficio del medicamento se ve acentuada por su perfil de seguridad, especialmente debido a su asociación causal con eventos adversos serios y muertes durante el tratamiento. Esto, junto con el alto costo de everolimus, hace que haya un alto riesgo de que su perfil de costo-oportunidad sea desfavorable para un sistema público de servicios de salud, como es EsSalud. Así, en este momento, con la evidencia disponible, no se tienen argumentos técnicos suficientes para sustentar una recomendación de uso de everolimus como tratamiento en este tipo de pacientes.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) no aprueba el uso de everolimus en el tratamiento de pacientes con tumor neuroendocrino gastrointestinal, pulmonar y de páncreas, de grado bajo o intermedio, metastásico con progresión a octreótide.



II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente dictamen preliminar expone la evaluación de la eficacia y seguridad de everolimus en pacientes con tumor neuroendocrino, metastásico con progresión a octreotide. Así, el Dr. Miguel Ángel Ticona Castro, médico oncólogo 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 las solicitudes de uso del producto farmacéutico everolimus no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, según las siguientes preguntas PICO:

Red Prestacional Rebagliati:

P	Paciente adulto, ECOG 0 – 1, diagnóstico tumor neuroendocrino gastrointestinal bajo grado/grado intermedio, metastásico, progresivo a octreótide
I	Everolimus 10 mg día
C	Cuidado paliativo o placebo
O	Sobrevida libre de progresión Proporción de pacientes vivos y libres de progresión a los 18 meses Calidad de vida

P	Paciente adulto, ECOG 0 – 1, diagnóstico tumor neuroendocrino, metastásico, grado 1 o 2 progresivo a terapia con octreótide.
I	Everolimus
C	Cuidado paliativo
O	Sobrevida libre de progresión Tasa de respuesta Calidad de vida

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO se llevaron a cabo reuniones técnicas con el médico oncólogo Dr. Manuel Humberto Leiva Gálvez y representantes del equipo evaluador del IETSI. Estas reuniones permitieron la formulación de la pregunta PICO final, con la finalidad de poder satisfacer la necesidad del paciente que inspiró la solicitud, así como las necesidades de otros pacientes con la misma condición clínica. Por otro lado, dicha pregunta PICO también facilitará la búsqueda de la evidencia científica de manera sistemática y consistente.

Esto permitirá que se disminuya el riesgo de sesgo de selección de estudios y publicaciones. Las diferentes reuniones ayudaron en la formulación de la pregunta, estableciéndose como pregunta PICO final, la siguiente:

P	Pacientes adultos con diagnóstico de tumor neuroendocrino gastrointestinal, pulmonar y de páncreas (bajo grado y grado intermedio), metastásico con progresión a octreótide.
I	Everolimus
C	Mejor terapia de soporte
O	Sobrevida global (SG) Calidad de vida (CV) Sobrevida libre de progresión (SLP) Respuesta objetiva Eventos adversos (EA)



B. ASPECTOS GENERALES

Los tumores neuroendocrinos (TNE) son un grupo heterogéneo de tumores que se forman de células neuroendocrinas. Acorde a un estudio con registros de pacientes de EEUU entre los años 2000 – 2004, la incidencia de TNE gastrointestinal (GI) ajustada por edad oscila entre 0.15 – 0.86 casos por cada 100 mil pacientes, observándose un incremento sostenido en los últimos 40 años (Yao et al. 2008).

En el sistema GI, existen al menos 13 diferentes estirpes celulares neuroendocrinas que pueden desarrollar tumores y sobre producir péptidos o aminas que son bioactivos. Entre estas se incluyen la serotonina, somatostatina, histamina y gastrina (Neychev and Kebebew 2017).

Los TNE se clasifican según 1) el origen anatómico (gastrointestinal, pulmonar, pancreático, etc.); 2) la actividad mitótica (tumores bien diferenciados o de grado 1 o 2 que tienen actividad mitótica baja o intermedia; o tumores poco diferenciados o de grado 3 con alta actividad mitótica) y 3) la funcionalidad (es funcional cuando existe hipersecreción de hormonas o aminas bioactivas que producen síntomas clínicos; y es no funcional cuando hay ausencia de síntomas)(SMC 2017)(Yao et al. 2008, Fraenkel et al. 2014).

Se estima que alrededor 50 % de los pacientes con TNE tienen metástasis al momento del diagnóstico, y que la tasa de sobrevida a los cinco años es de aproximadamente 35 % (Faggiano et al. 2016).



El tratamiento depende principalmente de la funcionalidad y del estadio del tumor. Los tumores localizados suelen tener como tratamiento la resección quirúrgica mientras que para los tumores avanzados se tienen muchas alternativas (Kulke et al. 2011). Entre las alternativas médicas para los estadios avanzados están el control de los síntomas tras la hiperproducción hormonal, los análogos de somatostatina de larga acción como el octreótide y la terapia con radionúclido dirigida a receptores peptídicos; y entre las alternativas no médicas están la citoreducción ablativa, la quimioembolización y la radioembolización (Faggiano et al. 2016).



En la actualidad, dentro del Petitorio Farmacológico de EsSalud, se encuentran alternativas como el octreótide para el manejo de estadios avanzados de TNE. Sin embargo, existen pacientes cuya enfermedad progresa, o presentan una respuesta inadecuada o intolerancia al uso de esta alternativa. Por lo tanto, surge la necesidad de evaluar nuevas opciones terapéuticas que permitan un beneficio oportuno en los pacientes con esta patología.

Así, el objetivo del presente dictamen preliminar es evaluar la eficacia y seguridad de everolimus, un inhibidor selectivo de la diana de rapamicina en células de mamíferos (mTOR), en el manejo de pacientes con TNE gastrointestinal, pulmonar y de páncreas, de bajo grado y grado intermedio, metastásico con progresión a octreótide.

C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS

Everolimus es un inhibidor selectivo de mTOR, que es una serina-treonina-quinasa clave, cuya actividad suele estar desregulada en varios tipos de cánceres humanos (EMA 2017, Thompson et al. 2012). Everolimus reduce los niveles del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), que potencia los procesos angiogénicos del tumor (EMA 2017).

Las características farmacodinámicas y farmacocinéticas han sido descritas en diversas publicaciones, como es el caso de Thompson et al. Es de interés resaltar, que, dado su metabolismo principalmente hepático, los pacientes con cirrosis hepática pueden incrementar hasta 3.6 veces su exposición a everolimus. Así, también resaltar que la excreción renal es responsable del 5 % de la depuración del everolimus, por lo que no afecta significativamente a los pacientes con enfermedades renales (Thompson et al. 2012).

Everolimus con el nombre comercial *Afinitor*® fabricado por Novartis ha sido aprobado en febrero del 2016 por la Administración de Alimentos y Drogas de Estados Unidos de Norteamérica (FDA, por su sigla del inglés *U.S Food and Drug Administration*) y en abril del mismo año por la Agencia Europea de Medicamento (EMA, su sigla del inglés *European Medicines Agency*) para el tratamiento de pacientes adultos con TNE GI o



pulmonar, bien diferenciado, no funcional, progresivo, con enfermedad no resecable, localmente avanzado o metastásico (FDA 2016, EMA 2016).

Entre las advertencias relacionadas al uso everolimus en TNE se ha identificado que la inmunosupresión aumenta el riesgo de infección y el desarrollo de lesiones malignas como linfoma y cáncer de piel, además se asocia al desarrollo de hiperglicemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, y cambios en los parámetros hematológicos por lo que se sugiere su monitorización. Debido a su metabolismo principalmente hepático, este debe ser usado con dosis ajustada en pacientes con insuficiencia o enfermedad hepática. Por otro lado, se ha reportado reacciones de hipersensibilidad (riesgo incrementado al usar inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina), nefrotoxicidad, infertilidad, así como alteraciones del ciclo menstrual en la mujer, estomatitis, enfermedad pulmonar intersticial y neumonitis no infecciosa. Se sugiere el uso controlado en mayores de 65 años y el no uso en el embarazo (categoría D) (EMA 2017).

Según la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), el mercado peruano cuenta actualmente con registro sanitario para el compuesto activo everolimus (DIGEMID 2018).

Tabla 1. Cuadro del costo del tratamiento

Denominación Común Internacional (DCI)	Especificación técnica	Fórmulas terapéuticas	Costo x unidad (con IGV)	Costo mensual por tratamiento
Everolimus	10 mg	tableta	S/. 929.49	S/. 27,884.7
	5 mg	tableta	S/. 445.57	S/. 26,734.2

Fuente de información: Observatorio de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID).

Así, el costo de 6 meses de tratamiento significaría entre S/ 160,405.2 y S/ 167,308.2 por paciente, dependiendo si se utilizan tabletas de 5 mg o 10 mg respectivamente.



III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA



Se llevó a cabo una búsqueda de la literatura exhaustiva y jerárquica con respecto a la eficacia y seguridad de everolimus en comparación con la mejor terapia de soporte en pacientes con tumor neuroendocrino gastrointestinal, pulmonar y de páncreas, de bajo grado y grado intermedio, metastásico con progresión a octreótide. Esta búsqueda se realizó revisando la información sobre el uso del medicamento de acuerdo con entidades reguladoras como la *Food and Drug Administration* (FDA), la *European Medicines Agency* (EMA) y la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID). Se amplió la búsqueda a páginas web de sociedades o agencias gubernamentales como “*The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*” (CADTH), “*National Guideline Clearinghouse*” (NGC) y “*The National Institute for Health and Care Excellence*” (NICE). Posteriormente, se revisó la “*National Library of Medicine*” a través de PubMed y la base de datos de Cochrane empleando los términos de búsqueda mostrados en la siguiente subsección y los filtros correspondientes a guías de práctica clínica (GPC), metaanálisis (MA), revisión sistemática (RS), ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECA) y observacionales en línea con los criterios de elegibilidad. Por último, la selección de la evidencia siguió el flujograma mostrado en la subsección de resultados



B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA



Con la finalidad de realizar una búsqueda amplia de información para poder responder la pregunta PICO y teniendo en cuenta los criterios de elegibilidad, se emplearon términos MeSH¹, lenguaje libre, con y sin filtros específicos (tipo de estudios y no mayor de 5 años de antigüedad) en cada buscador. Las estrategias de búsqueda junto con los resultados obtenidos para cada base de datos bibliográfica son descritas en el Anexo N.° 01.

C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

En la selección de los estudios se priorizaron los MA, RS, ECA de fase III, ETS y GPC, de acuerdo con la pregunta PICO. Adicionalmente, se revisaron los ECA dentro de las revisiones sistemáticas o metaanálisis, que no fueron incluidos dentro de la evidencia en el marco de la pregunta PICO, como una fuente adicional de información y corroboración de los ECA, incluidos en el presente trabajo.

¹ Término MeSH: es el acrónimo de Medical Subject Headings), es el nombre de un amplio vocabulario terminológico controlado para publicaciones de artículos y libros de ciencia.

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N. ° 024-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018
EFICACIA Y SEGURIDAD DE EVEROLIMUS EN PACIENTES CON TUMOR NEUROENDOCRINO, METASTÁSICO CON PROGRESIÓN A
OCTREÓTIDE

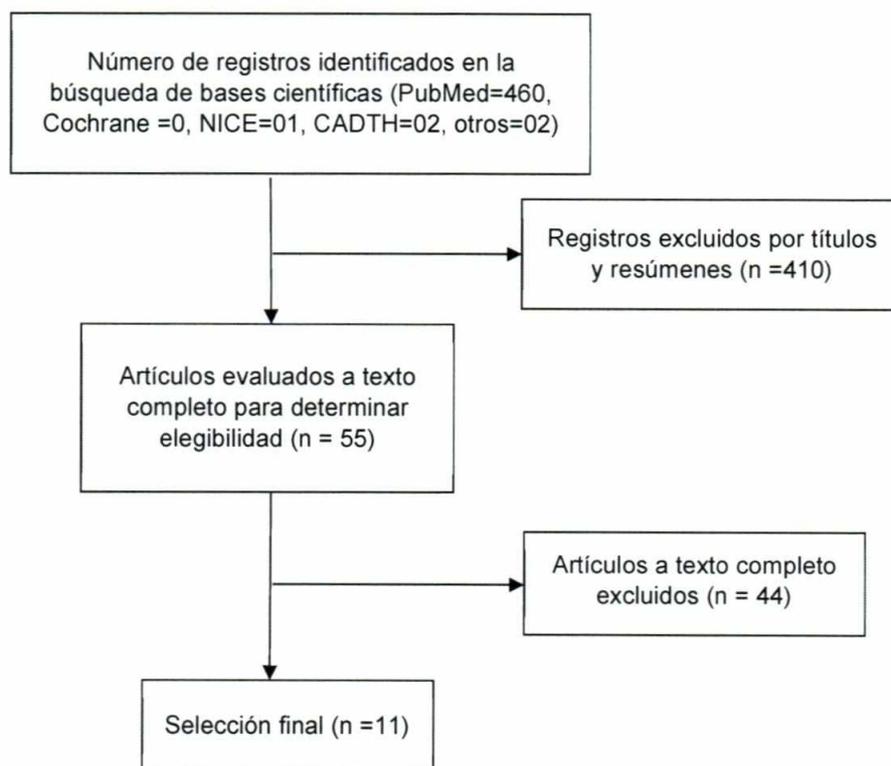
Debido a que no identificó evidencia específica que evalúe los efectos de everolimus en pacientes con TNE con enfermedad progresiva tras uso de octreótide, se optó por ampliar el criterio de “progresivo a octreótide” a “progresivo a cualquier línea de tratamiento incluyendo análogos de somatostatina”.

Con respecto a las GPC, se priorizaron las más actualizadas y las que incluyeran la gradación de las recomendaciones brindadas y el nivel de evidencia en las que se basaron sus recomendaciones.



IV. RESULTADOS

FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE BIBLIOGRAFÍA ENCONTRADA



A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

A continuación, se menciona la evidencia identificada en relación con la pregunta PICO de interés del presente dictamen preliminar. Además, se mencionan los motivos de no inclusión de la evidencia que no fue considerada en la subsección de descripción y evaluación del presente documento.

Guía de práctica clínica (GPC)

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Neuroendocrine Tumors. Version 3.2017 (NCCN 2017).
- Cancer Care Ontario (CCO) – Action Cancer Care. Systemic Therapy of Incurable Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumours (Ontario 2016).

Publicaciones NO incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- 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). Este documento se basa en una reunión de consenso y no se explica la metodología bajo la cual se han elaborado las recomendaciones.
- Sociedad Mexicana de Oncología, A. C. Gaceta Mexicana de Oncología. Parámetros de práctica clínica del diagnóstico y tratamiento de los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (Ochoa-Carrillo, Alvarado-Cabrero, and Barreto-Zúñiga 2014). Esta publicación realiza recomendaciones para el tratamiento de TNE gastroenteropancreáticos, sin embargo, no se identifica el nivel de evidencia en las recomendaciones sobre las terapias específicas.
- The North American Neuroendocrine Tumor Society Consensus Guidelines for the Management and Treatment of Neuroendocrine Tumors (Kunz et al. 2013). Este documento fue excluido por superar el límite de antigüedad de 5 años.
- Neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (Öberg et al. 2012). Este documento fue excluido por superar el límite de antigüedad de 5 años.
- Guía práctica de Diagnóstico, Tratamiento y Seguimiento de Tumores Neuroendocrinos. Versión 1. Abril 2010 de la Sociedad Española de Oncología Médica (Capdevilla et al. 2010). Este documento fue excluido por superar el límite de antigüedad de 5 años.



Evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS)

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- Everolimus and sunitinib for treating unresectable or metastatic neuroendocrine tumours in people with progressive disease (NICE 2017).
- Everolimus 2.5 mg, 5 mg, 10 mg tablets (Afinitor®). Scottish Medicines Consortium. (SMC 2017). Evaluación en TNE gastrointestinal y pulmonar.
- Everolimus 5 mg, 10 mg tablets (Afinitor®). Scottish Medicines Consortium (SMC 2012). Evaluación en TNE de páncreas.
- Afinitor for Neuroendocrine tumors of Gastrointestinal or Lung origin – Details. CADTH pan Canadian Oncology Drug Review (pCODR) (CADTH 2016).
- Afinitor for pancreatic neuroendocrine tumours - Details. CADTH pan Canadian Oncology Drug Review (pCODR) (CADTH 2012).

Revisiones sistemáticas y metaanálisis (RS y MA)

Publicaciones NO incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- Systematic Review of the Role of Targeted Therapy in Metastatic Neuroendocrine Tumors (Lee et al. 2017).

Esta RS no se incluye porque:

- El análisis incluyó estudios de fase II.
- La realización del MA mostró alta heterogeneidad de sus resultados.
- En el análisis por sub-grupos analizan a estudios de inhibidores de mTOR junto a inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular.

- **Role of targeted agents in neuroendocrine tumors: Results from a meta-analysis** (Roviello et al. 2016).

Esta RS-MA no se incluye por las siguientes razones:

- El análisis incluyó estudios de fase II.
- Dos de los estudios con everolimus se evaluaron conjuntamente con otras drogas (octeótride LAR y bevacizumab), no diferenciándose el beneficio neto de la tecnología a ser evaluada.
- Los análisis de las terapias dirigidas no se restringieron por tecnología (everolimus, sunitinib, etc.).

Ensayos clínicos aleatorizados (ECA)

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- **Tumor Neuroendocrino gastrointestinal y pulmonar**
 - Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study (Yao, Fazio, et al. 2016).
 - Health-related quality of life for everolimus versus placebo in patients with advanced, non-functional, well-differentiated gastrointestinal or lung neuroendocrine tumours (RADIANT-4): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial (Pavel et al. 2017).
 - Nicola Fazio, Roberto Buzzoni, Gianfranco Delle Fave, et al. Everolimus in advanced, progressive, well-differentiated, non-functional neuroendocrine tumours: RADIANT-4 lung subgroup analysis (Fazio et al. 2018).
- **Tumor neuroendocrino pancreático**
 - James C. Yao, Manisha H. Shah, Tetsuhide Ito, Catherine Lombard Bohas, et al. Everolimus for Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors (Yao et al. 2011).



- James C.Yao, Marianne Pavel, Catherine Lombard-Bohas, et al. Everolimus for the Treatment of Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors: Overall Survival and Circulating Biomarkers from the Randomized, Phase III RADIANT-3 Study (Yao, Pavel, et al. 2016).



B. DESCRIPCIÓN DE LA EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

A continuación, se procede a describir la evidencia reportada en los documentos incluidos, con un enfoque crítico en lo referente a los desenlaces clínicos clave para la pregunta PICO que guía la presente evaluación.

i. Guías de práctica clínica

National Comprehensive Cancer Network, 2017 NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Neuroendocrine Tumors. Version 3.2017 (NCCN 2017)



Esta GPC indica que se puede considerar el uso de everolimus en pacientes con TNE con compromiso broncopulmonar o de timo no resecable con extensión locoregional y/o metástasis a distancia, clínicamente significativo y de bajo grado, o de grado intermedio. Su uso puede o no asociarse a octreótide como primera línea cuando el TNE es de grado intermedio, así como en un TNE que ha progresado al uso de octreótide (recomendación categoría 2A²). En caso de progresión al uso de octreótide se recomienda también INF alfa (recomendación categoría 3), y terapia citotóxica con quimioterapia o terapia dirigida sobre hígado en caso exista compromiso de éste.



Además, esta GPC considera el uso de everolimus en pacientes con TNE y compromiso GI no resecable con extensión locoregional y/o metástasis a distancia que han progresado a la resección del tumor primario y al uso de octreótide (recomendación categoría 2A). En este grupo también se puede considerar el uso de interferón alfa-2b (recomendación categoría 3), el uso de quimioterapia con citotóxicos (recomendación categoría 3), y terapia dirigida sobre el hígado cuando exista compromiso de este (embolización arterial, quimioembolización hepática o radioembolización hepática, cirugía citoreductiva o terapia ablativa), y también en pacientes con compromiso de

² Las categorías se definen de la siguiente manera:

- Categoría 1: basada en evidencia de alta calidad. Existe un consenso uniforme de miembros de NCCN de que la intervención es apropiada.
- Categoría 2A: basada en evidencia de baja calidad. Existe un consenso uniforme de miembros de NCCN de que la intervención es apropiada.
- Categoría 2B: basada en evidencia de baja calidad. Existe consenso de que la intervención es apropiada.
- Categoría 3: basada en cualquier evidencia. Existe un desacuerdo de miembros de NCCN de que la intervención es apropiada.

páncreas, extensión locoregional no resecable y/o metástasis a distancia en quienes hay progresión de la enfermedad tras el uso de octreótide. En este grupo de TNE se sugiere además el uso de sunitinib o quimioterapia citotóxica (recomendación categoría 2A).



Es de notar que las recomendaciones que hace esta GPC sobre el uso de everolimus en los diferentes compromisos de órganos (GI, pulmonar y de páncreas) tienen grado de recomendación 2A (evidencia de baja calidad). Es también de interés notar que esta GPC recomienda otras alternativas terapéuticas como quimioterapia, interferón alfa 2b y cirugía en caso de compromiso hepático en pacientes con TNE GI y de páncreas con progresión al uso de octreótide

Cancer Care Ontario (CCO), 2016 – Action Cancer Care. Systemic Therapy of Incurable Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumours (Ontario 2016)

El centro de cuidado de cáncer Ontario (CCO, por sus siglas en inglés), es el principal asesor del gobierno de Ontario, Canadá, en cuidado de cáncer, enfermedad renal, así como en acceso a la atención de servicios de salud. La realización de sus GPC cubre la mayoría de los tipos de cáncer, evaluando prevención, despistaje, diagnóstico, tratamiento, cuidado paliativo y cuidado en enfermedad terminal; y se llevan a cabo con un equipo multidisciplinario formado por clínicos, expertos y metodólogos. Ellos buscan desarrollar la pregunta de investigación, identificar la evidencia relevante, evaluar e interpretar la evidencia y buscar un consenso para la realización de las recomendaciones.



Sus recomendaciones no tienen una categorización, sin embargo, en cada una de ellas se identifica la discusión de la evidencia que se ha considerado para la realización de esta, basándose en su Manual de cuidado basado en evidencia (Ontario 2012).



En esta GPC se indican las siguientes recomendaciones:

- Los pacientes con TNE pancreático bien diferenciado o moderadamente diferenciado pueden recibir everolimus como una alternativa de terapia dirigida. No se puede realizar recomendación basada en evidencia a favor o en contra de otros tipos de terapia dirigida, análogos de somatostatina, quimioterapia o combinación de terapia debido a la insuficiente evidencia.
- Los pacientes con TNE no-pancreático pueden recibir terapia dirigida con everolimus o análogos de somatostatina. No se pueden realizar recomendaciones basadas en evidencia a favor o en contra de otras terapias dirigidas, análogos de somatostatina (octreótide), quimioterapia o terapia combinada debido a la insuficiente evidencia.

La calidad de la evidencia se ha evaluado con los criterios GRADE. Los elaboradores de la guía clasificaron como moderada la evidencia disponible en pacientes con TNE

pancreático (dos publicaciones, RADIANT-3 para everolimus) y en pacientes con TNE no pancreático (un ECA – RADIANT-4), con un bajo riesgo de sesgo.

Es de notar que en estas recomendaciones no se especifica si el uso puede ser tras progresión de la enfermedad a otras alternativas terapéuticas, específicamente octreótide, por lo que, estas recomendaciones no permitirían responder directamente a nuestra pregunta PICO, aunque la hemos descrito para mostrar los contextos clínicos en que se recomienda everolimus en el tratamiento de pacientes con TNE en un sistema de salud de un país de altos ingresos como es Canadá.



ii. Evaluaciones de Tecnología Sanitaria

Everolimus and sunitinib for treating unresectable or metastatic neuroendocrine tumours in people with progressive disease (NICE 2017)

NICE realizó una ETS con el objetivo de evaluar el uso de everolimus y sunitinib en pacientes con TNE metastásico o irreseccable. Para fines de este documento nos basaremos en las recomendaciones realizadas a everolimus.

Esta institución recomienda el uso de everolimus:

- Como una opción terapéutica en el tratamiento de pacientes adultos con TNE de origen pancreático bien diferenciado o moderadamente diferenciado, irreseccable o metastásico con enfermedad progresiva.
- Como una opción terapéutica en el tratamiento de pacientes adultos con TNE de origen GI o pulmonar bien diferenciado (grado 1 o 2), no funcional, irreseccable o metastásico con enfermedad progresiva.
- Solo si la compañía farmacéutica lo provee con un descuento en su costo de acuerdo al esquema de tratamiento del paciente.



Para la realización de recomendaciones de TNE de páncreas y el uso de everolimus, se consideró tomar en cuenta los resultados del ECA RADIANT-3 (everolimus más la mejor terapia de soporte versus placebo más la mejor terapia de soporte), mientras que para la realización de las recomendaciones de TNE GI y pulmonar se consideró los resultados del ECA RADIANT-4 (everolimus más la mejor terapia de soporte versus placebo más la mejor terapia de soporte). Los detalles de los resultados se describen más adelante en la sub-sección de ensayos clínicos del presente documento.

En el caso del estudio RADIANT-3 (TNE de páncreas), el panel revisor de NICE resalta que, a pesar del pequeño tamaño de muestra de pacientes con enfermedad progresiva, los resultados demuestran mejora en la SLP en favor de everolimus respecto a placebo. Para la evaluación de SG, el panel revisor discutió que su análisis tuvo como confusor los altos niveles de entrecruzamiento entre ambos brazos de tratamiento (73 %), y

aunque el modelo se ajustó por el entrecruzamiento, no hubo diferencia en los valores de SG ganada entre everolimus y placebo. A pesar de los resultados no significativos en SG, el comité concluyó que everolimus puede ser de beneficio en el tratamiento de pacientes con TNE de páncreas.



De manera similar, en el caso de TNE GI y pulmonar, el estudio RADIANT-4 mostró que everolimus estuvo asociado a una mayor SLP, aunque su efecto respecto a la SG no mostró diferencias. Los resultados de la SG por tumor se reportan como confidenciales por la compañía farmacéutica por lo que no fueron reportados en la ETS. Además, en el documento de NICE no se explica las razones de mantener confidencial esta información.

Modelo económico

El comité evaluó los modelos económicos brindados por Novartis y el grupo evaluador. Los modelos fueron principalmente de sobrevivencia divididos en estados de salud correspondiente a pre-progresión, post-progresión y muerte. Para el modelo de pacientes con TNE de páncreas, se consideró el análisis indirecto de everolimus y sunitinib y los datos comparativos de sus principales estudios (RADIANT-3 y A6181111); mientras que en pacientes con TNE GI y pulmonar, el modelo se basó en el estudio RADIANT-4. La evaluación de estos modelos demostró algunas falencias identificadas por el panel de revisores de NICE:

- En pacientes con TNE de páncreas no hubo comparación con la mejor terapia de soporte.
- La utilización de resultados de comparación indirecta con datos desactualizados.
- Datos de utilidad para everolimus estimados inadecuadamente en ausencia de datos de un ECA.
- La falta de análisis por separado en el caso de TNE GI y pulmonar.
- Las limitaciones con la implementación de costos de los tratamientos posteriores.

El grupo evaluador también señaló que la falta de datos de uso de recursos en el estudio RADIANT-4 limitaba el modelo de la compañía.

El comité concordó con el grupo evaluador que se debió incluir la mejor terapia de soporte como comparador en pacientes con TNE de páncreas y que los datos de los estudios más recientes se debieron incluir en los análisis de todos los sitios donde se encuentra el tumor.

Calidad de vida asociada a la salud

El comité consideró los diferentes enfoques que se utilizaron para estimar los servicios públicos en los modelos, siendo la principal diferencia la fuente de valores de utilidad para los TNE de páncreas. Novartis utilizó valoraciones específicas que se asignaron a un estudio de utilidad de trade-off (método directo), mientras que el grupo de evaluación utilizó valores de EQ-5D (método indirecto) del ECA de sunitinib, y asumió que la



utilización de servicios era igual entre sunitinib y everolimus. Los expertos clínicos explicaron que es razonable suponer que la calidad de vida sería similar entre everolimus y sunitinib al tener la misma vía de administración y eficacia similar, pese a tener un perfil de seguridad diferente. Por otro lado, explicaron que los pacientes con TNE de páncreas suelen tener mayores comorbilidades asociadas en comparación a los pacientes con TNE GI, por lo que es plausible que tengan utilidades de menor valor.



Costo-efectividad

Los resultados del caso base realizado por el grupo de evaluación que se utilizó para la toma de decisiones incluyen el descuento del esquema de tratamiento para el paciente el cual es confidencial por lo que no es posible conocer su magnitud. Sin embargo, se reportó que:

- La razón de costo-efectividad incremental (ICER, su sigla del inglés incremental cost-effectiveness ratios) para everolimus comparado a mejor terapia de soporte en pacientes con TNE de páncreas fue menor de £30,000 por año de vida ajustado por calidad (AVAC) ganado.
- El ICER para everolimus en pacientes con TNE GI es menor de £20,000 por AVAC ganado.
- El ICER para everolimus en pacientes con TNE pulmonar es menor de £20,000 o entre £20,000 y £30,000 por AVAC ganado.



Consideraciones de “final de vida o End-of-life”

NICE a través de su comité revisor, evaluó la tecnología en los diferentes tipos de TNE con los criterios de al “final de la vida” que ellos han establecido. Estos criterios se usan para la evaluación de nuevos medicamentos que pueden extender la vida de pacientes con corta expectativa y son (Stewart G et al.):

- Pronóstico de vida menor a 24 meses con la patología evaluada.
- Extensión de vida mayor a tres meses con la tecnología a evaluarse.
- Número de pacientes pequeño con la patología evaluada.

En el caso de pacientes con TNE de páncreas, el comité revisor considera que everolimus sí cumple los criterios al tener un pronóstico de vida menor de 24 meses y prolongar en más de tres meses la expectativa de vida.

En pacientes con TNE GI, el comité establece que everolimus no cumple los criterios, ya que los pacientes con esta patología tienen un estimado de 51.4 meses como pronóstico de vida (siendo el límite 24 meses); así como en pacientes con TNE pulmonar en quienes su sobrevida es de 35.5 meses.

Recomendaciones dadas por el comité revisor de NICE:

- En pacientes con TNE de páncreas se concluye recomendar everolimus al ser costo-efectivo en pacientes con enfermedad progresiva.



- En pacientes con TNE GI y pulmonar, se concluye que, si bien everolimus no cumple los criterios de “final de vida”, el ICER es menor de £20,000 y £30,000 por AVAC ganado, se recomienda su uso como una alternativa costo-efectiva en enfermedad progresiva.



El equipo técnico de IETSI considera que los resultados de esta evaluación que favorecen el uso de everolimus tras un estudio de costo-efectividad, no se aplican a nuestra realidad, ya que, para la realización de dicho estudio han utilizado parámetros propios de su país, los cuales no se pueden extrapolar a nuestra realidad al tener diferentes índices per cápita (Reino Unido es un país de alto ingreso, mientras que Perú es de medianos ingresos), por otro lado, hay diferencia entre parámetros epidemiológicos y utilidades. Además, cabe mencionar que la toma de decisión estuvo basada en estudios que evaluaron desenlaces intermedios, como la SLP, y en descuentos confidenciales en el costo del medicamento solo aplicables a la realidad de Reino Unido.

Everolimus 2.5 mg, 5 mg, 10 mg tablets (Afinitor®). Scottish Medicines Consortium (SMC 2017). Evaluación en TNE gastrointestinal y pulmonar.



El Consorcio de medicamentos escocés (SMC, por sus siglas en inglés) evaluó el uso de everolimus en el Servicio Nacional de Salud (NHS, por sus siglas en inglés *National Health Service*) de Escocia aprobando su uso en pacientes adultos con TNE GI o pulmonar, progresivo, no funcional, irsecable o metastásico, bien diferenciado (grado 1 o 2) a una dosis de 10 mg al día por vía oral. Recomienda que el tratamiento continúe hasta que se observen los beneficios del mismo o hasta que ocurra alguna toxicidad, y debe ser iniciado y supervisado por un médico experimentado en tratamiento oncológico.



Para la realización de sus recomendaciones, ellos realizaron un resumen de evidencia evaluando la eficacia de everolimus basándose en el estudio RADIANT-4 (ECA descrito en la sección de estudios primarios del presente documento). En el reporte se describe el beneficio de everolimus en la prolongación de la SLP (desenlace primario), resultado consistente al evaluar subgrupos acordes al origen del tumor.

Entre los desenlaces clínicos secundarios se evaluó la supervivencia global (SG), por dos análisis interinos, el primero tras la primera fecha de corte con 70 eventos de muerte dando un *hazard ratio* (HR) de 0.64 (IC95 %: 0.40 a 1.05; p=0.037), no mostrando beneficio respecto a placebo. El segundo análisis se realizó el 20 de noviembre de 2015, tras un seguimiento de 33.4 meses y 101 muertes: 32 % (66/205) con everolimus y 36 % (35/97) con placebo. La mediana de SG fue de 37.2 meses con everolimus y 39.6 meses con placebo, valores que no mostraron beneficio de everolimus. La SMC indica que los resultados del segundo análisis no han sido publicados y se han obtenido de un resumen de conferencia, por ello los resultados finales de SG se siguen esperando. Asimismo, SMC reportó que no identificó diferencias significativas entre ambos grupos

respecto al deterioro de la enfermedad medido con la *WHO performance scale* (definido por el incremento ≥ 1 respecto al nivel basal) o en calidad de vida que fue medido por el cuestionario de Evaluación Funcional de la Terapia de Cáncer-General (FACT-G, su sigla del inglés *Functional Assessment of Cancer Therapy—General*).



La revisión de seguridad se basó también en el estudio RADIANT-4, en el cual se describe que la mediana del tiempo de duración de tratamiento fue mayor con everolimus (40.4 semanas versus 19.6 semanas). Los eventos adversos (EA) se reportaron en el 99 % (200/202) de pacientes con everolimus y 89 % (87/98) de pacientes con placebo.

La revisión de GPC que realizaron para esta ETS se basó en la actualización de la guía publicada el 2016 por la Sociedad Europea de Tumor Neuroendocrino (ENETS, por su sigla del inglés *The European Neuroendocrine Tumor Society*), guía actualizada por consenso.



Respecto a la evaluación económica, esta se evaluó considerando un esquema de acceso al paciente (PAS) que incluía un descuento confidencial del costo del medicamento, resultando en una tecnología costo-efectiva.

Como parte del desarrollo de recomendaciones, SMC realiza además una reunión con especialistas clínicos y representantes de grupos de pacientes (PACE, por su sigla del inglés *Patient and Clinician Engagement*) para considerar el valor añadido de everolimus como medicamento ultrahuérfano (la SMC define a una droga como ultrahuérfana a aquella cuyo uso se da en una condición médica con una prevalencia de 1 en 50 mil pacientes o menos) en el contexto de tratamientos disponibles en NHS de Escocia. En esta reunión se discutieron diferentes parámetros tanto clínicos, como otros asociados a la patología y al posible efecto benéfico de everolimus, los mismos que permitieron tomar una decisión a favor de su uso.



Como parte de sus conclusiones, el comité escocés decide aprobar el uso de everolimus para TNE GI y pulmonar en NHS de Escocia, considerando que es un medicamento “altamente” costo-efectivo, que cumple con el criterio de no tener otro tratamiento efectivo comprobado para el TNE GI y pulmonar. Sin embargo, es de notar que esta evaluación y decisión se hace en un contexto de acuerdos comerciales confidenciales entre esta agencia y el fabricante del medicamento, lo que no permite valorar su aplicación para un contexto como el peruano.

Everolimus 5 mg, 10 mg tablets (Afinitor®). Scottish Medicines Consortium (SMC 2012). Evaluación en TNE de páncreas



El SMC evaluó el uso de everolimus en el NHS de Escocia aprobando su uso en pacientes adultos con TNE pancreático, progresivo, irreseccable o metastásico, bien o moderadamente diferenciado. La dosis recomendada es de 10 mg al día. El tratamiento se debe continuar hasta que se observen los beneficios del tratamiento o hasta que ocurra alguna toxicidad, y debe ser iniciado y supervisado por un médico experimentado en tratamiento oncológico.



Para la realización de sus recomendaciones la SMC, realizó un resumen de evidencia para evaluar eficacia y seguridad que procedió del estudio RADIANT-3 (ECA es explicado más adelante en la sección de estudios primarios). En este estudio en el análisis primario realizado luego de una mediana de seguimiento de 17 meses y 274 eventos de SLP ellos identificaron que everolimus prolongó la SLP respecto a placebo 11.0 versus 4.6 meses respectivamente, con HR 0.35 (IC95 %: 0.27 a 0.45, $p < 0.001$) y que esta mejoría fue independiente del uso previo de quimioterapia, uso concomitante o no de análogos de somatostatina, características del tumor y características del paciente (edad, sexo, raza, región). Entre los desenlaces secundarios se evaluaron la SG y la TRO.



Respecto a la SG, al momento del análisis primario ocurrieron 51 muertes con everolimus y 50 con placebo, no existiendo diferencia entre ambos grupos con HR 1.05 (IC95 %: 0.71 a 1.55, $p = 0.59$). Se describe que los datos eran inmaduros al momento del análisis y que hubo un factor confusor por el cruzamiento de pacientes de placebo a everolimus. En la actualización del análisis tras una mediana de seguimiento 40 meses y 143 eventos de muerte (68 con everolimus y 78 con placebo) no se calculó la mediana de SG en everolimus, pero si en placebo que fue de 36.6 meses reportándose un HR 0.89 (IC95 %: 0.64 a 1.23), valor que demuestra que no hubo diferencia entre ambos grupos respecto a esta variable de alta relevancia clínica desde la perspectiva del paciente.

Respecto a seguridad, esta agencia escocesa reporta que el estudio RADIANT-3 reportó que el 99 % de pacientes con everolimus presentó EA versus el 97 % de pacientes con placebo. En este documento se realizó una comparación indirecta con sunitinib, sin embargo, los detalles de esta comparación no se detallan en el presente dictamen.

Respecto a la evaluación económica, la SMC realizó un análisis de costo-efectividad comparando la mejor terapia de soporte con everolimus en un horizonte de tiempo de 20 años y usando un modelo de Markov evaluando cuatro estadios de salud: enfermedad estable, enfermedad estable con EA, enfermedad progresiva y muerte. Los datos de sobrevivencia se extrapolaron usando la distribución de Wilbull del estudio RADIANT-3. Respecto a mejor terapia de soporte, everolimus resultó en un ICER de

£41,076 al usar el límite inferior de la curva de SG, mientras que al usar una distribución log-normal para extrapolar la sobrevida dio un ICER de £30,873.



La evaluación de las GPC incluidas en esta evaluación, incluyeron a la guía para el manejo de TNE gastroenteropancreático (incluyendo carcinoides) de la Sociedad Irlandesa de TNE publicado el 2011. Esta guía ha sido adoptada por diferentes sociedades británicas, sugiriendo que everolimus o sunitinib pueden ser usados en pacientes con TNE pancreático bien diferenciado, irreseccable o metastásico y progresivo. Otras GPC como de ESMO y de ENETS, publicado el 2009 y 2006 respectivamente no mencionan a everolimus dentro de sus recomendaciones.

Así, tras la revisión realizada, el equipo evaluador de SMC recomendó autorizar el uso de everolimus para TNE de páncreas en el NHS de Escocia. Por su parte, el equipo técnico de IETSI considera que la aprobación de inclusión y cobertura de everolimus en base a un estudio de costo-efectividad es controversial teniendo en cuenta que se utilizaron desenlaces intermedios y extrapolaciones poco precisas de sobrevida global. Por otro lado, nuevamente, las condiciones económicas y contextuales del sistema de salud escocés son diferentes a las del sistema de salud peruano, lo que no permite valorar la aplicación de esta evaluación y decisión para el contexto de EsSalud.



Afinitor for Neuroendocrine tumors of Gastrointestinal or Lung origin – Details. CADTH pan Canadian Oncology Drug Review (pCODR)(CADTH 2016)

La Agencia Canadiense de Drogas y Tecnologías en Salud (CADTH, por sus siglas en inglés) recomienda el financiamiento de everolimus (Afinitor) en el tratamiento de pacientes adultos con TNE de origen GI o pulmonar, no funcional, irreseccable, localmente avanzado o metastásico, bien diferenciado con progresión de la enfermedad documentada por radiología en los últimos seis meses. Sin embargo, este reembolso es condicional a una mejora de la costo-efectividad hasta que ésta sea aceptable, lo cual se haría mediante arreglos comerciales sobre el precio del medicamento. Recomienda que el tratamiento continúe hasta que se confirme la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

El comité evaluador hizo esta recomendación al identificar el beneficio de everolimus en relación a la SLP en comparación con placebo, a pesar de la toxicidad moderada asociada; sin embargo, este medicamento no se consideró costo-efectivo con el costo inicialmente ofertado por el fabricante.

La evaluación de la efectividad de la tecnología se basó en el estudio RADIANT-4 (descrito en la sección de estudios primarios del presente documento), que describe un beneficio en la prolongación de la SLP con everolimus respecto a placebo más no en la SG. La evaluación de la calidad de vida no demostró diferencias entre ambos grupos en



el puntaje de FACT-G. Respecto a la seguridad se reportó una mayor cantidad de EA asociados y abandono de tratamiento con everolimus.



Como limitaciones, el equipo evaluador describe los posibles riesgos de sesgos asociados al estudio como que el análisis estadístico haya sido realizado por la compañía que financia la tecnología, aunque se aclaró que este equipo estuvo cegado durante el análisis. Además, se identificaron pacientes en el grupo placebo que cambiaron a everolimus rompiendo así el doble ciego.

La evaluación económica se realizó usando el análisis de costo-efectividad proporcionado por la compañía financiadora. En este se calculó que el ICER de everolimus respecto a la mejor terapia de soporte fue entre \$ 212,491 y \$ 305,673 por AVAC, siendo el mejor valor estimado en este rango el de \$ 249,486/AVAC. Como limitaciones al modelo económico proporcionado, se destacó que se comparó con la mejor terapia de soporte cuando idealmente debió compararse con análogos de somatostatina. Además, que se consideró un horizonte temporal de 10 años, valor que puede sobreestimar la verdadera expectativa de vida en este grupo de pacientes.

Por otro lado, el comité evaluador discutió el impacto que tendría el uso de everolimus en estos pacientes. Se consideró que el tamaño de muestra fue pequeño, lo que podría favorecer su aprobación a pesar del alto costo del mismo, sin embargo, se desconoce la duración del tratamiento (considerando que el tratamiento se continúa hasta la presentación de algún EA o se reporte progresión de la enfermedad).

Es de notar nuevamente que, al igual que con las evaluaciones de NICE y SCM, la recomendación de CADTH de everolimus en TNE de origen GI o pulmonar se hace en base a la evidencia del RADIANT-4, el cual solo encuentra efecto en un desenlace intermedio, que no llega a traducirse a un efecto en la SG o la calidad de vida, los cuales son desenlaces clínicos de alta relevancia desde la perspectiva del paciente. Se suma a ello las diferencias económicas y contextuales entre un sistema de salud de un país de alto ingreso y un sistema de un país de mediano ingreso, como es el Perú, lo que hace que no se pueda extrapolar los resultados de una evaluación económica y decisión realizada para Canadá a un contexto como el de EsSalud.

Afinitor for pancreatic neuroendocrine tumours - Details. CADTH pan Canadian Oncology Drug Review (pCODR) (CADTH 2012)

CADTH recomienda el reembolso de everolimus (Afinitor) condicional al mejoramiento de la costo-efectividad a un nivel aceptable en el tratamiento de pacientes adultos con TNE pancreático, localmente avanzado o metastásico, bien o moderadamente diferenciado con progresión de la enfermedad y con un estado en la escala de funcionamiento la Organización Mundial de Salud (*World Health Organization, WHO-*

performance scale) ≤ 2 . Recomienda asimismo que el tratamiento continúe hasta que se confirme la progresión de la enfermedad.

El comité de la CADTH sustenta esta recomendación al identificar un beneficio de everolimus respecto a placebo en este tipo de pacientes en la SLP únicamente; sin embargo, este medicamento no fue considerado costo-efectivo con el precio presentado por el fabricante.

La evaluación de la efectividad se realizó con el estudio RADIANT-3, resaltando la prolongación de la SLP. Además, si bien este estudio considera pacientes con un estado de funcionamiento medido con la *WHO performance scale* de 0 y 1, no se excluye el uso de everolimus en pacientes con un valor de 2 en esta escala, lo que permite al comité de la CADTH sugerir su uso en este grupo de pacientes y evaluar los beneficios clínicos a fin de determinar si son posibles candidatos al uso del mismo.

Por otro lado, respecto al perfil de seguridad, pese a los EA reportados, se considera que estos son manejables con la reducción de las dosis; sin embargo, esta reducción de dosis no se acompaña de una reducción de costos al haber diferentes presentaciones del medicamento (2.5 mg, 5 mg, 10 mg) con el mismo precio.

Así, en el caso de Canadá, ellos aceptan brindar el reembolso de everolimus en pacientes con tumores GI, pulmonar y de páncreas, siempre que se mejore la costo-efectividad del medicamento, es decir que disminuya el precio del mismo en Canadá mediante arreglos comerciales. Esta evaluación y decisión de CADTH, naturalmente, no pueden ser extrapolables a contextos diferentes, como el peruano, por las razones expuestas anteriormente.

iii. Ensayos clínicos aleatorizados

Tumor neuroendocrino pancreático (TNE pancreático)

James C. Yao, Manisha H. Shah, Tetsuhide Ito, Catherine Lombard Bohas, et al. Everolimus for Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors. Phase III RADIANT-3 Study (Yao et al. 2011)

Este estudio, financiado por *Novartis Pharmaceuticals*, la empresa que produce everolimus, tuvo como objetivo determinar si everolimus comparado con placebo puede prolongar la SLP en pacientes con TNE pancreático avanzado. Para ello se realizó un ensayo clínico aleatorizado de fase III, doble ciego en el que se incluyó 410 pacientes mayores de 18 años, con TNE pancreático avanzado de bajo o intermedio grado, irsecable o metastásico con progresión de la enfermedad en los últimos doce meses antes de la aleatorización (documentado por radiología). Otros criterios de elegibilidad fueron la presencia de una enfermedad medible acorde a los criterios de evaluación de





respuesta de tumores sólidos RECIST, estado de funcionamiento medido con la *WHO performance scale* con puntaje ≤ 2 , adecuada función hepática, renal y de médula ósea, además de adecuado control de glicemia. Se excluyeron pacientes que hayan tenido una embolización de la arteria hepática dentro de los 6 meses antes del enrolamiento o una ablación por radiofrecuencia o crioblación de metástasis hepática dos meses antes del enrolamiento, que tengan alguna condición médica severa o incontrolable, y que hayan recibido terapia previa con inhibidor de mTOR o terapia prolongada con corticoides o algún inmunosupresor.

Los pacientes se aleatorizaron 1:1 a recibir everolimus 10 mg/día (207 pacientes) o placebo (203 pacientes), ambos con mejor terapia de soporte; además se estratificaron acorde a tratamiento previo (quimioterapia o no) y estado de funcionamiento (0 versus 1 o 2). El tratamiento continuó hasta la progresión de la enfermedad, desarrollo de evento adverso inaceptable, interrupción del tratamiento por un tiempo mayor a tres semanas. En el caso de reporte de algún EA, se autorizó la disminución de la dosis a 5 mg/ día.



El desenlace clínico primario fue la SLP, documentado por el investigador acorde a los criterios RECIST y definido como el tiempo desde la aleatorización hasta la primera documentación de progresión de la enfermedad o muerte por cualquier causa. Los desenlaces clínicos secundarios incluyeron tasa de respuesta objetiva (acorde a criterios RECIST), duración de respuesta, SG y seguridad.

Todos los pacientes aleatorizados fueron evaluados en eficacia (análisis por intención a tratar). La evaluación del tumor se realizó al inicio del estudio y luego cada 12 semanas por tomografía axial computarizada (TAC) o resonancia magnética (RM). Para la evaluación de seguridad se consideró a todos los pacientes que recibieron al menos una dosis de everolimus.



La estimación del tamaño de muestra se basó en la mejoría del desenlace clínico primario, definido como una reducción de 33 % del riesgo de progresión de la enfermedad o muerte, correspondiendo a una prolongación del 50 % de la SLP de 6 a 9 meses con everolimus. Se estimó que con 282 eventos (progresión de la enfermedad o muerte), el estudio tendría un poder estadístico de 92.6 % de detectar una mejoría clínicamente significativa usando test de una cola con significancia de 2.5 %. Al tener en cuenta una posible pérdida de seguimiento o abandono del estudio de 10 %, se estimó enrolar 392 pacientes. La SLP y SG se analizaron con Kaplan-Meier.

Entre julio 2007 y mayo 2009, se enrolaron 410 pacientes, asignándose 207 a everolimus y 203 a placebo. La mediana de la edad fue de 58 años (23 – 87) en everolimus y de 57 años (20 – 82) en placebo. En ambos grupos predominó el sexo masculino (53 % en everolimus y 58 % en placebo). El estado de funcionamiento con la *WHO performance status* con puntaje 0 fue de 67 % en everolimus y de 66 % en placebo, además la histología fue predominantemente bien diferenciada (82 % en

everolimus y 84 % en placebo), el órgano mayormente comprometido fue el hígado (92 % en ambos grupos), aproximadamente el 60 % fue diagnosticado más de dos años antes de ingresar al estudio y respecto a tratamiento previo, y el 49 % del grupo everolimus recibió análogos de somatostatina mientras que del grupo placebo recibió el 50 %.



Con una mediana de seguimiento de 17 meses, la mediana de tiempo de duración de tratamiento con everolimus fue de 8.79 meses (rango 0.25 a 27.47), comparado con los 3.74 meses (rango 0.01 a 37.79) del grupo placebo. El 31 % de pacientes en everolimus y el 11 % de placebo tuvieron un tratamiento de al menos 12 meses. El ajuste de dosis (reducción o interrupción temporal) se dio en el 59 % en el grupo everolimus y 28 % en el grupo placebo. Al momento del análisis, el 32 % y el 13 % de los pacientes continuaban recibiendo tratamiento en el grupo de everolimus y placebo, respectivamente. Las razones más comunes fueron progresión de enfermedad, EA, retiro del consentimiento y muerte.

Sobrevida libre de progresión (SLP)

La mediana de SLP fue de 11.4 meses (IC95 %: 10.8 – 14.8) con everolimus comparado con 5.4 meses (IC95 %: 4.3 – 5.6) de placebo, siendo el HR hallado de 0.34 (IC95 %: 0.26 – 0.44; $p < 0.001$). El análisis por subgrupos indicó que el beneficio de everolimus se mantuvo en todos los evaluados ($p < 0.01$) incluso en pacientes con estado de funcionamiento en la *WHO performance status* con puntaje 1 o 2 (HR 0.30; IC95 %: 0.20 – 0.47), así como en aquellos que recibieron o no quimioterapia previa, o análogos de somatostatina.



Respuesta objetiva

La respuesta tumoral objetiva confirmada se dio en 10 pacientes que recibieron everolimus (5 %) comparado con 4 pacientes que recibieron placebo (2 %), no se realizó análisis estadístico y por ende no se definió si esta diferencia era significativa o no. La estabilidad de la enfermedad se vio en 73 % de pacientes de everolimus comparado con un 51 % de pacientes en el grupo con placebo. De 203 pacientes que recibieron placebo, 148 (73 %) cambiaron de manera abierta a recibir everolimus.



Sobrevida global (SG)

Los resultados se presentaron en otro documento.

Calidad de vida (CV)

Los investigadores no reportaron resultados de este desenlace.

Seguridad

Lo más resaltante en la descripción de los eventos adversos del RADIANT-3 realizada por Yao et al., (2011), son las muertes ocurridas durante el estudio. Así, estos investigadores reportaron un total de 12 muertes en el grupo de everolimus (6 %) y 4 en el grupo placebo (2 %). Además, detallan que de las 12 muertes en el grupo de



everolimus, 5 se atribuyeron a progresión de la enfermedad, mientras que las otras 7 se atribuyeron a eventos adversos (1 de estas últimas muertes fue atribuida por los investigadores a everolimus). En el grupo placebo, de las 4 muertes ocurridas, 3 se atribuyeron a progresión de la enfermedad y una como evento adverso. Es preciso mencionar que la diferencia entre everolimus y placebo respecto al desenlace de muerte durante el tratamiento llega a ser estadísticamente significativa, como lo presenta el siguiente análisis realizado por el equipo del IETSI usando el comando de STATA v.13 ®, csi 12 4 192 199, encontrando un riesgo relativo (RR) de 3.0 (IC95 %: 1.0 a 9.1, valor $p=0.0423$).

Otros datos de relevancia respecto a la seguridad, tiene que ver con neumonitis, enfermedad pulmonar intersticial y fibrosis pulmonar, las que se presentaron en 17 % de los pacientes en el grupo de everolimus, lo que contrasta fuertemente con el hecho que ningún paciente presentó estos eventos en el grupo de placebo. Asimismo, las infecciones fueron también más frecuentes en el grupo de everolimus en comparación con el grupo en placebo (23 % versus 6 %, respectivamente). Estos eventos adversos se presentaron mayormente en grado 1 o 2, aunque es importante la frecuencia en que se presentaron estos eventos en grado 3 o 4 (2 % para cada uno de estos dos tipos de eventos adversos).

Además, los investigadores del RADIANT-3 reportan que los EA más frecuentes fueron estomatitis (64 % en everolimus versus 17 % en placebo), rash (49 % versus 10 %), diarrea (34 % versus 10 %), fatiga (31 % versus 14 %), entre otros. La mayoría de grado 1 y 2. Los EA grado 3 y 4 más frecuentes relacionados a la droga fueron anemia, hiperglicemia, estomatitis, trombocitopenia, diarrea, hipofosfatemia y neutropenia.

Es de notar que los investigadores no presentan información agregada acerca de la frecuencia de eventos adversos serios (EAS) en esta primera publicación del RADIANT-3. Es de recordar que un EAS está definido como un evento adverso que resulta en muerte, o amenaza la vida, o que requiere hospitalización, o que extiende la estancia hospitalaria, que resulta en una incapacidad continua o significativa o que interfiere sustancialmente con las funciones normales de la vida cotidiana, o que causa trastornos congénitos o defectos del nacimiento. Un evento que no causa alguno de estos desenlaces mencionados puede ser considerado EAS si el evento pone al paciente en peligro o si hace que requiera intervención médica o quirúrgica para prevenir uno de los resultados listados previamente (definición transcrita desde el Glosario de www.clinicaltrials.gov). Esto toma mayor relevancia especialmente ante el hecho que la frecuencia de muertes durante el tratamiento fue 3 veces mayor en el grupo de everolimus que en el grupo de placebo (6 % versus 2 %, respectivamente), lo que genera preocupación acerca de la seguridad de everolimus en lo que respecta eventos adversos que podrían poner en riesgo la vida de los pacientes.



James C.Yao, Marianne Pavel, Catherine Lombard-Bohas, et al. Everolimus for the Treatment of Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors: Overall Survival and Circulating Biomarkers From the Randomized, Phase III RADIANT-3 Study.(Yao, Pavel, et al. 2016)



Para esta publicación, financiada por *Novartis Pharmaceuticals*, Yao et al., (2016), los investigadores realizaron un análisis de supervivencia a partir de la población de intención a tratar, imputando datos perdidos con la información que tenía la última vez que se tuvo contacto, siendo ésta pérdida tanto en la fase doble ciego (fecha de *cutoff*, 3 junio 2010), o durante la fase abierta (fecha de *cutoff*, 5 marzo 2014). Aquí, es importante reiterar que el estudio RADIANT-3 permitió el cruce o paso de pacientes del grupo placebo al grupo everolimus al identificarse una progresión de la enfermedad, lo que conllevó a una pérdida del cegamiento de dichos pacientes al saber que recibirían everolimus. Los pacientes que continuaron después del análisis de SLP final y pasaron a everolimus lo hicieron de manera no ciega y a discreción del investigador (fase de extensión, de etiqueta abierta). Al respecto, cabe mencionar que entre julio 2007 y marzo 2014, 207 pacientes fueron asignados al grupo everolimus y 203 al grupo placebo. Un total de 225 pacientes recibieron de manera abierta everolimus, esto incluyó 172 pacientes (85 %) que pasaron de placebo y 53 pacientes (26 %) que inicialmente se asignaron a everolimus. Los aspectos metodológicos de la fase doble ciego se han descrito previamente.



Para esta publicación se aplicó el método de Kaplan Meier para el cálculo de las tasas de supervivencia y la mediana de la supervivencia global. Dado que el RADIANT-3 tiene un diseño secuencial, el nivel del alfa para determinar la significancia estadística fue establecido en 0.0249 para el análisis final de la prueba log-rank estratificada de una cola. Los HR y los intervalos de confianza fueron calculados usando el modelo de regresión no ajustada de Cox de *hazards* proporcionales. Adicionalmente, en un intento de ajustar el efecto confusor de haber introducido el cruce de pacientes de everolimus a placebo, los investigadores realizaron un análisis exploratorio para calcular la SG utilizando el método de tiempo de falla estructural de conservación de rangos (RPSFT, su sigla del inglés *Rank-Preserving Structural Failure Time*). Además, es de interés que en esta publicación del 2016 de Yao et al., presenta información de eventos adversos serios. Además, en esta publicación se presenta información sobre biomarcadores circulantes. Dado que esta información no es parte de la pregunta PICO del presente dictamen, no se describieron dichos resultados en este documento.



Sobrevida global

La mediana de SG fue de 44 meses (IC95 %: 35.6 – 51.8) con everolimus y 37.7 meses (IC95 %: 29.1 – 45.8) con placebo, no existiendo diferencia entre ambos valores al tener un HR 0.94 (IC95 %: 0.7 – 1.2; p=0.30). La no diferencia entre los grupos en el riesgo instantáneo de muerte se mantuvo aún después de ajustar por el método RPSFT para corregir el cruce de pacientes de placebo a everolimus, donde el HR ajustado fue de 0.6 (IC 95 %: 0.09 – 3.95). Un total de 256 pacientes habían muerto al momento de la fecha

de *cutoff* del análisis final de sobrevida (126 en el brazo de everolimus y 140 en el brazo de placebo).

Eventos adversos

En esta publicación de Yao et al., reportan similar información respecto a EA en general y respecto a la frecuencia de muertes en la fase doble-ciego del RADIANT-3. Para la fase de etiqueta abierta del estudio, para todos los participantes (n=225) que recibieron everolimus, los investigadores reportan 15 muertes adicionales, de las que juzgan que 11 son atribuibles a la enfermedad subyacente.

Clave en esta publicación del 2016 de Yao et al., es el reporte los resultados respecto a eventos adversos serios. Por las razones mencionadas anteriormente, este tipo de eventos es de crucial importancia para valorar la seguridad de los medicamentos, especialmente cuando se contrastan frente a placebo. Así, estos investigadores reportan que durante la fase doble ciego del RADIANT-3, los eventos adversos serios (EAS) se presentaron en 84 de los 204 pacientes que recibieron everolimus (41.2 %), mientras que se presentaron en 52 de 203 pacientes que recibieron placebo (25.6 %). Durante la fase de etiqueta abierta, 108 de 225 pacientes que recibieron everolimus presentaron EAS (esto es, 48 %).

Los investigadores no presentan información de pruebas estadísticas para corroborar si esta diferencia de 15.6 puntos porcentuales entre los grupos respecto a la frecuencia de EAS es estadísticamente significativa. Debido a ello, el equipo del IETSI hizo el análisis correspondiente con los datos crudos presentados en esta publicación de Yao et al. Así, usando el comando de Stata v.13 ® `sci 84 52 120 151`, se encontró un RR de 1.6, con un IC95 % de 1.21 a 2.14, y un valor p de 0.0009. Estos resultados indican entonces que el riesgo de EAS es consistentemente mayor en aproximadamente un 60 % para everolimus en comparación con placebo.

Tumor neuroendocrino gastrointestinal y pulmonar (TNE GI y P)

James C. Yao, Nicola Fazio, Simron Singh, et al. Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study (Yao, Fazio, et al. 2016)

Este estudio realizado por Yao et al., y financiado por *Novartis Pharmaceuticals*, tuvo como objetivo evaluar la eficacia y seguridad de everolimus comparado con placebo en TNE GI y pulmonar, avanzado y progresivo. Para ello se realizó un estudio multicéntrico, de fase III, aleatorizado, doble ciego, y controlado, en el que se incluyeron pacientes adultos con TNE GI y pulmonar irreseccable o metastásico, no funcional, bien diferenciado (grado 1 o 2 acorde a la clasificación del 2010 de la OMS) que habían presentado progresión de la enfermedad en los últimos seis meses documentado por



radiología. Otros criterios de inclusión fueron enfermedad medible acorde a los criterios RECIST modificados versión 1.0, estado de funcionamiento según la *WHO performance scale* de 0 o 1, y adecuada función hepática, renal y de médula ósea. Los pacientes con tratamiento previo (análogos de somatostatina, interferón, una línea de quimioterapia, terapia radionucleídica de receptores peptídicos, o la combinación de alguna de estas) fueron enrolados siempre que la progresión de la enfermedad estuviera documentada luego del último tratamiento recibido. La terapia antineoplásica debía haberse discontinuado por al menos cuatro semanas (o seis meses en el caso de PRRT) antes de la aleatorización.



Se excluyeron pacientes con historia de síndrome carcinoide, histología pobremente diferenciada o TNE de páncreas, así como pacientes que habían recibido más de una línea de QT, algún inhibidor mTOR, embolización intra-arterial dentro de los seis meses de la aleatorización, crioablación o ablación con radiofrecuencia de metástasis hepática dentro de los dos meses de la aleatorización, tratamiento crónico con corticoides, u otra terapia inmunosupresora.

La aleatorización se estratificó por: tratamiento previo con somatostatina (definido como tratamiento continuo con análogo de somatostatina por ≥ 12 semanas), origen del tumor: (basado en el pronóstico) estrato A, con mejor pronóstico (apéndice, yeyuno, íleo, duodeno, válvula cecal, TNE de origen desconocido) versus estrato B, con peor pronóstico (pulmón, estómago, colon y recto); y estado de funcionamiento con la *WHO performance scale* (0 versus 1).



Los pacientes elegibles fueron asignados aleatoriamente con una razón 2:1 a recibir everolimus (10 mg/día) o placebo, ambos con la mejor terapia de soporte que incluyó analgésicos y antidiarreicos. La radiación y cirugía fueron permitidas solo como cuidados paliativos. El uso concomitante de análogos de somatostatina durante el estudio fue permitido solo como control de síntomas emergentes propios del tumor (enrojecimiento y diarrea) que no pudieron ser manejados con tratamiento estándar. Todos los pacientes aleatorizados fueron evaluados a través de imágenes por TAC o RM cada 8 semanas durante los primeros 12 meses y luego cada 12 semanas. La reducción o interrupción del tratamiento por un máximo de 28 días se autorizó en aquellos pacientes que no toleraron la terapia o en quienes los eventos adversos se relacionaron al tratamiento. Las dosis de reducción autorizados fueron de 10 mg a 5 mg por día. El tratamiento continuó hasta la documentación radiológica de progresión de la enfermedad, comienzo de nueva terapia anticancerígena, desarrollo de un evento adverso intolerable o dar de baja el consentimiento de participación en el estudio.

El desenlace clínico primario evaluado fue la SLP medido radiológicamente, definido como el tiempo desde la aleatorización hasta la muerte o progresión según los criterios RECIST versión 1.0. El desenlace clínico secundario principal fue la SG, otros desenlaces clínicos secundarios fueron la tasa de respuesta objetiva, tasa de control de la enfermedad, calidad de vida relacionado a la salud, estado de funcionamiento,



farmacocinética, cambios en la cromogranina A y niveles de enolasa específica de la neurona, y la seguridad.



Todos los pacientes aleatorizados se incluyeron en el análisis. El análisis primario de eficacia incluyó a todos los pacientes con intención de tratar, mientras que la seguridad incluyó a todos los pacientes que recibieron al menos una dosis de everolimus. Los eventos adversos (EA) se evaluaron con los Criterios de terminología común del Instituto Nacional del Cáncer para eventos adversos (CTCAE, su sigla del inglés *Common Terminology Criteria for Adverse Events*) versión 4.03.

Para el cálculo de tamaño de muestra, se consideró la aleatorización 2:1 y una tasa del error tipo 1 de 2 % a 5 %, obteniendo 176 eventos de SLP para conseguir un poder estadístico de 91.3 %. Luego del ajuste tras la estimación de un 15 % de abandono de tratamiento, se calculó que sería necesario 285 pacientes en este estudio. El análisis de SG estaba contemplado solo si se encontraba significancia estadística en el análisis de SLP al usar el diseño secuencial de grupo con dos análisis interinos y un análisis final con 191 eventos (nivel de significancia de una cola de 2.5 %), usando además el método de Lan-DeMets con O'Brien-Fleming a fin de controlar el error tipo I acumulativo.



La estimación de SLP y SG se realizó usando método de Kaplan-Meier, se realizaron comparaciones entre ambos grupos de tratamiento usando la prueba log-rank de una cola y estratificando los resultados entre los grupos descritos previamente. El HR se estimó con el modelo de Cox proporcional estratificado.

Un total de 302 pacientes fueron elegibles de participar en el estudio entre abril de 2012 y agosto de 2013, siendo 205 los asignados a everolimus (10 mg por día) y 97 a placebo. De los pacientes asignados a everolimus, dos no recibieron tratamiento (uno por rechazo de su consentimiento y otro por desviación de protocolo) y uno recibió placebo por error de la sede de estudio. Los pacientes evaluados en seguridad fueron 202 pacientes en everolimus y 98 pacientes en placebo.



Respecto a las características de los pacientes, en el grupo de everolimus la media de edad fue de 65 años (22 – 86 años) y predominó el sexo femenino con 57 % (116/205), mientras que en el grupo de placebo la mediana de la edad fue de 60 años (24 – 83 años) y predominó el sexo masculino con 55 % (53/97), respecto a las otras variables en ambos grupos se observó predominancia de una valoración en la *WHO performance scale* de 0 (73 % y 75 %), pulmón como origen del TNE (31 % y 28 %), grado 1 de tumor (63 % y 67 %), tiempo mayor a 36 semanas desde el diagnóstico inicial hasta la aleatorización (42 % y 39 %), cirugía y análogos de somatostatina como tratamientos previos (más del 50 % en ambos casos y en ambos grupos), quimioterapia (más del 20 % en ambos grupos) y radioterapia (22 % en grupo everolimus y 20 % en grupo placebo).

A la fecha de corte para el análisis primario (fecha de *cutoff* 28 noviembre de 2014), 155/203 (76 %) pacientes de everolimus y 84/97 (87 %) pacientes de placebo habían

discontinuado el estudio, las razones fueron por progresión de la enfermedad, EA, retiro del consentimiento informado.



Con una mediana de seguimiento de 21 meses, la mediana de tiempo de duración de tratamiento con everolimus fue de 40.7 semanas (rango 0.7 a 120.4), comparado con los 19.6 semanas (rango 4.3 a 130.3) del grupo placebo.

Sobrevida libre de progresión

La SLP fue calculada con un nivel de significancia alfa a una cola de 2.5 %. En los resultados se reporta que la mediana de SLP evaluado por el comité central de revisión (evaluación radiológica) fue de 11.0 meses (IC95 %: 9.2 – 13.3) con everolimus y 3.9 meses (IC95 %: 3.6 – 7.4) con placebo. Everolimus se asoció a una reducción de 52 % del riesgo de progresión de enfermedad o riesgo instantáneo de muerte con HR 0.48 (IC95 %: 0.35 – 0.67; $p < 0.0001$). La estimación de la tasa de SLP a los 12 meses fue de 44 % con everolimus y de 28 % con placebo.



La misma evaluación de SLP fue realizada por un equipo de investigación dependientes del financiador, ellos reportaron una mediana de SLP de 14 meses (IC95 %: 11.2 – 17.7) con everolimus y de 5.5 meses (IC95 %: 3.7 – 7.4) con placebo. En este análisis, everolimus se asoció a una reducción de 61 % de riesgo instantáneo de progresión de enfermedad con un HR de 0.39 (IC95 %: 0.28 – 0.54; $p < 0.0001$).

La evaluación por subgrupos mostró consistencia de resultados en favor de everolimus en los subgrupos de pacientes con o sin tratamiento previo con análogos de somatostatina o quimioterapia, en pacientes con origen tumoral del estrato B (peor pronóstico: pulmón, estómago, colon y recto) y pacientes con estado de funcionamiento 0 y 1.

Sobrevida global

Al identificar que los resultados de SLP eran estadísticamente significativos en su análisis, decidieron realizar el análisis de SG. El primer análisis de SG es un análisis interino, con data inmadura, que se realizó con un total de 70 muertes. Al ser un análisis interino, el nivel de significancia se valoró frente a un valor del alfa de 0.0002, para ajustar la probabilidad de error tipo I a la cantidad de comparaciones múltiples que surgen cuando se hacen estos análisis interinos (ajuste hecho con el método de Lan-DeMets O'Brien Fleming). Así, en este análisis interino se encontró que no hubo diferencias estadísticamente significativas al nivel de significancia establecido en 0.0002 entre los grupos comparados: HR 0.64 (IC95 %: 0.40 – 1.05; $p = 0.037$).

Similarmente, la estimación de SG en el percentil 25 (25 % de pacientes que tuvieron el evento), calculada por los autores en 23.7 meses (IC95 %: 17.6 – 27.3) en el grupo everolimus y de 16.5 meses (IC95 %: 9.0 – 21.0) en el grupo placebo, se presenta sin diferencia estadísticamente significativa al tener intervalos de confianza que se superponen sustancialmente.



Respuesta objetiva

La confirmación de respuesta objetiva se dio en cuatro pacientes de everolimus (2 %) y uno de placebo (1 %), todos presentando respuesta parcial. Los investigadores encontraron además que la estabilización de la enfermedad se logró en 165 (81 %) pacientes de everolimus y 62 (64 %) pacientes de placebo.

Calidad de vida

Estos resultados fueron reportados en el artículo de Pavel et al., descrito más adelante.

Eventos adversos

Esta publicación de Yao et al., reporta que, con una mediana de periodo de seguimiento de 21 meses, la reducción de dosis o interrupción temporal del tratamiento ocurrió en 135 (67 %) de los 202 pacientes del grupo everolimus, y 29 (30 %) de los 98 pacientes del grupo placebo.

Los investigadores reportaron que los EA fueron consistentes con perfil de seguridad que se conoce de everolimus, siendo la mayoría de eventos de grado 1 y 2. Respecto a las tasas de mortalidad durante el tratamiento (aquellos que ocurrieron durante la recepción del tratamiento o dentro de los 30 días de haber discontinuado la terapia), se reporta que fue similar entre ambos grupos, ocurriendo 7 muertes (3.5 %) en el grupo everolimus, y 3 (3.1 %) en el grupo placebo. Además, se reporta que tres muertes del grupo everolimus y dos muertes del grupo placebo se atribuyeron a progresión de la enfermedad.

Asimismo, los investigadores de este estudio reportan, básicamente, que los EA que se presentaron en al menos 10 % de pacientes fueron estomatitis, diarrea, fatiga, infección, rash y edema periférico. Los EA de grado 3 o 4 que mayormente se relacionaron a everolimus fueron estomatitis, diarrea, infecciones, anemia y fatiga. La discontinuación de tratamiento por EA grado 3 o 4 se reportó en 24 pacientes (12 %) del grupo everolimus y en 3 (3 %) del grupo placebo. La neumonitis no infecciosa ocurrió en 32 pacientes (16 %) de everolimus. La mayoría de estos casos fue de grado 1 o 2, la neumonitis de grado 3 ocurrió en 3 pacientes (1 %) mientras que no se reportó neumonitis de grado 4. En esta publicación no se reportó información referente a EA serios (EAS).



Marianne E Pavel, Simron Singh, Jonathan R Strosberg, et al. Health-related quality of life for everolimus versus placebo in patients with advanced, non-functional, well-differentiated gastrointestinal or lung neuroendocrine tumours (RADIANT-4): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial (Pavel et al. 2017)



Este estudio realizado por Pavel et al., y financiado por *Novartis Pharmaceuticals*, presentó los resultados de la evaluación de calidad de vida relacionado a la salud, así como el estado de funcionamiento medido con la *WHO performance status*.

La evaluación de calidad de vida se realizó a través del cuestionario FACT-G que comprende 27 preguntas que cubren cuatro dimensiones de bienestar de salud: físico, social o familiar, emocional y funcional. Este cuestionario se aplicó al inicio del estudio, luego cada 8 semanas durante los primeros 12 meses y luego cada 12 semanas hasta la finalización del estudio o abandono de tratamiento. Cada pregunta era evaluada por una escala tipo Likert de 5 puntos de 0 (para nada) a 4 (muchísimo). Para el cálculo del puntaje se reemplazaron los valores nulos o no respondidos por la media del puntaje obtenido en cada pregunta, siempre que en dicha escala se tuviese que completar más del 50 %. Los altos puntajes mediante este cuestionario reflejaban una mejor calidad de vida. El mayor puntaje a obtener en las dimensiones física, social o familia, y funcional fue 28; mientras que en la dimensión emocional 24. El puntaje global máximo fue de 108. Para cada una de las dimensiones, el límite inferior de una diferencia clínicamente importante se calculó en 2 a 3 puntos. Para el puntaje total del cuestionario, se estimó que el límite inferior de diferencia clínicamente relevante fue de 3 a 7 puntos.



Se evaluó el tiempo hasta el deterioro definitivo en 7 puntos o más en el puntaje del cuestionario FACT-G (definido como el tiempo desde la aleatorización hasta una disminución en el puntaje del cuestionario en al menos 7 puntos, comparado con el valor inicial, o el tiempo hasta que se produce la muerte que ocurre antes de la observación del deterioro); además se evaluó el tiempo hasta el deterioro definitivo en el *WHO performance status* (definido como un incremento en el estado de funcionamiento en al menos una categoría del respecto al valor basal). Se consideró a la muerte como el peor escenario en el cuestionario FACT-G y el *WHO performance status* si ocurría durante el tratamiento y dentro del tiempo de dos evaluaciones planeadas luego de la última evaluación. Para la evaluación del tiempo hasta el deterioro, solo se consideró los datos obtenidos en relación al tratamiento, censurándose los pacientes que recibieron algún otro tratamiento antes de empeorar el estado de salud.



El análisis del tiempo hasta un deterioro definitivo y el cambio del score del cuestionario FACT-G en el tiempo se realizó con la población con intención a tratar. Se usó Kaplan-Meier para estimar las medianas en cada grupo (everolimus y placebo), además se usó modelos estratificados de riesgos proporcionales de Cox para obtener el HR con IC 95%, teniendo en cuenta los factores de estratificación en la asignación aleatoria.



Se realizaron modelos lineales mixtos (LMM) en las medidas repetidas en el análisis total del cuestionario FACT-G y en cada dimensión durante el tiempo de tratamiento en cada grupo. Este modelo usó los puntajes del cuestionario como una variable continua dependiente e incluyó covariables como los grupos de tratamiento, los factores de estratificación, puntaje basal, el tiempo (como variable categórica) y la interacción (tratamiento por tiempo). Con el modelo LMM, se derivaron puntajes promedios ajustados en ambos grupos de tratamiento con sus respectivos IC95 %. Los estimados se obtuvieron a través del método "maximum likelihood" el cual, bajo el supuesto de que los datos perdidos son aleatorios, presente un menor riesgo de sesgo.

Toda la información reportada en este estudio se basó en la fecha de corte para el análisis primario (fecha de *cutoff*, 28 noviembre de 2014), esto es, antes de que se permitiera el cruce o paso de pacientes del grupo placebo al grupo everolimus al identificarse una progresión de la enfermedad.

Tiempo hasta el deterioro definitivo medido con el cuestionario FACT-G

El promedio del puntaje FACT-G a nivel basal fue de 81.2 (DE 15.5) en pacientes asignados a everolimus y 82.6 (DE 15.6) en pacientes asignados a placebo. De los 205 pacientes asignados a everolimus, 79 (39 %) disminuyeron en 7 puntos el puntaje FACT-G, mientras que en los asignados a placebo fueron 39 (40 %) de 97 pacientes. El tiempo para el deterioro definitivo en el puntaje FACT-G no fue diferente entre ambos grupos siendo la mediana del tiempo estimado para el deterioro de 11.27 meses (IC95 %: 9.27-19.35) en everolimus, y en placebo fue 9.23 meses (IC95 %: 5.52 – no estimable), reportando un HR 0.81 (IC95 %: 0.55 – 1.21; log-rank p=0.31).



Tiempo hasta el deterioro con el WHO performance status

Respecto al deterioro en el *WHO performance status*, 69 (34 %) pacientes de everolimus y 24 (25 %) de placebo disminuyeron su estatus en al menos una categoría. El tiempo para el deterioro definitivo no fue diferente entre ambos grupos de tratamiento: el grupo everolimus tuvo una mediana de 25.46 meses (IC95 %: 17.54 – NE) y el grupo placebo NE (IC95 %: 8.31 – NE). En el análisis de sobrevivencia se evidenció un HR de 1.02, con un 95% IC 0.63 a 1.64, valor p 0.529 (log rank).



Información adicional del estudio RADIANT-4 recabada de la página web www.clinicaltrials.gov

Como es de conocimiento en la comunidad científica biomédica, todos los ensayos clínicos que se publican en revistas de alta relevancia en el mundo médico, reportan información relevante acerca del diseño y resultados crudos de los mismos en la página web www.clinicaltrials.gov. Esta iniciativa del gobierno de los EE.UU. a través de sus Institutos Nacionales de Salud (NIH), incrementa la transparencia en la investigación biomédica, la que es necesaria para un avance consistente y sostenido de la ciencia médica (<https://clinicaltrials.gov/ct2/about-site/background>).



Así, respecto al estudio RADIANT-4, en esta página web se publicaron los siguientes resultados en lo referente a SLP, SG y eventos adversos serios (último acceso el 30 de junio). Los datos reportados corresponden a una actualización de los datos hecha por los investigadores al 8 de diciembre del 2017.

Respecto a la SLP, se presentan datos en varios puntos de corte de tiempo de seguimiento. Para los propósitos del presente dictamen se presentan datos a 6, 12 y 18 meses de seguimiento (Tabla 2). Es de notar que, aunque las diferencias son claras a los 6 meses de seguimiento, a juzgar por los intervalos de confianza que no se cruzan, a los 12 meses las diferencias se estrechan, llegando a entrecruzarse estos intervalos de confianza sustancialmente a los 18 meses de seguimiento. Este entrecruzamiento de los intervalos de confianza involucra una pérdida de las diferencias estadísticamente significativas a un tiempo de seguimiento mayor a un año.

Tabla 2. Resultados de sobrevida libre de progresión del estudio RADIANT-4 reportados en la página web www.clinicaltrials.gov

Tiempo desde la aleatorización	Everolimus N= 205	Placebo N=97
	% (IC95 %)	
6 meses	72.1	40.1
	(65.0; 78.0)	(29.5; 50.0)
12 meses	44.4	28.1
	(36.7; 51.8)	(18.5; 38.6)
18 meses	31.8	24.4
	(24.1; 39.8)	(15.0; 34.9)



Una fuerte limitación con la SLP está relacionada con su naturaleza subjetiva dependiente de una decisión clínica que determina progresión o no. Esta naturaleza subjetiva la hace susceptible de sesgo, especialmente cuando hay riesgo de pérdida del cegamiento del estudio como sucede cuando el investigador o el paciente pueden intuir qué tipo de tratamiento está recibiendo sobre la base de los eventos adversos que va experimentando durante la participación en el estudio. Debido al perfil de eventos adversos de everolimus, es posible un riesgo de pérdida de la característica del doble ciego del RADIANT-4. Por el contrario, desenlaces objetivos tienen un menor riesgo de sesgo aun cuando se pierda la característica de doble ciego del estudio. Un desenlace objetivo que es de alta relevancia clínica desde la perspectiva del paciente es la SG. De hecho, se espera que la SLP sea un desenlace intermedio, subrogado, de la SG.

Respecto a la SG, la página web clinicaltrials.gov reporta información hasta los 18 meses de seguimiento del estudio RADIANT-4. Como se muestra en la Tabla 2, no hay diferencias entre los grupos respecto a la probabilidad de sobrevivir a los 6, 12 y 18 meses. Esto se hace evidente al notar que los intervalos de confianza de la probabilidad

de supervivencia para cada grupo en comparación se entrecruzan e manera sustancial en todos los puntos temporales. Esta información es de alta relevancia pues indica que el tratamiento con everolimus no proporciona mayor supervivencia que placebo aún luego de un tiempo de seguimiento de 18 meses en pacientes con TNE GI y pulmonar.

Tabla 3. Resultados de supervivencia global del estudio RADIANT-4 reportados en la página web www.clinicaltrials.gov

Tiempo desde la aleatorización	Everolimus N= 205	Placebo N=97
	% (IC95 %)	
6 meses	94.9	90.3
	(90.6; 97.2)	(82.2; 94.8)
12 meses	88.8	82.2
	(83.4; 92.6)	(72.6; 88.7)
18 meses	80.6	72.8
	(73.8; 85.8)	(61.7; 81.1)

Finalmente, es de especial relevancia conocer los resultados del RADIANT-4 en lo que respecta a los eventos adversos serios (EAS), en vista de que esta información no es presentada en el manuscrito de Yao et al. (2017). Así, respecto a los AES, *clinicaltrials.gov* presenta información que indica que estos eventos fueron dos veces más frecuentes en el grupo de everolimus que con el grupo placebo. Específicamente, en el grupo de everolimus 85 (42.1 %) de 202 personas presentaron EAS, mientras que este número fue de 19 (19.4) de 98 personas en el grupo placebo. El equipo del IETSI estimó el RR de estas proporciones, resultando este en 2.17, con un IC95 % de 1.4 a 3.4, y un valor p de 0.0001. Entre los EAS más frecuentes se encontraron trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales (p.e., neumonitis, derrame pleural y disnea), trastornos de la sangre y el sistema linfático (principalmente, anemia), trastornos cardíacos (p.e., insuficiencia cardíaca), y trastornos gastrointestinales (p.e., dolor abdominal, diarrea, obstrucción del intestino delgado), así como también infecciones (p.e., neumonía e infecciones del tracto urinario) y otros trastornos generales (p.e., fatiga, pirexia, astenia).



V. DISCUSIÓN



Se realizó una revisión de la mejor evidencia disponible hasta abril del 2018, con relación al uso de everolimus comparado con la mejor terapia de soporte en pacientes con tumor neuroendocrino gastrointestinal, pulmonar y de páncreas, de bajo grado y grado intermedio, metastásico con progresión a octreótide. La búsqueda sistemática no identificó evidencia específica que evalúe pacientes con TNE con enfermedad progresiva tras uso de octreótide para responder la pregunta PICO. Esto llevó a ampliar el criterio de “progresivo a octreótide” a “progresivo a cualquier línea de tratamiento incluyendo análogos de somatostatina”. Además, se incluyeron ECA que compararon everolimus versus placebo, y no versus la mejor terapia de soporte, por ser la única evidencia disponible, y por ser el sustento de las recomendaciones de las GPC y ETS. Así para responder la pregunta PICO planteada en este dictamen, se han incluido las GPC desarrolladas por NCCN (2017) y por CCO (2016); cinco ETS, una desarrollada por NICE, dos por CADTH y dos por SMC; y dos ensayos clínicos de fase III (RADIANT-3 y RADIANT-4), cuyos resultados están descritos en cuatro publicaciones.



Respecto a las GPC seleccionadas en este documento, solo la GPC de NCCN realiza recomendaciones graduadas respecto a everolimus con categoría de recomendación 2A (por consenso). En el caso de pacientes con TNE pulmonar, TNE GI y de páncreas que ha progresado a octreótide se sugiere everolimus, así como INF-alfa y/o quimioterapia, sin embargo, las recomendaciones que se hace respecto a estas últimas intervenciones son de grado 3 (basada en cualquier evidencia). En el caso de la GPC de CCO, se sugiere everolimus (sin graduar la evidencia y/o las recomendaciones), pero no se especifica si es en progresión de enfermedad. Ambas GPC sustentan sus recomendaciones en los estudios RADIANT-3 y RADIANT-4.



Respecto a las ETS realizadas por financiadores públicos europeos como NICE (Reino Unido) y SMC (Escocia), y por CADTH (Canadá), ellos recomiendan el uso de everolimus, sin embargo, se debe considerar que en los tres casos la tecnología evaluada no se consideró costo-efectiva con el precio ofertado inicialmente, por lo que condicionan su recomendación a arreglos comerciales confidenciales según su marco normativo específico para enfermedades en estadio terminal o huérfanas. Debido a ello, no es posible extrapolar dichas recomendaciones realizadas por estas agencias de evaluación de tecnología al contexto peruano, y específicamente al de EsSalud, con una realidad económica de país de medianos ingresos y con una normativa distinta para adquirir medicamentos de muy alto costo que la que se tiene en Reino Unido, Escocia y Canadá. Además, es de notar que estas recomendaciones realizadas por NICE; SMC y CADTH se hacen en baso a los estudios RADIANT-3 y RADIANT-4, los cuales serán discutidos a continuación.

El estudio RADIANT-3 evaluó 410 pacientes con TNE de páncreas metastásico, con enfermedad progresiva en los últimos doce meses antes de ingresar al estudio. Este



estudio encontró una diferencia de 6 meses en las medianas de SLP a favor de everolimus sobre el placebo (HR=0.34, IC95 %: 0.26; 0.44, valor $p < 0.001$), siendo la misma consistente a través de diferentes subgrupos. Sin embargo, y a pesar de que el tamaño de la asociación es considerable entre una mayor SLP y everolimus, esta asociación no se traduce en una mayor SG. De hecho, el RADIANT-3 encuentra que no hubo diferencias entre everolimus y placebo en lo referente a sobrevida global (HR=0.94, IC95 %: 0.7 – 1.2; $p=0.30$), y esta no diferencia se mantiene aún incluso después de ajustar y corregir el potencial efecto que pudo haber ocasionado el cruce de pacientes que en la fase doble ciego recibieron placebo y que pasaron a recibir everolimus en la fase de etiqueta abierta (HR=0.6, IC 95 %: 0.09 – 3.95). Además, no se han reportado datos en lo que se refiere al efecto de everolimus en la calidad de vida, por lo que queda por determinar si lo que se ha ganado en la SLP se traduce o no en mejoras en la calidad de vida. Así, es claro notar que el efecto del everolimus en un desenlace intermedio, subrogado, como lo es la SLP, no se corresponde en un efecto sobre un desenlace clínico de alta relevancia desde la perspectiva del paciente como lo es la sobrevida global, y se desconoce su efecto en la calidad de vida, el cual es otro desenlace clínico clave para los pacientes. La falta de información en lo concerniente a calidad de vida es de especial interés dado que everolimus genera una alta frecuencia de eventos adversos de diferentes grados que podría repercutir en aquella.



Otro aspecto de especial relevancia encontrado por el estudio RADIANT-3, tiene que ver con los eventos adversos serios (EAS). Esto es debido a que, como se ha mencionado previamente, los EAS son los de mayor cuidado en los ensayos clínicos dado que ponen en riesgo la vida del paciente e incrementan el riesgo de morbilidad y secuelas, en general. De hecho, en el RADIANT-3 se nota una mayor frecuencia de este tipo de eventos adversos asociada a everolimus en comparación al placebo (41.2 % versus 25.6 %, respectivamente). Esta diferencia se traduce en un RR de 1.6 (IC95 %: 1.21 – 2.14, valor $p = 0.0009$), que denota que hay 60 % mayor riesgo de tener este tipo de eventos adversos de alta importancia con everolimus que con placebo. Consistente con esta información, el RADIANT-3 también encuentra que la probabilidad de muerte durante el tratamiento es 3 veces mayor con everolimus que con placebo (6 % versus 2 %, respectivamente). Al ser un ensayo clínico aleatorizado comparativo, dicha diferencia en el riesgo de muerte frente a placebo puede ser atribuible a everolimus, aunque ello debe ser confirmado en estudios futuros.



En resumen, el RADIANT-3 no encuentra diferencias entre everolimus y el placebo respecto a un desenlace clínicamente relevante desde la perspectiva del paciente, como la sobrevida global, y se desconoce si genera algún beneficio en la calidad de vida. Solo encuentra diferencias en una variable intermedia, como es la SLP, la cual a menudo es considerada por la comunidad científica como desenlace subrogado de la SG y la calidad de vida. Sin embargo, al no presentarse efecto en estos dos últimos desenlaces, los resultados de la SLP son de difícil interpretación clínica desde una perspectiva centrada en el paciente, el beneficio neto que puede esperarse de un tratamiento con everolimus es incierto, especialmente en el contexto de una mayor tasa de eventos

adversos en general, eventos adversos serios y muerte durante el tratamiento. Por otro lado, la capacidad predictiva de SLP respecto a la SG aún no ha sido establecida con solvencia en los casos de TNE, como será expuesto más adelante.



Por su parte, el estudio RADIANT-4 evaluó 302 pacientes con TNE GI y de pulmón irreseccable o metastásico, no funcional, con progresión de la enfermedad (documentada por radiología) en los últimos 6 meses. Este estudio encontró que el grupo aleatorizado a everolimus tuvo una mayor SLP en comparación con el grupo en placebo. De hecho, el análisis realizado por un comité central de revisión encontró que la mediana de SLP en el grupo de everolimus fue de 11.0 meses mientras que en el grupo en placebo la mediana fue de 3.9 meses. Esta diferencia de medianas de 7.1 meses resultó ser estadísticamente significativa con un HR de 0.48 (IC95 %: 0.35 – 0.67; $p < 0.0001$). Resultados consistentes se encontraron respecto a la respuesta objetiva. Sin embargo, a la fecha, estas ganancias en la SLP atribuibles al everolimus, no se han podido correlacionar con ganancias en desenlaces finales de alta relevancia clínica desde la perspectiva del paciente, como son la SG y la calidad de vida.



De hecho, la única información al momento publicada respecto al resultado en la SG del RADIANT-4 surge de un análisis interino con data inmadura proveniente de 70 muertes. En este análisis se encontró que no hubo diferencia estadísticamente significativa al valorarse frente a un valor alfa ajustado por comparaciones múltiples con el método de Lan-DeMets O'Brien Fleming, establecido en 0.0002. Así, la comparación de sobrevividas entre everolimus y placebo con dicha data inmadura resultó en un HR de 0.64, con un IC95 % de 0.40 a 1.05, con un valor p de 0.037, el cual no llegó a cruzar el límite de 0.0002 establecido y por ello no se pudo descartar la hipótesis nula de no diferencia entre los grupos. Así, con la evidencia disponible al momento, everolimus y el placebo no se diferencian en cuanto a su tiempo de sobrevivida en este tipo de pacientes. Se espera que los resultados de RADIANT-4 con datos de sobrevivida maduros se publiquen en el futuro.



Los datos de RADIANT-4 publicados por Yao et al. en el 2016, se condicen con datos más actuales publicados en la página web www.clinicaltrials.gov. Se puede notar en esta información públicamente accesible que everolimus se asocia a una mayor SLP comparado al placebo, pero que dicha asociación va decreciendo de tal manera que a los 18 meses ya no se encuentra diferencias entre los grupos. Además, los resultados respecto a la SG son consistentes con lo reportado en las publicaciones, observándose que no existen diferencias entre everolimus y el placebo a los 6, 12 o 18 meses de seguimiento, juzgado así por la superposición de los intervalos de confianza vistos en la Tabla 2.

Por otro lado, en el estudio RADIANT-4, la ganancia encontrada en la SLP asociada con everolimus tampoco se tradujo en ganancias en la calidad de vida. Aunque los autores del RADIANT-4 interpretan estos hallazgos como un indicador de que everolimus ofrece una ganancia clínica sin mayor impacto en la calidad de vida, es de notar que, si hay

mayor SLP y mejor respuesta objetiva, en realidad, lo que se espera es que el paciente tenga mayor tiempo sin deterioro clínico y con ello una mejor calidad de vida. En otras palabras, lo que se espera es que el paciente mantenga una mejor calidad de vida por más tiempo con un medicamento que ayuda a que la enfermedad no progrese, especialmente si el medicamento no va a proporcionar una mayor supervivencia global. No obstante, los resultados del estudio RADIANT-4 no mostraron asociación alguna entre la SLP y la calidad de vida.



Aunque en la publicación del 2016, Yao et al., presenta información general sobre eventos adversos relacionados a everolimus, no se presenta información específica sobre los eventos adversos serios. La información sobre este tipo de eventos ha sido obtenida por el equipo del IETSI a partir de la publicación en la página web www.clinicaltrials.gov (último acceso el 30 de junio del 2018). En esta página web se observa que hubo un mayor riesgo de eventos adversos serios en el grupo que recibió everolimus que en el que recibió placebo, con una diferencia atribuible a everolimus de 22.7 puntos porcentuales (42.1 % para everolimus y 19.4 % para placebo). Esta diferencia corresponde a un RR de 2.2 (IC95 %: 1.4 – 3.4; valor p: 0.0001), con lo que se confirma que es estadísticamente significativa y denota un incremento en el riesgo de 2.2 veces cuando el paciente recibe everolimus que cuando recibe placebo.



En resumen, como en el caso del RADIANT-3, el RADIANT-4 solo encuentra diferencias estadísticamente significativas a favor del everolimus frente a placebo en un desenlace intermedio, como es la SLP, pero ello no se traduce en efectos beneficiosos en lo referente a desenlaces finales, de alta relevancia desde la perspectiva del paciente, como es la SG y la calidad de vida. A esto se suma el hecho que everolimus está asociado a una mayor frecuencia de eventos adversos serios, que son del tipo de eventos que ponen en riesgo la vida del paciente e incrementan el riesgo de morbilidad o secuelas. Con esto, no está claro qué beneficio neto desde la perspectiva del paciente se puede atribuir a everolimus respecto al placebo en este tipo de pacientes.

Así, sobre la base de las ideas expuestas, la aprobación de everolimus para TNE realizada por la FDA y la EMA para autorizar la comercialización en EEUU y Europa, respectivamente, se basa casi exclusivamente en el efecto encontrado en la SLP en este tipo de paciente en comparación con el placebo, pese a que las evaluaciones de SG y calidad de vida no demostraron beneficio alguno (desenlaces que son intrínsecamente valiosos para los pacientes (Kemp and Prasad 2017)). De manera similar sucede con las recomendaciones de NICE, SMC, CADTH, NCCN y CCO presentadas en el presente dictamen preliminar. Con estos datos de falta de correspondencia entre la SLP y la SG o la calidad de vida, es necesario valorar la capacidad predictiva que tiene la primera para ser desenlace subrogado³ de los dos últimos desenlaces (Prasad et al. 2015).

³ Un desenlace subrogado o intermedio se refiere a un marcador como una prueba de laboratorio, una imagen radiográfica, un signo físico u otra medida que se supone predice un beneficio clínico, pero no mide un beneficio clínico directo, como lo hacen los desenlaces de SG y calidad de vida.





La capacidad predictiva de la SLP como variable subrogada de la SG en ensayos clínicos que evalúan terapias para TNE avanzados ha sido evaluada en una reciente revisión sistemática publicada por Imaoka et al., (2017). La magnitud y características de las correlaciones entre SLP y SG son expuestas en la Tabla 3, donde se presenta además información que permite valorar críticamente las implicancias de lo encontrado en esta revisión sistemática. Considerando toda esta información y sus limitaciones, se puede concluir que esta revisión sistemática no proporciona información que permita validar a la SLP como desenlace subrogado de la SG en ensayos clínicos en pacientes con tumores neuroendocrinos avanzados. Por lo tanto, queda por estudiar en investigaciones futuras si la SLP y la respuesta objetiva son desenlaces que pueden tomarse como subrogados de la SG, o la calidad de vida. Al momento, no es posible establecer si la SLP puede predecir consistentemente la SG y la calidad de vida en TNE. Esta falta de correspondencia entre la SLP y la SG o la calidad de vida coincide con reportes internacionales para muchas otras neoplasias (Davis et al. 2017) (Kim and Prasad 2015), así como también con los reportes realizados por el IETSI para tipos de cánceres específicos⁴.



Con todo lo expuesto, se generan dudas acerca del balance riesgo-beneficio del tratamiento con everolimus en TNE gastrointestinal, pulmonar y de páncreas, de bajo grado y grado intermedio, metastásico con progresión a octreótide. Esta incertidumbre se ve acentuada por el perfil de seguridad de este medicamento, especialmente debido a su asociación causal con eventos adversos serios y muertes durante el tratamiento. Esta situación de alta incertidumbre en el beneficio neto que everolimus pueda proporcionar a los pacientes, sumado a su alto costo, hace que haya un alto riesgo de que su perfil de costo-oportunidad sea desfavorable. Así, no se puede tener en este momento, con la evidencia disponible, suficientes argumentos técnicos para respaldar su recomendación como tratamiento en este tipo de pacientes.



⁴ http://www.essalud.gob.pe/ietsi/eval_prod_farm_otros_dictamenes.html

VI. CONCLUSIONES

- El uso de everolimus para TNE solo ha demostrado tener un efecto en desenlaces clínicos intermedios subrogados como la SLP y la respuesta objetiva. Este efecto, sin embargo, no se ha visto traducido, al menos en base a la evidencia disponible al momento, en un efecto en desenlaces clínicos finales, de alta relevancia clínica desde la perspectiva del paciente, como es la supervivencia global y la calidad de vida, para los cuales no se ha encontrado diferencia entre el efecto producido por everolimus y el producido por el placebo.
- Este hecho, de falta de consistencia entre lo que se encuentra para variables subrogadas y los desenlaces clínicos finales, no permite interpretar de los resultados clínicos de everolimus como un beneficio clínicamente relevante desde la perspectiva del paciente, especialmente ante el hecho que la SLP, y la respuesta objetiva no han probado ser predictores confiables, como se espera de las variables subrogadas, de la supervivencia global y de la calidad de vida.
- Ante estas debilidades en el sustento de la eficacia de everolimus en este tipo de patologías, es de relevancia notar la sólida evidencia acerca de que este medicamento genera una alta frecuencia de eventos adversos, especialmente los que ponen en riesgo la vida de la persona (EAS). Además, para el caso de TNE pancreático, de hecho se ha visto un incremento en la probabilidad de muerte durante el tratamiento con everolimus tres veces mayor que la que se dio con placebo, lo que debe ser esclarecido en futuros ensayos clínicos.
- La incertidumbre en el balance riesgo-beneficio del medicamento se ve acentuada por su perfil de seguridad, especialmente debido a su asociación causal con eventos adversos serios y muertes durante el tratamiento. Esto, junto con el alto costo de everolimus, hace que haya un alto riesgo de que su perfil de costo-oportunidad sea desfavorable para un sistema público de servicios de salud, como es EsSalud. Así, en este momento, con la evidencia disponible, no se tienen argumentos técnicos suficientes para sustentar una recomendación favorable de uso del everolimus como tratamiento en este tipo de pacientes.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) no aprueba el uso de everolimus en el tratamiento de pacientes con tumor neuroendocrino gastrointestinal, pulmonar y de páncreas, de grado bajo o intermedio, metastásico con progresión a octreótide.



VII. RECOMENDACIONES

Los médicos especialistas, de identificar otras alternativas existentes con adecuada evidencia científica en el mercado peruano para este tipo de patología, pueden enviar sus propuestas para ser evaluadas por el IETSI en el marco de la Directiva N°003- I ETSI-ESSALUD-2016. Adicionalmente, tal como se evidencia en la guía de NCCN, existirían otras posibles alternativas como interferón alfa y quimioterapia, las cuales se encuentran actualmente dentro del petitorio farmacológico de EsSalud.



VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Bassler, D., M. Briel, V. M. Montori, M. Lane, P. Glasziou, Q. Zhou, D. Heels-Ansdell, S. D. Walter, G. H. Guyatt, D. N. Flynn, M. B. Elamin, M. H. Murad, N. O. Abu Elnour, J. F. Lampropoulos, A. Sood, R. J. Mullan, P. J. Erwin, C. R. Bankhead, R. Perera, C. Ruiz Culebro, J. J. You, S. M. Mulla, J. Kaur, K. A. Nerenberg, H. Schunemann, D. J. Cook, K. Lutz, C. M. Ribic, N. Vale, G. Malaga, E. A. Akl, I. Ferreira-Gonzalez, P. Alonso-Coello, G. Urrutia, R. Kunz, H. C. Bucher, A. J. Nordmann, H. Raatz, S. A. da Silva, F. Tuche, B. Strahm, B. Djulbegovic, N. K. Adhikari, E. J. Mills, F. Gwady-Sridhar, H. Kirpalani, H. P. Soares, P. J. Karanicolas, K. E. Burns, P. O. Vandvik, F. Coto-Yglesias, P. P. Chrispim, and T. Ramsay. 2010. "Stopping randomized trials early for benefit and estimation of treatment effects: systematic review and meta-regression analysis." *Jama* 303 (12):1180-7. doi: 10.1001/jama.2010.310.

Buyse, M, G Molenberghs, T Burzykowski, D Renard, and H Geys. 2000. "The Validation of Surrogate Endpoints in Meta-Analyses of Randomized Experiments." *Biostatistics (Oxford, England)* 1 (1): 49–67. doi:10.1093/biostatistics/1.1.49.

CADTH. 2012. "Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). pan Canadian Oncology Drug Review (pCODR). Afinitor for pancreatic neuroendocrine tumours - Details." In. <https://cadth.ca/afinitor-pancreatic-neuroendocrine-tumours-details> (accessed February 2018).

CADTH. 2016. "Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). pan Canadian Oncology Drug Review (pCODR). Afinitor for Neuroendocrine tumors of Gastrointestinal or Lung origin – Details." In. <https://cadth.ca/afinitor-neuroendocrine-tumors-gastrointestinal-or-lung-origin-details> (accessed February 2018).

Capdevilla, J, JA Díaz, FJ Dorta, MP Escudero, G López, and LM Navarro. 2010. "Guía práctica de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de tumores neuroendocrinos." *Barcelona: Edikamed*.

Davis, Courtney, Huseyin Naci, Evrim Gurpinar, Elita Poplavska, Ashlyn Pinto, and Ajay Aggarwal. 2017. "Availability of evidence of benefits on overall survival and quality of life of cancer drugs approved by European Medicines Agency: retrospective cohort study of drug approvals 2009-13." *bmj* 359:j4530.

DIGEMID. 2018. "Observatorio de precios." Accessed February 2018. http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/Precios/ProcesoL/Consulta/BusquedaGral.aspx?grupo=1642*3&total=1*1&con=10*mg&ffs=3&ubigeo=15&cad=AFINITOR*10*mg*Tableta*-*Capsula.

EMA. 2016. "Extension of indication variation assessment report. Everolimus." In. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/001038/WC500210835.pdf (accessed February 2018).

EMA. 2017. "European Medicines Agency (EMA). Product information: Everolimus." In. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001038/human_med_000633.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 (accessed February 2018).

Faggiano, A., P. Malandrino, R. Modica, D. Agrimi, M. Aversano, V. Bassi, E. A. Giordano, V. Guarnotta, F. A. Logoluso, E. Messina, V. Nicastro, V. Nuzzo, M. Sciaraffia, and A. Colao. 2016. "Efficacy and Safety of Everolimus in Extrapancreatic



Neuroendocrine Tumor: A Comprehensive Review of Literature." *Oncologist* 21 (7):875-86. doi: 10.1634/theoncologist.2015-0420.

Fazio, N., R. Buzzoni, G. Delle Fave, M. E. Tesselaar, E. Wolin, E. Van Cutsem, P. Tomassetti, J. Strosberg, M. Voi, L. Bubuteishvili-Pacaud, A. Ridolfi, F. Herbst, J. Tomasek, S. Singh, M. Pavel, M. H. Kulke, J. W. Valle, and J. C. Yao. 2018. "Everolimus in advanced, progressive, well-differentiated, non-functional neuroendocrine tumors: RADIANT-4 lung subgroup analysis." *Cancer Sci* 109 (1):174-181. doi: 10.1111/cas.13427.



FDA. 2016. "U.S. Food and Drug Administration. Approved Drugs. Everolimus (Afinitor)." Accessed February 2018.

<https://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm488028.htm>.

Fraenkel, Merav, M Kim, Antongiulio Faggiano, Wouter W de Herder, and Gerlof D Valk. 2014. "Incidence of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: a systematic review of the literature." *Endocrine-related cancer* 21 (3):R153-R163.

Imaoka, Hiroshi, Mitsuhiro Sasaki, Hideaki Takahashi, Yusuke Hashimoto, Izumi Ohno, Shuichi Mitsunaga, Kazuo Watanabe, et al. 2017. "Progression-Free Survival as a Surrogate Endpoint in Advanced Neuroendocrine Neoplasms." *Endocrine-Related Cancer* 24 (9): 475–83.

Institute for Quality and Efficiency in Health Care. 2011. "Validity of Surrogate Endpoints in Oncology. Executive Summary of Rapid Report A10-05. Version 1.1." Cologne, Germany.

Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias e Investigación (IETSI). 2017. "Eficacia y seguridad de nivolumab para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer renal metastásico de células claras que han progresado al tratamiento de primera línea con inhibidor de la tirosina quinasa." In.

http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/directivas/DICT_17_SDEPFYOTS_DETS_2017.pdf.

Kemp, Robert, and Vinay Prasad. 2017. "Surrogate endpoints in oncology: when are they acceptable for regulatory and clinical decisions, and are they currently overused?" *BMC medicine* 15 (1):134.

Kim, Chul, and Vinay Prasad. 2015. "Cancer drugs approved on the basis of a surrogate end point and subsequent overall survival: an analysis of 5 years of US Food and Drug Administration approvals." *JAMA internal medicine* 175 (12):1992-1994.

Kulke, M. H., L. L. Siu, J. E. Tepper, G. Fisher, D. Jaffe, D. G. Haller, L. M. Ellis, J. K. Benedetti, E. K. Bergsland, T. J. Hobday, E. Van Cutsem, J. Pingpank, K. Oberg, S. J. Cohen, M. C. Posner, and J. C. Yao. 2011. "Future directions in the treatment of neuroendocrine tumors: consensus report of the National Cancer Institute Neuroendocrine Tumor clinical trials planning meeting." *J Clin Oncol* 29 (7):934-43. doi: 10.1200/jco.2010.33.2056.

Kunz, Pamela L, Diane Reidy-Lagunes, Lowell B Anthony, Erin M Bertino, Kari Brendtro, Jennifer A Chan, Herbert Chen, Robert T Jensen, Michelle Kang Kim, and David S Klimstra. 2013. "Consensus guidelines for the management and treatment of neuroendocrine tumors." *Pancreas* 42 (4):557.



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

NCCN. 2017. "National Comprehensive Cancer Network (NCC). Clinical Practice Guidelines in Oncology. Neuroendocrine Tumors. Version 3.2017." In. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/neuroendocrine.pdf (accessed February 2017).

Neychev, V., and E. Kebebew. 2017. "Management Options for Advanced Low or Intermediate Grade Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors: Review of Recent Literature." *Int J Surg Oncol* 2017:6424812. doi: 10.1155/2017/6424812.

NICE. 2017. "National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Everolimus and sunitinib for treating unresectable or metastatic neuroendocrine tumours in people with progressive disease." In. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta449> (accessed February 2018).

Öberg, K., U. Knigge, D. Kwekkeboom, and A. Perren. 2012. "Neuroendocrine gastroentero-pancreatic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†." *Annals of Oncology* 23 (suppl_7):vii124-vii130. doi: 10.1093/annonc/mds295.

Ochoa-Carrillo, FJ, I Alvarado-Cabrero, and R Barreto-Zúñiga. 2014. "Parámetros de práctica clínica del diagnóstico y tratamiento de los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos 2014." *Gaceta mexicana de oncología* 13 (1):34.

Ontario. 2012. "Cancer Care Ontario. Action Cancer Ontario. Program in Evidence-based care Handbook" In. <https://www.cancercareontario.ca/sites/ccocancercare/files/PEBCHandbook.pdf> (accessed February 2018).

Ontario. 2016. "Cancer Care Ontario. Systemic Therapy of Incurable Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumours." In. <https://www.cancercareontario.ca/en/guidelines-advice/types-of-cancer/31861> (accessed February 2018).

Pavel, M. E., S. Singh, J. R. Strosberg, L. Bubuteishvili-Pacaud, E. Degtyarev, M. P. Neary, C. Carnaghi, J. Tomasek, E. Wolin, M. Raderer, H. Lahner, J. W. Valle, R. Pommier, E. Van Cutsem, M. E. T. Tesselaar, G. D. Fave, R. Buzzoni, M. Hunger, J. Eriksson, D. Cella, J. F. Ricci, N. Fazio, M. H. Kulke, and J. C. Yao. 2017. "Health-related quality of life for everolimus versus placebo in patients with advanced, non-functional, well-differentiated gastrointestinal or lung neuroendocrine tumours (RADIANT-4): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial." *Lancet Oncol* 18 (10):1411-1422. doi: 10.1016/s1470-2045(17)30471-0.

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



Prasad, Vinay, Chul Kim, Mauricio Burotto, and Andrae Vandross. 2015. "The strength of association between surrogate end points and survival in oncology: a systematic review of trial-level meta-analyses." *JAMA internal medicine* 175 (8):1389-1398.

Roviello, G., L. Zanotti, S. Venturini, A. Bottini, and D. Generali. 2016. "Role of targeted agents in neuroendocrine tumors: Results from a meta-analysis." *Cancer Biol Ther* 17 (9):883-8. doi: 10.1080/15384047.2016.1210735.

SMC. 2012. "Scottish Medicines Consortium (SMC). Everolimus (Afinitor)." In. https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/DAD_everolimus_Afinitor_FINAL_April_2012_AMENDED_01_05_12_for_website.pdf (accessed March 2018).

SMC. 2017. "Scottish Medicines Consortium. Everolimus 2.5mg, 5mg y 10mg (Afinitor®). SMC N° 1215/17." In. https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/everolimus_Afinitor_FINAL_Jan_2017_for_website.pdf (accessed February 2018).

Stewart G, Eddowes L, Hamerslag, and Kusel J. "The impact of NICE's End-of-Life Threshold on Patient Access to New Cancer Therapies in England and Wales." In. <https://www.ispor.org/awards/19meet/HC2.pdf> (accessed March 2018).

Thompson, L. A., M. Kim, S. D. Wenger, and C. L. O'Bryant. 2012. "Everolimus: a new treatment option for advanced pancreatic neuroendocrine tumors." *Ann Pharmacother* 46 (9):1212-9. doi: 10.1345/aph.1R087.

Yao, J. C., N. Fazio, S. Singh, R. Buzzoni, C. Carnaghi, E. Wolin, J. Tomasek, M. Raderer, H. Lahner, M. Voi, L. B. Pacaud, N. Rouyrre, C. Sachs, J. W. Valle, G. D. Fave, E. Van Cutsem, M. Tesselaar, Y. Shimada, D. Y. Oh, J. Strosberg, M. H. Kulke, and M. E. Pavel. 2016. "Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study." *Lancet* 387 (10022):968-977. doi: 10.1016/s0140-6736(15)00817-x.

Yao, J. C., M. Pavel, C. Lombard-Bohas, E. Van Cutsem, M. Voi, U. Brandt, W. He, D. Chen, J. Capdevila, E. G. E. de Vries, P. Tomassetti, T. Hobday, R. Pommier, and K. Oberg. 2016. "Everolimus for the Treatment of Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors: Overall Survival and Circulating Biomarkers From the Randomized, Phase III RADIANT-3 Study." *J Clin Oncol* 34 (32):3906-3913. doi: 10.1200/jco.2016.68.0702.

Yao, J. C., M. H. Shah, T. Ito, C. L. Bohas, E. M. Wolin, E. Van Cutsem, T. J. Hobday, T. Okusaka, J. Capdevila, E. G. de Vries, P. Tomassetti, M. E. Pavel, S. Hoosen, T. Haas, J. Lincy, D. Lebwohl, and K. Oberg. 2011. "Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors." *N Engl J Med* 364 (6):514-23. doi: 10.1056/NEJMoa1009290.

Yao, James C, Manal Hassan, Alexandria Phan, Cecile Dagohoy, Colleen Leary, Jeannette E Mares, Eddie K Abdalla, Jason B Fleming, Jean-Nicolas Vauthey, and Asif Rashid. 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* 26 (18):3063-3072.



IX. ANEXOS

ANEXO N° 01: ESTRATEGIA Y TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

BASE DE DATOS	PubMed [www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez/]		RESULTADOS
FECHA	[13/03/2018]		
ESTRATEGIA	#1	everolimus[MeSH] OR everolimus[All Fields] OR everolimus[tiab] OR SDZ RAD[tiab] OR Afinitor[tiab] OR Certican[tiab] OR RAD001[tiab]	6019
	#2	Neuroendocrine Tumors[Mesh] OR Neuroendocrine Tumor*[tiab]	158354
	#3	#1 AND #2	460
	#4	(#4 AND #2) Filters: Clinical Trial, Phase III	12
	#5	(#4 AND #2) Filters: Meta-Analysis	5
	#6	(#4 AND #2) Filters: Systematic Reviews	38



ANEXO N° 02. Características y resultados del estudio de Imaoka et al., que evalúa la asociación entre la SLP y la SG en pacientes con tumores neuroendocrinos avanzados (Imaoka et al., 2017)

	Imaoka et al. (2017)
Modelo estadístico	Regresión lineal
Unidad de análisis	Ensayo clínico
Correlación entre desenlaces (SLP y SG)	X_1 : Mediana de SLP por brazo; Y_1 : Mediana de SG por brazo
Correlación entre los efectos del tratamiento en la SLP y SG (ΔSLP/HR para SLP y ΔSG/HR para SG)	X_2 : Diferencia de las medianas de SLP entre brazos de comparación del EC (Δ SLP); Y_2 : Diferencia de las medianas de SG entre brazos de comparación del EC (Δ SG) X_3 : Razón entre las tasas instantáneas de los brazos de comparación del EC (HR para SLP); Y_3 : Razón entre las tasas instantáneas de los brazos de comparación del EC (HR para SG)
Tamaño de muestra o número de observaciones	23 brazos, para evaluar la correlación entre desenlaces 8 comparaciones, para evaluar la correlación entre los efectos del tratamiento en la SLP y SG
Estimaciones de correlación entre desenlaces	<u>Correlación X_1 e Y_1:</u> β =No reporta R^2 =No reporta R =No reporta $Rho=0.587$, IC95 %: No reporta, $p=0.001$
Estimaciones de correlación entre los efectos del tratamiento en la SLP y la SG	<u>Correlación X_2 e Y_2:</u> $\beta=2.348$, IC95 %: 0.347 a 4.348, p =No reporta $R^2=0.509$ R =No reporta $Rho=0.810$, IC95 %: 0.007 a 1.010, p =No reporta <u>Correlación X_3 e Y_3:</u> β = No reporta R^2 =No reporta $R=0.174$, IC95 %: -0.865 a 1.213, p =No reporta
Interpretación de resultados	<ul style="list-style-type: none"> • Limitada fiabilidad del estudio: restricción insuficiente de terapias (combina tanto la terapia dirigida con otras), utiliza información de ensayos clínicos no aleatorizados. Si bien realiza análisis de subgrupos, no lo realiza para las correlaciones entre los efectos del tratamiento, única información de relevancia cuando se evalúa correlación a nivel de ensayo clínico, como lo hace este estudio. El tamaño de muestra utilizado en el análisis ($n=8$) no fue lo suficiente grande para reportar estimaciones de correlación certeras. • No evalúa correlación entre SLP y SG a nivel individual. Además, teniendo en cuenta los criterios de Buyse (Buyse 2000), la correlación entre desenlaces debe ser medida con datos individuales y no con datos a nivel de ensayo, por lo que los resultados en torno a esta asociación no se pueden interpretar. • El límite inferior del coeficiente de correlación entre los efectos del tratamiento en la SLP y la SG medida mediante el Rho no fue mayor a 0.85, valor de referencia para clasificar una correlación como fuerte necesario para validar desenlaces subrogados de acuerdo a lo sugerido por el IQWiG (Institute for Quality and Efficiency in Health Care. 2011). • Por lo tanto, la SLG no puede ser considerada un desenlace subrogado válido de la SG en ensayos clínicos en pacientes con tumores neuroendocrinos avanzados.

EC=ensayo clínico; ECA= ensayo clínico aleatorizado; SLP= sobrevida libre de progresión; SG= sobrevida global

