



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° 030-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016**

USO DEL ANÁLOGO DE SOMATOSTATINA

**^{99m}TC-HYNIC-TYR³-OCTREOTIDA 20µg EN GAMMAGRAFIAS DE
RECEPTORES DE SOMATOSTATINA PARA LA DETECCIÓN DE TUMORES
NEUROENDOCRINOS**



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

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS

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



SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD

Mayo, 2016



IETSI
INSTITUTO
DE EVALUACIÓN
DE PRODUCTOS
FARMACÉUTICOS,
OTRAS
TECNOLOGÍAS
SANITARIAS
E INVESTIGACIÓN

EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga - Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD
2. Maribel Marilú Castro Reyes - Sub Gerente, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías - IETSI-ESSALUD.
3. Francis Rojas Rodriguez - Equipo Técnico Evaluador de Tecnologías Sanitarias – IETSI-ESSALUD.
4. Patricia Pimentel – Médica Oncóloga. Asesora clínica del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación IETSI-ESSALUD.
5. Manuel Leiva – Médico Oncólogo, Servicio de Oncología, Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren.
6. Daniel Santos Orihuela – Médico Nuclear, Jefe de Servicio de Medicina Nuclear, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen
7. Arlene Garcia Raymondi – Médico Nuclear, Jefa de Servicio de Medicina Nuclear, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins

CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al medicamento evaluado.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud - EsSalud

CITACIÓN

IETSI-EsSalud. Uso del análogo de somatostatina ^{99m}Tc-HYNIC-TYR³-Octreotida 20µg en gammagrafías de receptores de somatostatina para la detección de tumores neuroendocrinos. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 030-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2016. Lima, Perú. 2016

LISTA DE ABREVIATURAS

CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CT	Tomografía Computarizada
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas.
ETS	Evaluación de Tecnología Sanitaria
FDA	Administración de Drogas y Alimentos
GEP	Gastroenteropancreático
GPC	Guía de Práctica Clínica
GRS	Gammagrafía de Receptores de Somatostatina
MEG	Magnetoencefalografía
NGC	National Guidelines Clearinghouse
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PET	Tomografía de Emisión de Positrones
PET-CT	Tomografía de Emisión de Positrones computarizada
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
SMC	Scottish Medicines Consortium
SPECT	Tomografía computarizada de emisión monofotónica
TNE	Tumores Neuroendocrinos



CONTENIDO

I.	RESUMEN EJECUTIVO	5
II.	INTRODUCCION	7
A.	ANTECEDENTES	7
B.	ASPECTOS GENERALES	8
C.	TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS.....	9
III.	METODOLOGÍA.....	10
A.	ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	10
B.	TÉRMINOS DE BÚSQUEDA.....	10
C.	CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD.....	11
IV.	RESULTADOS	12
A.	SINOPSIS DE LA EVIDENCIA	13
B.	DESCRIPCION Y EVALUACION DE LA EVIDENCIA	13
V.	DISCUSION	18
VI.	CONCLUSIONES	20
VII.	RECOMENDACIONES	21
VIII.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	22
IX.	ANEXOS	23
	ANEXO N° 1 – Condiciones de uso.....	23



I. RESUMEN EJECUTIVO

- El presente dictamen expone la evaluación de tecnología del uso del análogo de somatostatina 99mTC-HYNIC-TYR3-Octreotida en gammagrafías de receptores de somatostatina para la detección de tumores neuroendocrinos (TNE).
- Los tumores neuroendocrinos surgen a partir de células neurales, las cuales pueden diferenciarse en cualquier otro tipo de célula, llegando así a distribuirse en todo el cuerpo. Esta clase de neoplasias constituye entonces varios sub-tipos como, por ejemplo, los TNE bien diferenciados del tracto gastrointestinal, pancreáticos, tumores medulares de la tiroides y cáncer de pulmón de células pequeñas entre otros. La gran mayoría de estos tumores, expresan los receptores de somatostatina detectados por radiofármacos en pruebas por imágenes diagnósticas tales como gammagrafías.
- Los análogos de somatostatina marcados con isótopos radioactivos son radiofármacos que tienen alta afinidad por los receptores de somatostatina, permitiendo así el diagnóstico y seguimiento de la recurrencia de los TNE. El Tecnecio-99m es un isótopo radioactivo, el cual, al unirse con el análogo de somatostatina Octreotida, forma el complejo 99mTC-HYNIC-TYR3-Octreotida. Este radiofármaco es captado por las células de lesiones oncológicas neuroendocrinas, permitiendo la identificación de TNE en las pruebas por imágenes diagnósticas.
- Se encontró evidencia científica proveniente de cuatro estudios de eficacia diagnóstica, los cuales compararon el uso de 99mTC-HYNIC-TOC frente a otros radiofármacos como 111In-OCT en la población de pacientes de interés de nuestra pregunta PICO. El estudio que aportó mayor evidencia de buena calidad metodológica fue el de Gabriel et al.,2003, quienes mostraron que 99mTC-HYNIC-TOC es más eficaz que 111In-OCT al detectar menor cantidad de falsos positivos y falsos negativos, así como mayores ratios de captación tumoral.
- Adicionalmente, las opiniones de expertos de los especialistas en medicina nuclear, sostienen que el 99mTC-HYNIC-TYR3-Octreotida es un radiofármaco indispensable para la realización del diagnóstico y seguimiento de pacientes con TNE, ya que sin ello el paciente no podrá continuar con un tratamiento farmacológico correspondiente a su condición clínica.
- El 99mTC-HYNIC-TYR3-Octreotida es, además, la única alternativa disponible en el mercado peruano para la realización de gammagrafías de tumores neuroendocrinos. A diferencia de otro tipo de células oncológicas, las neuroendocrinas, carecen de alta actividad metabólica y expresan en su lugar, receptores de somatostatina, siendo necesario el uso de radiofármacos análogos



de somatostatina como el 99mTC-HYNIC-TYR3-Octreotida para la oportuna detección de TNE.

- El Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI, aprueba el uso del análogo de somatostatina 99mTC-HYNIC-TYR3-Octreotida en gammagrafías de receptores de somatostatina para la detección de tumores neuroendocrinos. El presente Dictamen Preliminar tiene una vigencia de dos años a partir de la fecha de publicación.



II. INTRODUCCION

A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación de tecnología del uso del análogo de somatostatina ^{99m}Tc -HYNIC-TYR³-Octreotida (^{99m}Tc -HYNIC-TOC) en gammagrafías de receptores de somatostatina para la detección de tumores neuroendocrinos. Se realiza esta evaluación a solicitud del Comité Farmacológico del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.

Así, el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, siguiendo la **Directiva N° 002-IETSI-ESSALUD-2015**, envían al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI, la solicitud de uso fuera del petitorio del medicamento según la siguiente pregunta PICO:



P	Paciente con diagnóstico de Tumor Neuroendocrino
I	Uso de Octreotida
C	Tomografía Computarizada
O	Descartar recurrencia / Persistencia de la enfermedad



Luego de reuniones técnicas con los médicos nucleares Dr. Daniel Santos Orihuela, y la Dra. Arlene Garcia Raymondi, además de los representantes del equipo evaluador del IETSI, se ajustaron los términos de la pregunta PICO original para satisfacer la necesidad de los casos de los pacientes que originaron la solicitud y las necesidades de otros con la misma condición clínica. Así, la versión final de la pregunta PICO con la que se realizó la presente evaluación es:



P	Paciente con diagnóstico de Tumor Neuroendocrino
I	Uso de Octreotida marcados con Tecnecio-99m 20µg
C	Análogos de somatostatina marcado con otros isótopos radioactivos
O	Sensibilidad Especificidad Descartar recurrencia de la enfermedad Descartar persistencia de la enfermedad

B. ASPECTOS GENERALES

Los tumores neuroendocrinos (TNE) surgen a partir de células neurales, las cuales pueden diferenciarse en cualquier otro tipo de célula, llegando así a distribuirse en todo el cuerpo. Este tipo de neoplasias es poco común ya que constituyen menos del 5% de todos los carcinomas de sitio primario desconocido. Este grupo de neoplasias es considerablemente heterogéneo, ya que incluye varios sub-tipos, los cuales difieren en sintomatología, apariencia histológica y respuesta a tratamiento. Los subtipos incluyen, por ejemplo, los TNE bien diferenciados del tracto gastrointestinal, pancreáticos, tumores medulares de la tiroides y cáncer de pulmón de células pequeñas (Hainsworth et al., 2016).

Se estima que la gran mayoría (entre el 50% y 70%) de los TNE, expresan la hormona somatostatina, la cual puede ser captada por receptores de somatostatina (Gomez et al., 2010). Actualmente, se han descrito cinco subtipos de receptores (enumerados del 1 al 5), de los cuales el subtipo 2 (SST-2) es expresado en aproximadamente el 90% de los TNE y el subtipo 5 (SST-5) en el 50% de los casos. Por esta razón se crearon los radiofármacos llamados análogos de somatostatina marcados con isótopos radioactivos con alta afinidad por ambos subtipos de receptores, para así permitir un diagnóstico y el seguimiento de la recurrencia de TNE en imágenes de alta calidad (Gomez et al., 2010).

El primer radiofármaco creado y más empleado actualmente como *estándar de oro* es el ^{111}In -DTPA-Octreotida, el cual que tiene afinidad por ambos subtipos de receptores SST-2 y SST-5. Su uso clínico se encuentra aprobado internacionalmente desde 1994, sin embargo, a largo plazo se evidenciaron varias limitaciones. Entre las limitaciones se incluyen una vida media larga (67 horas), además de tener un protocolo de adquisición de imágenes de dos días y una energía gamma subóptima (173 keV 89%, 247 keV 94%) que aumenta la irradiación del paciente y obliga a disminuir su dosis de administración (110-220 MBq), reduciendo asimismo la resolución de las imágenes (Gomez, y otros, 2010). Adicionalmente, la dificultad del acceso en países que carecen de la tecnología para su producción y su elevado costo fomentó la creación de alternativas como lo son los análogos de somatostatina marcados con Tecnecio-99m ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) para la detección de tumores neuroendocrinos (Decristoforo et al., 2000).



C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS

El Tecnecio-99m es un isótopo radioactivo que posee menor energía de radiación que In-111, el cual al unirse con un análogo de somatostatina (i.e.: Octreotida) constituye un radiofármaco que es administrado vía intravenosa para la realización de pruebas por imágenes diagnósticas tales como PET, SPECT, RMN entre otras. En particular, los radiofármacos unidos al isótopo Tecnecio-99m permiten una mayor dosis de administración, mejor calidad de imágenes diagnósticas, baja dosimetría de radiación, y mayor habilidad de captación de lesiones a comparación de otros radiofármacos (Decristoforo et al., 2000). De los análogos de somatostatina como el Octreotida marcados con ^{99m}Tc , existen los dos tipos, el ^{99m}Tc -Hydrazinonicotinyl-Tyr³-Octreotida (^{99m}Tc -HYNIC-TOC) y el ^{99m}Tc -Hydrazinonicotinyl-Tyr³-Octreotate (^{99m}Tc -HYNIC-TATE), los cuales solo difieren entre sí en un aminoácido terminal en la secuencia de péptidos.

Tanto el ^{99m}Tc -HYNIC-TOC como el ^{99m}Tc -HYNIC-TATE, son obtenidos a través de la mezcla de componentes de un kit de preparación llamado Octreoscan: un vial de 10ml con una mezcla liofilizada del análogo Octreotida y un vial de 10ml de solución estéril de Cloruro con el isótopo Tecnecio-99m entre otros ingredientes. Cabe mencionar que, en el mercado internacional, existen otros radiofármacos que han demostrado tener igual o mayor sensibilidad de captación que el Tc-99m (ej.: Ga-68, In-111, Mig-131, Cu-64), sin embargo, ninguno se encuentra disponible en el Perú.

Según la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), el mercado peruano cuenta en la actualidad con registro sanitario para el compuesto activo Octreotida de liberación inmediata (^{99m}Tc -HYNIC-Tyr³-Octreotida), como se detalla a continuación:

Registro Sanitario	Marca	Composición por vial	Forma Farmacéutica	Precio mínimo
RE00077	Octreotida	<ul style="list-style-type: none"> HYNIC(Tyr³)-Octreotida 20 mcg Cloruro de Estaño (II) Dihidrato 20 mcg 	Polvo liofilizado para solución inyectable	No se encontró referencia



III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una estrategia de búsqueda sistemática de la evidencia científica con respecto al uso del análogo de somatostatina ^{99m}TC-HYNIC-TYR³-Octreotida (^{99m}TC-HYNIC-TOC) en gammagrafías de receptores de somatostatina para la detección de tumores neuroendocrinos.

Para la búsqueda primaria se revisó la información disponible por entes reguladoras y normativas como la Food and Drug Administration (FDA), y la Dirección General de Medicamentos y Drogas (DIGEMID). Posteriormente se buscaron Guías de Práctica Clínica a través de los metabuscadores: Translating Research into Practice (TRIPDATABASE), National Library of Medicine (Pubmed-Medline), The National Guideline of Clearinghouse, y Health Systems Evidence. Finalmente, se realizó una búsqueda dentro de la información generada por grupos internacionales que realizan revisiones sistemáticas, evaluación de tecnologías sanitarias y guías de práctica clínica, tales como The Cochrane Library, The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), The Scottish Medicines Consortium (SMC), que a su vez fue complementada con una búsqueda en www.clinicaltrials.gov, para identificar estudios primarios en elaboración o que no hayan sido publicados aún.

Se realizó además una búsqueda manual con una estrategia de “bola de nieve” mediante la revisión de listas de referencias de las guías, evaluaciones de tecnologías, estudios primarios y revisiones narrativas seleccionados.

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Se empleó vocabulario controlado explotado, también referido como términos Medical Subject Headings (MeSH) para la búsqueda en PubMed, así como palabras clave en lenguaje libre incluyendo sinónimos abreviaturas, y acrónimos complementados con filtros de búsqueda altamente específicos adaptados a las otras fuentes de información.

Lenguaje libre:

- Octreotida
- Octreoscan
- Somatostatin receptor scintigraphy
- Diagnósis
- Neuroendocrine tumors
- 99-TC-HYNIC-Octreotate
- 99-TC-HYNIC-Octreotida

Términos MeSH:

- Intestinal Neoplasms/metabolism
- Intestinal Neoplasms/radionuclide imaging*
- Liver Neoplasms/metabolism
- Liver Neoplasms/radionuclide imaging
- Liver Neoplasms/secondary
- Neuroendocrine Tumors/metabolism
- Neuroendocrine Tumors/radionuclide imaging
- Neuroendocrine Tumors/secondary
- Octreotida/analogs & derivatives
- Organotechnetium Compounds
- Pancreatic Neoplasms/metabolism
- Pancreatic Neoplasms/pathology
- Pancreatic Neoplasms/radionuclide imaging*
- Radiopharmaceuticals
- Receptors, Somatostatin/biosynthesis
- Whole Body Imaging
- Radiopharmaceuticals
- Receptors, Somatostatin technetium Tc 99m hydrazinonicotinyl-Tyr(3)-Thr(8)-octreotida
- technetium Tc 99m hydrazinonicotinyl-Tyr(3)-octreotida
- Octreotida



La estrategia de búsqueda para Medline fue la siguiente: (((((99mTc-TOC[All Fields] OR 99mTc-TATE[All Fields] OR ("octreotida"[MeSH Terms] OR "octreotida"[All Fields]) AND ("neuroendocrine tumours"[All Fields] OR "neuroendocrine tumors"[MeSH Terms] OR ("neuroendocrine"[All Fields] AND "tumors"[All Fields]) OR "neuroendocrine tumors"[All Fields])) NOT (68ga dota[All Fields] OR 68ga dota0[All Fields] OR 68ga dotanoc[All Fields] OR 68ga dotatate[All Fields] OR 68ga dotatoc[All Fields])) NOT LAR[All Fields] NOT long-acting[All Fields]) NOT (64cu dota[All Fields] OR 64cu dotatate[All Fields].



C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

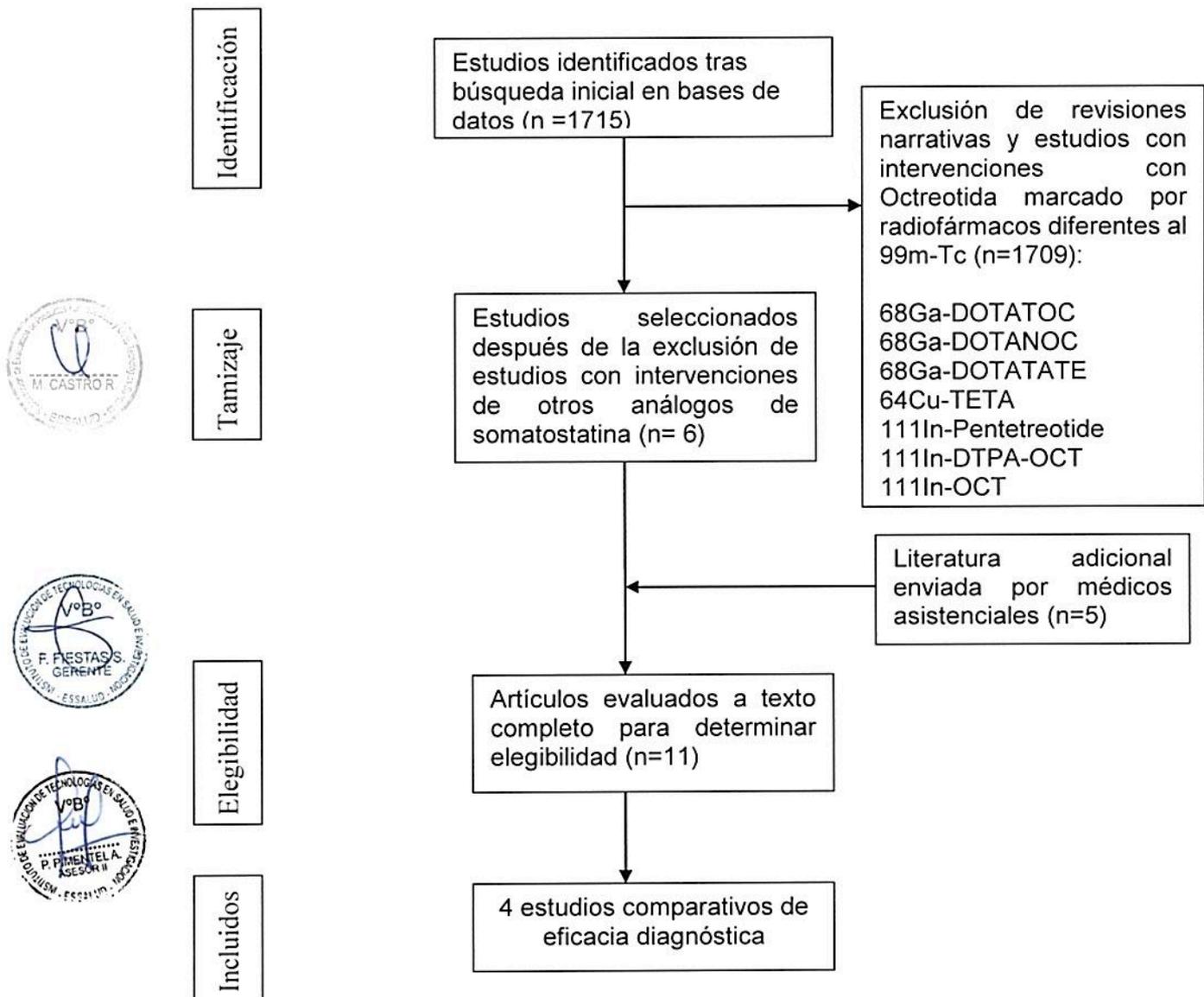
La selección de la bibliografía estuvo orientada a identificar la evidencia científica que evalúe el uso del análogo de somatostatina ^{99m}Tc-HYNIC-TOC en gammagrafías de receptores de somatostatina para la detección de tumores neuroendocrinos. Se priorizó la revisión de guías de práctica clínica (GPC) de mejor calidad metodológica de elaboración, evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS), revisiones sistemáticas (RS) y estudios primarios que permitieran responder a la pregunta PICO formulada. De no encontrarse estudios primarios, se recurrió a los citados en estudios observacionales, revisiones narrativas, y guías UpToDate para su posible inclusión en esta evaluación.



IV. RESULTADOS

Tras la búsqueda se encontró evidencia científica acerca del uso del análogo de somatostatina ^{99m}Tc -HYNIC-TOC en gammagrafías de receptores de somatostatina para la detección de tumores neuroendocrinos, según la pregunta PICO establecida.

Flujograma de selección de la bibliografía



A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

A continuación, se detalla la evidencia científica encontrada acerca del uso del análogo de somatostatina ^{99m}TC -HYNIC-TOC en gammagrafías de receptores de somatostatina para la detección de tumores neuroendocrinos, según la pregunta PICO establecida.

Guías de Práctica Clínica (GPC): No se encontraron GPCs que respondan a la pregunta PCIO de interés

Evaluaciones de Tecnología Sanitarias (ETS): No se encontraron ETS que respondan a la pregunta PCIO de interés

Revisiones Sistemáticas (RS): No se encontraron RS que respondan a la pregunta PCIO de interés

Estudios Primarios: Se seleccionaron cuatro estudios primarios de eficacia diagnóstica que corresponden a Gabriel et al.,2003, Cwikla et al.,2008, Artiko et al.,2012, Deveci et al., 2013.

B. DESCRIPCION Y EVALUACION DE LA EVIDENCIA

i. Estudios Primarios

Deveci et al.,2013 – Este estudio tuvo como objetivo evaluar la eficacia diagnóstica de ^{99m}TC -EDDA/HYNIC-Octreotida (^{99m}TC -HYNIC-TATE) en comparación con ^{111}In -pentetrotide usando SPECT-CT en la detección de tumores neuroendocrinos.

Se reclutaron y evaluaron 14 pacientes (7 hombres y 7 mujeres) diagnosticados con tumores neuroendocrinos (TNE) candidatos a una evaluación por gammagrafía de receptores de somatostatina (GRS). Se realizaron pruebas diagnósticas por imágenes de cuerpo completo, planares y con tomografías computarizadas de emisión monofotónica (SPECT-CT) a las 4 y 24 horas posteriores a la administración intravenosa del radiotrazador. En la toma de imágenes o gammagrafía se empleó un sistema integrado híbrido que combina la tecnología de cámara gamma con tomografías computarizadas (CT). Las imágenes con el radiotrazador ^{111}In -pentetrotide fueron tomadas primero, mientras que las imágenes con ^{99m}TC -HYNIC-TATE fueron realizadas entre 5 y 15 días después de las primeras.

Los resultados de la gammagrafía fueron evaluados visualmente por separado y comparados entre sí. En estas imágenes, se buscó identificar la absorción patológica

del radiotrazador en las células como desenlace primario, para lo cual los investigadores definieron como absorción patológica a cualquier área en las que se observe una absorción mayor a la captación normal de fondo. Las áreas que mostraron absorción patológica fueron identificadas como regiones de interés (ROI) y seleccionadas para un análisis semicuantitativo adicional como desenlace secundario. El análisis semicuantitativo consistió en el cálculo de ratios de actividad obtenidos de ambas, las imágenes planares y las de SPECT, y comparados entre sí. Los patrones de absorción se categorizaron binomialmente de acuerdo a si podían ser localizados o no.

Con respecto al análisis estadístico, se evaluó la correlación entre los valores de absorción y ratios de actividad a través del test de Spearman para variables independientes, mientras para las dependientes se utilizó el test de Wilcoxon. La diferencia entre las diferentes pruebas diagnósticas fue analizada usando el test de McNemar para el cálculo de la significancia de diferencias de variables dependientes. Se determinó como un valor de $p < 0.05$ como estadísticamente significativo.

Se identificaron tumores primarios neuroendocrinos en pulmones en dos pacientes, del sistema gastrointestinal en diez pacientes, uno en el cuello en un paciente, y el último en el riñón. La comparación visual de la absorción del radiotrazador en las imágenes, evidenció en todos los pacientes con absorción patológica con ^{99m}TC -HYNIC-TATE también revelaron absorción en la misma región que con ^{111}In -pentetrotide. Los resultados de la correlación entre imágenes con ambos radiofármacos con respecto a la capacidad de detectar absorción patológica, mostró un factor de correlación de Spearman del 62% y estadísticamente significativo con un $p < 0.05$ (no se reportó el valor p exacto).

Las imágenes anatómicas con TC identificaron en total 43 lesiones de los cuales 40 fueron asimismo reveladas por la gammagrafía. De las 40 lesiones identificadas por ambos métodos, 36 lesiones fueron identificadas comúnmente por ambos radiofármacos ^{99m}TC -HYNIC-TATE y ^{111}In -pentetrotide. Con respecto al análisis semicuantitativo de las áreas de interés en imágenes planares de tumores del hígado y riñón, se evidenciaron ratios de absorción más altos para la absorción del ^{99m}TC -HYNIC-TATE (diferencia entre ratios estadísticamente significativa $p = 0.015$) en comparación con la absorción de ^{111}In -pentetrotide (diferencia entre ratios estadísticamente significativa $p = 0.003$). Por otro lado, los ratios de absorción identificados con imágenes SPECT mostraron diferencias estadísticamente significativas para los ratios en hígado ($p = 0.015$), riñón ($p = 0.007$) y bazo ($p = 0.025$), siendo los ratios con el ^{99m}TC -HYNIC-TATE mayores que con ^{111}In -pentetrotide. Así, al detectar mayores ratios de absorción, se puede inferir que el ^{99m}TC -HYNIC-TATE tiene una mayor habilidad de detección de lesiones neuroendocrinas en comparación a ^{111}In -pentetrotide.

Una limitación que posee este estudio es la reducida población de pacientes, además de mencionar que se desconoce si los investigadores que evaluaron las fueron ciegos a los resultados de otras pruebas diagnósticas. De no ser ciegos, esto podría haber



introducido sesgo en la interpretación de los resultados, también conocida como error tipo I (falso positivo).

Artiko et al.,2012 – En este estudio, los investigadores propusieron evaluar el valor de la gammagrafía de cuerpo completo usando ^{99m}TC -HYNIC-TOC en SPECT para la detección de TNE metastásicos y primarios.

La población incluyó 30 pacientes (13 hombres y 17 mujeres) adultos con diferentes tipos de TNE, principalmente gastrointestinales. Se realizó una gammagrafía de cuerpo completo a los pacientes, pasadas las 2 horas de administración del radiofármaco; de obtener resultados inconclusos se procedió a realizar una SPECT. Para la gammagrafía se empleó cámara gamma y se definieron como desenlaces principales la sensibilidad y especificidad de detectar carcinomas. No se describió mayor información acerca de la metodología.

Con respecto a los resultados, de sensibilidad y especificidad se reporta una sensibilidad del 87%, especificidad del 86%, valor predictivo positivo del 95% y valor predictivo negativo del 67%. Se evidenciaron 12 pacientes con tumores TNE de origen desconocido, 8 con carcinoide intestinal, 7 con carcinoma pancreático y 3 con gastrinoma.

Este estudio no realizó una comparación de la eficacia de ^{99m}TC -HYNIC-TOC frente a otros radiofármacos, por lo que la posibilidad que otros factores no controlados haya influido el resultado es incierta. Además, la escasa descripción de la metodología en este estudio, no permite evaluar la calidad de evidencia presentada, ni tampoco sacar conclusiones acerca de la verdadera validez de los resultados presentados.

Cwikla et al.,2008 – Este estudio consiste en una comparación prospectiva y directa de los análogos ^{99m}TC -HYNIC-TOC y ^{99m}TC -HYNIC-TATE en pacientes con diagnóstico confirmado de TNEs gastroenteropancreático (GEP) con el fin de determinar si la detección del número de áreas patológicas difería significativamente entre los dos agentes.

Doce pacientes fueron evaluados con gammagrafía de cuerpo completo (5 hombres y 7 mujeres) además de una toma CT, la cual fue tomada varios días después (promedio 12d). Las imágenes por gammagrafía se obtuvieron a través de SPECT, entre 3 y 4 horas posteriores a la administración intravenosa del radiotrazador ^{99m}TC -HYNIC-TOC o ^{99m}TC -HYNIC-TATE usando una cámara de cabeza doble. Se realizó además una tomografía CT de cortes múltiples entre 7 y 28 días posteriores al SPECT.

Se definió como hallazgo patológico a una acumulación focal del radiotrazador (captación tumoral). Una captación difusa de baja actividad en intestino fue clasificada como captación fisiológica normal no-específica. Las áreas o regiones de mayor

absorción, fueron identificadas como regiones de interés (ROI) y seleccionadas para un análisis semicuantitativo adicional. Asimismo, se consideró a extensión del tumor como desenlace.

En el análisis semicuantitativo, se determinó el ratio de actividad metabólica, calculado según la diferencia entre el área de captación anormal y el fondo de captación normal en hígado, y riñón usando el test de Kolmogorov-Smimov. La detección de diferencias estadísticamente significativas entre las ratios de radiotrazador ^{99m}Tc -HYNIC-TOC y ^{99m}Tc -HYNIC-TATE se calculó usando la prueba de Wilcoxon para pares (con un $p < 0.05$ definido como significativo).

Los resultados reportaron 110 áreas patológicas con ^{99m}Tc -HYNIC-TOC y 115 con ^{99m}Tc -HYNIC-TATE, todas evidenciadas en áreas identificadas como anormales en las tomografías CT. Se evidenció congruencia del resultado de ^{99m}Tc -HYNIC-TOC y ^{99m}Tc -HYNIC-TATE en identificar la extensión del tumor en 7 pacientes. En 4 pacientes, ^{99m}Tc -HYNIC-TATE identificó mayor cantidad de nódulos linfáticos metastásicos que ^{99m}Tc -HYNIC-TOC. Al comparar las ratios de captación, se evidenció que la captación tumoral no difirió estadísticamente entre los dos radiofármacos. Asimismo, tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el número de lesiones identificadas en órganos específicos.



Con estos resultados se podría concluir que el ^{99m}Tc -HYNIC-TOC tiene la misma capacidad de detección de lesiones neuroendocrinas en comparación a ^{99m}Tc -HYNIC-TATE. La calidad de la evidencia presentada fue de calidad moderada, ya que a pesar que el estudio contó con una descripción de la metodología adecuada, existe la posibilidad de un error tipo I (falso positivo) en el reporte de resultados, ya que la evaluación del desenlace no fue ciega a resultados de otras pruebas diagnósticas. Adicionalmente, la población de pacientes fue muy pequeña con lo que no se puede generalizar los resultados de estos estudios a toda la población de pacientes con TNE.



Gabriel et al., 2003 – Los investigadores diseñaron este estudio prospectivo de corte transversal con el objetivo de comparar la eficacia diagnóstica y características funcionales de los radiofármacos ^{99m}Tc -HYNIC-TOC y ^{111}In -OCT.

Se incluyó un total de 41 pacientes (20 hombres y 21 mujeres), los cuales fueron divididos en cuatro grupos de estudio; detección inicial y localización de NET (n=6), estadiaje del tumor (n=19), estado del SSTR del tumor (n=11), y detección de recurrencia del tumor (n=5). Se realizaron imágenes de cuerpo completo con SPECT usando una cámara de cabeza doble a las 4 horas tras la inyección intravenosa de cada radiotrazador en las áreas de interés. En el caso de ^{111}In -OCT se realizó también una tomografía SPECT a las 24 horas posteriores a la inyección. Adicionalmente, se contrastaron los resultados con tomografías CT y RMN de contraste mediano.

Con respecto a la interpretación de imágenes de gammagrafía, esta se realizó visualmente por dos médicos nucleares por separado, además de ser ciegos los resultados paralelos de las otras imágenes, del diagnóstico de fondo y procedimientos de estadiaje. Se menciona que el orden de la realización de la secuencia de pruebas diagnósticas fue aleatorio, sin embargo, no se menciona el método de asignación de secuencia ni aleatorización. Los resultados de cada estudio de imágenes fueron comparados para el análisis final, clasificándolos como concordantes o no-concordantes.

La definición de una captación patológica o tumoral fue definida como absorción excedente anormal del radiotrazador en un área específica. Las captaciones lineares, difusas, y limitadas en intestino fueron consideradas no-específicas, no-patológicas o de fondo. Se trazaron ROIs para el análisis semicuantitativo de la captación del tumor o un órgano mayor. A partir de los ROIs se calcularon ratios para cada lesión, los cuales sirvieron para la comparación directa entre ^{99m}Tc -HYNIC-TOC y ^{111}In -OCT.

En el análisis semicuantitativo, se determinaron diferencias estadísticamente significativas entre los ratios de ^{99m}Tc -HYNIC-TOC y ^{111}In -OCT en medianas y rangos a través del test de pares de Wilcoxon. Adicionalmente se evaluó la correlación entre estos resultados con la prueba de McNemar (con un $p < 0.05$ definido como significativo).

El reporte de los resultados muestra que se identificaron 125 lesiones en total, de las cuales, 102 lesiones fueron correctamente identificadas con ^{99m}Tc -HYNIC-TOC y 90 con ^{111}In -OCT. De estos, se observó concordancia total en 32 pacientes (78.1%) y en 11 pacientes (26.8%) ninguna señal de lesión fue detectada por ninguno de los dos radiofármacos. Los ratios obtenidos con ^{99m}Tc -HYNIC-TOC fueron mayores que los obtenidos con ^{111}In -OCT, siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.001$) para los ratios de tumores en hígado y riñón. También se reportó que ^{99m}Tc -HYNIC-TOC fue más eficaz en detectar y localizar patologías según el test de McNemar, siendo el resultado estadísticamente significativo (41 observaciones; $P < 0.001$).

La calidad de la metodología en este estudio fue buena, con una descripción de los procedimientos adecuada, y con bajo riesgo de sesgo. Así, al detectar mayores ratios de absorción estadísticamente significativos, se puede inferir que el ^{99m}Tc -HYNIC-TOC tiene una mayor habilidad de detección de lesiones neuroendocrinas en comparación a ^{111}In -OCT.



detección de TNE. Adicionalmente, aunque la evidencia no es abundante, las opiniones de expertos de los especialistas en medicina nuclear, Dr. Daniel Santos Orihuela y Dra. Arlene García Raymondi, sostienen que el ^{99m}Tc -HYNIC-TYR³-Octreotida es un radiofármaco indispensable para el diagnóstico y seguimiento de pacientes con TNE para que así, los mismos, puedan continuar con un tratamiento farmacológico correspondiente a su condición clínica, además de ser un compuesto frecuentemente usado a nivel internacional.



VI. CONCLUSIONES

- La presente evaluación de tecnología sanitaria presenta la evidencia científica encontrada acerca del uso del análogo de somatostatina ^{99m}TC -HYNIC-TYR³-Octreotida (^{99m}TC -HYNIC-TOC) en gammagrafías de receptores de somatostatina para la detección de tumores neuroendocrinos (TNE).
- Aunque la evidencia no es abundante, se encontró un estudio de eficacia diagnóstica de buena calidad metodológica (Gabriel et al., 2003), en el que se muestra que ^{99m}TC -HYNIC-TOC es más eficaz que otros radiofármacos análogos, al detectar menor cantidad de falsos positivos y falsos negativos, así como exhibir mayores ratios de captación tumoral.
- Adicionalmente, las opiniones de expertos de los especialistas en medicina nuclear, sostienen que el ^{99m}TC -HYNIC-TYR³-Octreotida es un radiofármaco indispensable para la realización del diagnóstico y seguimiento de pacientes con TNE, ya que el sin ello el paciente no podrá continuar con un tratamiento farmacológico correspondiente a su condición clínica.
- El ^{99m}TC -HYNIC-TYR³-Octreotida es la única alternativa disponible en el mercado peruano para la realización de gammagrafías de tumores neuroendocrinos. A diferencia de otro tipo de células oncológicas, las neuroendocrinas, carecen de alta actividad metabólica y expresan en su lugar, receptores de somatostatina, siendo necesario el uso de radiofármacos análogos de somatostatina como el ^{99m}TC -HYNIC-TYR³-Octreotida para la oportuna detección de TNE.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI, aprueba el uso del análogo de somatostatina ^{99m}TC -HYNIC-TYR³-Octreotida en gammagrafías de receptores de somatostatina para la detección de tumores neuroendocrinos. El presente Dictamen Preliminar tiene una vigencia de dos años a partir de la fecha de publicación.



VII. RECOMENDACIONES

Luego de usado el análogo de somatostatina ^{99m}TC -HYNIC-TYR³-Octreotida (^{99m}TC -HYNIC-TOC) se debe reportar al Comité Farmacoterapéutico correspondiente y al IETSI, un informe trimestral consolidado de todas las atenciones realizadas, precisando el resultado positivo o negativo para las gammagrafías de receptores de somatostatina detectados mediante la prueba.

Desenlaces Clínicos

- Confirmación diagnóstica y seguimiento de la recurrencia o progresión de la enfermedad.

Plantilla de Informe Trimestral consolidado

Trimestre: _____

Diagnóstico	Numero de Resultados positivos (+)	Numero de Resultados negativos (-)



VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Artiko, V., Sobic-Saranovic, D., Pavlovic, S., Petrovic, M., Zuvela, M., Antic, A., . . . Obradovic, V. (2012). The clinical value of scintigraphy of neuroendocrine tumors using 99mTc-HYNIC-TOC. *Journal of BUON*, 17, págs. 537-542.

Cwikla, J., Mikolajczak, R., Pawlak, D., Buscombe, J. R., Nasierowska-Guttmejer, A., Bator, A., . . . Walecki, J. (2008). Initial Direct Comparison of 99mTc-TOC and 99mTc-TATE in Identifying Sites of Disease in Patients with Proven GEP NETs. *The Journal of Nuclear Medicine*, 49(7).

Decristoforo, C., Mather, S., Cholewinski, W., Donnenmiller, E., Moncayo, R., & Riccabona, G. (2000). 99mTc-EDDA/HYNIC-TOC: a new 99mTc-labelled radiopharmaceutical for imaging somatostatin receptor-positive tumors: first clinical results and intra-patients comparison with 111In-labelled octreotida derivatives. *European Journal of Nuclear Medicine*, 27, págs. 1318-1325.

Deveci, E., Ocak, M., Bozkurt, M. F., Türker, S., Kabasakal, L., & Ugur, Ö. (2013). The Diagnostic Efficiency of 99mTc-EDDA/HYNIC-Octreate SPECT-CT in Comparison with 111In-Pentetrotide in the Detection of Neuroendocrine Tumors. *Molecular Imaging and Radionuclide Therapy*, 22(3).

Gabriel, M., Decristoforo, C., Donnemiller, E., Ulmer, H., Wafah, C., Mather, S., & Moncayo, R. (2003). An Inpatient Comparison of 99mTc-EDDA/HYNIC-TOC with 111In-DTPA-Octreotida for Diagnosis of Somatostatin Receptor-Expressing Tumors. *Journal of Nuclear Medicine*, 44, págs. 708-716.

Gomez, M., Ferrando, R., Vilar, J., Hiteguy, R., Lopez, B., Moreira, E., & Paez, A. (2010). 99mTc-Octreotida en pacientes con tumores neuroendocrinos gastroenteropancreaticos. *Acta Gastroenterologica de Latinoamerica*, 40, págs. 332-338.

Hainsworth, J. D., Greco, F. A., Strosberg, J. R., & Savarese, D. M. (14 de Marzo de 2016). *Neuroendocrine neoplasms of unknown primary site*. Obtenido de UpToDate: <http://www.uptodate.com/contents/neuroendocrine-neoplasms-of-unknown-primary-site>



IX. ANEXOS

ANEXO N° 1 – Condiciones de uso

La persona a ser considerada para recibir la administración del análogo de somatostatina ^{99m}TC -HYNIC-TYR³-Octreotida debe cumplir con los siguientes criterios clínicos. Estos criterios deben ser acreditados por el médico solicitante al momento de solicitar la aprobación del medicamento al Comité Farmacoterapéutico correspondiente en cada paciente específico.

Diagnóstico/condición de salud	Paciente con diagnóstico de tumor neuroendocrino
Grupo Etario	Todos los grupos etarios
Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento	Sin limitaciones
Presentar la siguiente información adicional debidamente documentada en el expediente del paciente de la solicitud del medicamento.	Solicitud de estudio Octreoscan e informe médico firmado por el médico asistente tratante, adjuntando exámenes auxiliares que sustenten el diagnóstico o presunción diagnóstica: <ul style="list-style-type: none"> - Examen histopatológico y/o marcadores de tumores neuroendocrinos
Presentar la siguiente información debidamente documentada trimestralmente para el seguimiento con el Anexo 07 de la Directiva N° 002-IETSI-ESALUD-2015.	De evaluación diagnóstica: <ul style="list-style-type: none"> - Identificación de foco de tumor neuroendocrino De seguimiento: <ul style="list-style-type: none"> - Re-evaluación cada 6 meses para control de progresión de la enfermedad

