Revisión Rápida N° 025-2021. Análogos de somatostatina de acción prolongada como tratamiento sistémico en TNE GEP localmente avanzado irresecable y/o metastásico	Código: **UFETS-INEN.RR N° 025-2021**	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: **2021**	Versión: **V.01**

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

REVISIÓN RÁPIDA N° 025-2021

ANÁLOGOS DE SOMATOSTATINA DE ACCIÓN PROLONGADA COMO TRATAMIENTO SISTÉMICO EN TNE GEP LOCALMENTE AVANZADO IRRESECABLE Y/O METASTÁSICO

JEFATURA INSTITUCIONAL

UNIDAD FUNCIONAL DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Lima, 28 de Setiembre del 2021

Firmado digitalmente por ALIAGA LLERENA DE NUÑEZ Karina Mayra FAU 20514964778 hard
Motivo: Doy V° B°
Fecha: 01.12.2021 15:32:16 -05:00

MC. Mg. Eduardo Payet Meza
Jefe Institucional
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

MC. Jorge Dunstan Yataco
Director General de la Dirección de Control de Cáncer

MC. Karina Aliaga
Responsable de la Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Elaborado por:
Marina Janeth Egoavil Guerra

Fuente de financiación:
Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, en el marco del Plan Operativo Institucional del Pliego del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

Conflicto de intereses:
Los participantes en la elaboración de este documento declaran, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que afecte el desarrollo de la evaluación de la tecnología.

Citación:
Este documento deberá citarse de la siguiente manera:

UFETS-INEN. Evaluación de tecnología sanitaria revisión rápida N° 025-2021. Análogos de somatostatina de acción prolongada como tratamiento sistémico en TNE GEP localmente avanzado irresecable y/o metastásico. Lima, Setiembre de 2021.

Correspondencia:
Esta versión estará disponible por un periodo de 2 meses en una versión abierta a comentarios y sugerencias. Escriba a Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS) del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN).

Av. Angamos Este 2520, Surquillo 15038 - Lima, Perú

http://www.inen.sld.pe
mesadepartesvirtualufets@inen.sld.pe

Revisión Rápida N° 025-2021. Análogos de somatostatina de acción prolongada como tratamiento sistémico en TNE GEP localmente avanzado irresecable y/o metastásico	Código: **UFETS-INEN.RR N° 025-2021**	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: **2021**	Versión: **V.01**

ÍNDICE

I. RESUMEN EJECUTIVO 4
II. ANTECEDENTES 4
III. DATOS DE LA SOLICITUD 5
IV. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN 5
V. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA 6
VI. RESUMEN DE LA EVIDENCIA 8
VII. RESUMEN DE DISPONIBILIDAD 26
VIII. RESUMEN DE EVALUACIÓN DE COSTOS 27
IX. RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO 27
X. DISCUSIÓN 28
XI. CONCLUSIONES 29

Revisión Rápida N° 025-2021. Análogos de somatostatina de acción prolongada como tratamiento sistémico en TNE GEP localmente avanzado irresecable y/o metastásico	Código: **UFETS-INEN.RR N° 025-2021**	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: **2021**	Versión: **V.01**

I. RESUMEN EJECUTIVO

- Se realiza la siguiente revisión rápida: “Análogos de somatostatina de acción prolongada como tratamiento sistémico en Tumores Neuroendocrinos Gastroenteropancreáticos localmente avanzado irresecable y/o metastásico”, en cumplimiento del inciso d, sobre las funciones como UFETS: “Evaluar aquellas tecnologías sanitarias requeridas por órganos usuarios, que sean nuevas para la entidad y/o no cuenten con cobertura financiera de las IAFAS”.
- Se formuló una estrategia de búsqueda de información hasta setiembre de 2021. Se emplearon las bases de datos: Cochrane y PubMed.
- Existe recomendación de uso de AS de acción prolongada, por las principales guías de práctica clínica oncológicas y también a nivel institucional.
- Existe evidencia científica de alto nivel que avala la eficacia y seguridad de lanreotide y octreotide, en el manejo de Tumores Neuroendocrinos. Los ECAs han demostrado eficacia en mejorar SLP, pero no han evidenciado beneficio en la SG. Así mismo, no hay diferencia en la seguridad y calidad de vida con el uso de AS en comparación con placebo.
- La UFETS, realizó los cálculos de beneficio neto respecto a SLP de los ECAs fase 3 en el escenario de pacientes con TNE GEP localmente avanzado irresecable y/o metastásico, donde las dos drogas mostraron ser más beneficiosas que perjudicial, siendo mayor el beneficio para lanreotide.
- Las RS y MA dan soporte a la eficacia antitumoral de los análogos de somatostatina de acción prolongada.
- ETS locales no han dado recomendación de uso de análogos de somatostatina de acción prolongada debido a que los ECAs que analizan no muestran resultados estadísticamente significativos de SG y además, cuentan con otras opciones de tratamiento en su institución. ETS regionales, dan recomendación de uso para los AS considerando pertinencia de la indicación, seguridad y holgura presupuestaria. Un informe de la CADTH no concluye respecto a la costo - efectividad de octreotide.
- Evaluaciones económicas han mostrado que lanreotide genera un ahorro de costo en comparación a octreotide.
- Análogos de somatostatina de acción prolongada, son comercializados a nivel nacional y cuentan con registros sanitarios vigentes.
- El costo de los análogos de somatostatina de acción prolongada: Lanreotide y octreotide, son de S/ 4245.64 y S/ 7670.00 por ciclo, respectivamente.

- Por lo expuesto, la UFETS en consenso con el Panel, emite al momento, opinión a favor para el uso de la tecnología: Análogos de somatostatina de acción prolongada, con preferencia de uso para lanreotide, como tratamiento de primera línea en TNE GEP localmente avanzado irresecable y/o metastásico.

II. ANTECEDENTES

En cumplimiento del inciso d, sobre nuestras funciones como UFETS, que dice: “Evaluar aquellas tecnologías sanitarias requeridas por órganos usuarios, que sean nuevas para la entidad y/o no cuenten con cobertura financiera de las/s IAFAS”, realizamos esta revisión rápida.

III. DATOS DE LA SOLICITUD

Intervención solicitada	Análogos de somatostatina (AS) de acción prolongada: Lanreotide Octreotide
Indicación específica	Tratamiento sistémico de TNE GEP localmente avanzado irresecable y/o metastásico

IV. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

a. PREGUNTA CLÍNICA

¿Son los análogos de somatostatina, eficaces y seguros para el tratamiento de pacientes con diagnóstico de tumor neuroendocrino gastroenteropancreático bien diferenciado, localmente avanzado irresecable o metastásico?

P	Pacientes con tumor neuroendocrino gastroenteropancreático bien diferenciado localmente avanzado irresecable o metastásico.
I	Análogos de somatostatina (AS) de acción prolongada: - Lanreotide - Octreotide
C	Placebo.
O	Sobrevida Global Sobrevida Libre de Progresión Calidad de vida Eventos adversos

b. RECOLECCIÒN DE LOS MANUSCRITOS A REVISAR

Tipos de estudios:
La estrategia de búsqueda sistemática de información científica para el desarrollo del presente informe se realizó siguiendo las recomendaciones de la Pirámide jerárquica de la evidencia propuesta por Haynes y se consideró los siguientes estudios:

- Sumarios y guías de práctica clínica.
- Revisiones sistemáticas y/o meta-análisis.
- Ensayos Controlados Aleatorizados (ECA).
- Estudios observacionales (cohortes, caso y control, descriptivos).

Fuentes de información:

- De acceso libre
  - Bases de datos: Pubmed y Cochrane.

Términos de Búsqueda:
Considerando la pregunta PICO se construyó una estrategia de búsqueda. Sin restricciones en el idioma y año de publicación. A continuación, se detalla la estrategia de búsqueda realizada hasta Setiembre 2021.

Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado respuesta pregunta clínica
PubMed	("neuroendocrine tumors"[MeSH Terms] AND ("meta analysis"[Publication Type] OR "randomized controlled trial"[Publication Type] OR "systematic review"[Filter]) AND ((("octreotide"[MeSH Terms] AND ("meta analysis"[Publication Type] OR "randomized controlled trial"[Publication Type] OR "systematic review"[Filter])) OR (("lanreotide"[Supplementary Concept] OR "lanreotide"[All Fields]) AND ("meta analysis"[Publication Type] OR "randomized controlled trial"[Publication Type] OR "systematic review"[Filter]))) AND ("meta analysis"[Publication Type] OR "randomized controlled trial"[Publication Type] OR "systematic review"[Filter]))) AND (meta-analysis[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter] OR systematicreview[Filter])	**68** **Seleccionados: 6**
Cochrane	("neuroendocrine"):ti,ab,kw AND ("somastotatin analog"):ti,ab,kw AND ("gastroenteropancreatic"):ti,ab,kw	**44** **Seleccionados: 4**

V. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA

Los tumores neuroendocrinos (TNE) son poco frecuentes, representan el 1 al 2% de los tumores digestivos y el 0.19% de los tumores en general. Se originan de células neuroendocrinas con una amplia distribución, incluyendo ganglios y paraganglios, glándulas endocrinas (hipófisis, médula adrenal, páncreas), piel y numerosos órganos con células dispersas (tubo digestivo, tracto biliar, pulmón y bronquios, timo, sistema urogenital). Además, pueden producir una serie de hormonas que causan síndromes clínicos específicos.[1]

Precisar la incidencia y prevalencia exacta de este tipo de tumores es difícil porque hasta hace poco se contaba con escasos registros y las diferentes nomenclaturas utilizadas dificultan el análisis de los registros y las comparaciones de datos. Sobre la base del estudio desarrollado en población estadounidense, por el Programa de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales (SEER), en el que analizaron retrospectivamente la epidemiología y los factores pronósticos de todos los pacientes reportados con TNE desde 1973 al 2004 de este programa, se logró determinar una población portadora de esta patología de 35.618 casos. [1, 2]

El 85% de los TNE se originan del tracto gastrointestinal, siendo las ubicaciones más

[1] Ministerio de Salud de Chile. 2017. "Informe de Evaluación Científica Basada en la Evidencia Disponible. Tumores Neuroendocrinos (TNE)". Disponible en: https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2017/10/tne.pdf

[2] Fraenkel M, et al. Incidence of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: a systematic review of the literature. Endocr Relat Cancer. 2014: 6;21(3):R153-63.

frecuentes reportadas por distintos estudios, el intestino delgado, recto y apéndice. [3]

La edad media de diagnóstico está en la quinta década de la vida y su pronóstico suele ser mejor que el de otros cánceres, especialmente los "bien diferenciados". La sobrevida depende principalmente del tamaño tumoral, grado de diferenciación, índice de proliferación celular (ki-67) y la presencia de metástasis. [4]

La clasificación de las neoplasias gastroenteropancreáticas (TNE GEP) ha ido evolucionando en los últimos años. Se realiza en base al índice de proliferación celular y al conteo mitótico de la neoplasia. Así se pueden diferenciar dos grandes grupos: "bien diferenciado", donde se encuentran los TNE Grado 1 que se caracterizan por conteo de mitosis < 2%/50 campos, Ki-67 < 3%; los TNE Grado 2 que se caracterizan por conteo mitótico de 2 a 20 mitosis y un Ki 67 entre 3-20%; TNE Grado 3 con un conteo mitótico >20/50 campos y Ki67 > al 20%; y el segundo grupo que se denomina Carcinomas neuroendocrinos que se caracterizan por ser pobremente diferenciados con un comportamiento más agresivo (valor de Ki67 > 20% y conteo mitótico x 50 CGA > 20), histológicamente se pueden diferenciar en variedad de células pequeñas y células grandes.[5]

El tratamiento depende del estadio y funcionalidad o no del tumor. En estadios tempranos el tratamiento es quirúrgico. Los estadios avanzados, irresecables o metastásicos, en el caso de tumor neuroendocrino bien diferenciado, el manejo terapéutico se basa en análogos de somatostatina, a diferencia del carcinoma neuroendocrino cuyo tratamiento es en base a quimioterapia.

Lanreotide es un análogo octapéptido sintético de la somatostatina natural, que es un inhibidor de múltiples mecanismos endocrinos, neuroendocrinos y exocrinos. De los cinco receptores de somatostatina, lanreotide muestra una mayor afinidad por los tipos 2 y 5, que se encuentran en la glándula pituitaria, el páncreas y la hormona de crecimiento (GH). Lanreotide reduce la secreción de GH y también los niveles del factor de crecimiento insulínico 1.[6]

Octreotide es un octapéptido sintético derivado de la somatostatina de origen natural con efectos farmacológicos similares, pero con una duración de acción considerablemente superior. Inhibe la secreción aumentada patológicamente de la GH, de los péptidos y la serotonina producidos en el sistema endocrino GEP. Su presentación de acción prolongada consiste en microesferas de un polímero biodegradable que contienen octreotide en micropartículas, con liberación controlada y progresiva del medicamento en el sitio de inyección (intramuscular profunda), con lo cual permite su administración cada 4 semanas.[7]

La presente ETS analizará la eficacia, seguridad y costos de los análogos de

[3] Vargas CC, Castaño R. Tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos. Rev Colomb Gastroenterol. 2010;25:165–76

[4] Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE, et al. One hundred years after "carcinoid": Epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. J Clin Oncol. 2008;26(18):3063–72.

[5] Bossolino A, Ratto R. Neuroendocrinos de colon y recto. Acta Gastroenterol Latinoam 2018;48(4):327-337

[6] Ficha técnica de Acetato de lanreotida. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/64837/64837_ft.pdf

[7] Ficha técnica Octeotride Acetato. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/sandostatin-lar-associated-names

somatostatina de acción prolongada en tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos bien diferenciados localmente avanzado irresecable y/o metastásico.

VI. RESUMEN DE LA EVIDENCIA

6.1.- EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

RECOMENDACIONES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA			
INSTITUCIÓN	**TECNOLOGÍA**	**INDICACIÓN**	
Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI - Perú - Enero 2020[8]	Lanreotide	Eficacia y seguridad de lanreotide para el tratamiento de tumor neuroendocrino primario gastrointestinal, estadio clínico IV, grado 2, sin tratamiento previo.	No
Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI - Perú - Febrero 2019[9]		Eficacia y seguridad de lanreotide para el tratamiento de tumor neuroendocrino pancreático bien diferenciado, metastásico o no resecable, sin tratamiento sistémico previo.	No
Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI - Perú - Agosto 2019)[10]	Octreotide LAR	Eficacia y seguridad de octreotide de liberación lenta (octreotide LAR) comparado con placebo para el tratamiento de tumor neuroendocrino gastrointestinal o de origen primario desconocido, metastásico o no resecable, sin tratamiento sistémico previo.	No

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

[9] IETSI-EsSalud. Eficacia y seguridad de lanreotida para el tratamiento de tumor neuroendocrino pancreático bien diferenciado, metastásico o no resecable, sin tratamiento sistémico previo. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.° 008-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2019. Lima, Perú, 2019.

[10] IETSI-EsSalud. Eficacia y seguridad de octreotide de liberación lenta (octreotide LAR) comparado con placebo para el tratamiento de tumor neuroendocrino gastrointestinal o de origen primario desconocido, metastásico o no resecable, sin tratamiento sistémico previo. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.° 028- SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2019. Lima, Perú, 2019.

Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI - Perú - Julio 2019)[11]		Eficacia y seguridad de octreotide de liberación lenta (octreotide LAR) comparado con placebo para el tratamiento de tumor neuroendocrino pancreático bien diferenciado, metastásico o no resecable, sin tratamiento sistémico previo.	No

Se obtuvieron 4 informes de ETS. Todas ellas realizadas a nivel local por el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI). Se incluyeron estas ETS en nuestro informe, ya que se evidencia estar bien delineada (indican de forma clara las tecnologías a evaluar y los grupos de pacientes destinada), sus títulos son claros y reflejados en sus contenidos. También presentan su declaración de conflicto de interés, la cual denota imparcialidad en sus recomendaciones. Así mismo, el formato es el adecuado ya que incluyen un resumen y la información se presenta de una manera ordenada. Los aspectos epidemiológicos y demográficos de los problemas fueron descritos, y también especifican propuesta de uso de la ETS. También describen las tecnologías y sus comparadores. En sus metodologías, especifican la estrategia de búsqueda, especificando sus criterios de inclusión/exclusión. Además, incluyeron estudios considerados de alta calidad (metaanálisis, ECA hubo comparación directa entre ambas tecnologías, solo fue con placebo. Hacen reporte de las limitaciones de los estudios seleccionados. Los resultados de estas ETS, responden a las preguntas que realizan, muestran las medidas con significancia estadística y medidas de asociación. Los datos se presentan de manera objetiva y clara. Así mismo, también incluyen otras ETS, GPC y documentos de políticas de cobertura y análisis económico. Dentro de sus discusiones, realizan una calificación de la evidencia y emiten recomendaciones. Las referencias utilizadas fueron presentadas de manera adecuada. Consideramos que estas ETS son adecuadas y por ello las incluimos en nuestra evaluación. Se describen las ETS a continuación:

1.- Lanreotide:

En enero del 2020, IETSI realiza una revisión rápida que evalúa el uso de Lanreotide en TNE gastroenteropancreáticos.[8] No dando recomendación para esta tecnología, debido a que los estudios, principalmente se basan en un solo ECA: CLARINET y no se ha demostrado resultados de sobrevida global (SG) y no se cuenta con evidencia que responda directamente a la pregunta PICO que ellos desarrollan. En su evaluación incluye la ETS realizada por la *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH): *"CADTH Rapid Response Report: Summary with Critical Appraisal Lanreotide for the Treatment of Neuroendocrine Tumours: A Review of Clinical Effectiveness, Cost-Effectiveness, and Guidelines"*, realizada en el 2017. La ETS realizada por CADTH tuvo

[11] IETSI-EsSalud. Eficacia y seguridad de lanreotida para el tratamiento de tumor neuroendocrino pancreático bien diferenciado, metastásico o no resecable, sin tratamiento sistémico previo. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.° 008-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2019. Lima, Perú, 2019.

como objetivo resumir la evidencia sobre la clínica y la costo-efectividad con el uso de lanreotide autogel en el tratamiento de TNE en pacientes adultos de cualquier tipo, incluyendo los que tiene un origen en el páncreas, intestino, entre otras áreas, sean o no funcionales. Para esto, realizó una búsqueda bibliográfica desde el 1 de enero del 2012 hasta el 20 de julio del 2017, en PubMed, The Cochrane Library, The Centre for Reviews and Dissemination (CRD) y otras fuentes internacionales. En la evidencia evaluada sobre el uso de lanreotida en pacientes con TNE gastroenteropancreáticos incluyeron una revisión sistemática realizada por Michael et al., un ECA fase III, realizado por Vinik et al. en el 2016 y dos estudios clínicos no aleatorizados (Ruszniewski et al. 2016; Bongiovanni et al. 2017). Los autores mencionan que encontraron un número reducido de estudios para la ETS y no encontraron ninguna GPC basada en evidencia que estableciera una recomendación específica para el uso de lanreotide en el tratamiento de TNE.

La RS de Michael et al.,[12] 2017 incluyó solo al ECA CLARINET que permite responder indirectamente a la pregunta PICO que IETSI plantea. Para el estudio CLARINET, los miembros del CADTH consideran que se obtuvo una sobrevida libre de progresión (SLP) de 32.8 meses en pacientes con TNE GEP de grado 1 ó 2 moderadamente o bien diferenciado que recibieron lanreotide cada cuatro semanas comparado con 19 meses de SLP en el grupo que recibió placebo. No se encontraron diferencias en la sobrevida global (SG) entre los grupos. Los eventos adversos más frecuentes en el grupo de lanreotide fueron esteatorrea, diarrea, dolor abdominal, colelitiasis, náuseas, vómitos y flatulencias. La RS reportó que la respuesta tumoral entre pacientes tratados con lanreotide cada cuatro semanas fue de 66.0% comparado con 53.0% de pacientes que recibieron placebo, basado en los resultados del estudio CLARINET.

El ECA de Vinik y colaboradores,[13] tuvo un total de 125 participantes y fue dividido en tres fases: una fase de 16 semanas de control con placebo, doble ciego, y aleatorizada; una fase de 32 semanas de etiqueta abierta (OL); y, una fase de extensión de etiqueta abierta (LTOLE). Los pacientes recibieron lanreotida autogel (120 mg) o placebo cada 4 semanas. Octreotide de acción corta fue designado como medicación de rescate para todos los pacientes con síntomas. Los evaluadores consideraron tener dudas sobre la representatividad de la muestra analizada, debido a que no hubo limitaciones en el uso de octreotide de acción corta, los pacientes podían usarlo a la frecuencia y en la dosis que ellos creyeron conveniente. De esta manera es incierto si la variabilidad de los tipos y la manera del uso de la terapia de rescate pudo afectar los resultados reportados.

Los estudios no aleatorizados que fueron incluidos como parte de la evidencia, no tuvieron grupos de comparación y no permitieron responder a la pregunta PICO

[12] Michael, M., R. Garcia-Carbonero, M. M. Weber, C. Lombard-Bohas, C. Toumpanakis, and R. J. Hicks. 2017. "The Antiproliferative Role of Lanreotide in Controlling Growth of Neuroendocrine Tumors: A Systematic Review." Oncologist 22 (3):272-285. doi: 10.1634/theoncologist.2016-0305.

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

realizada por IETSI, pero sí mostraron resultados a favor del control de síntomas.

En resumen, los autores de la ETS consideran que lanreotide tiene un efecto antiproliferativo y que es efectivo en el control de síntomas, basados en el estudio CLARINET y en estudios observacionales. Sin embargo, la ETS de CADTH no brinda ninguna recomendación sobre el uso de lanreotide en pacientes con TNE Gastrointestinal, sólo realiza una síntesis de la evidencia disponible. Los autores consideran que se requiere una evaluación económica dentro del contexto del sistema de salud canadiense para determinar su costo beneficio para el sistema.

Otra ETS evaluada en este informe de IETSI, fue la realizada por el Ministerio de Salud de Chile en el 2017: "Informe de Evaluación Científica Basada en la Evidencia Disponible: Tumores Neuroendocrinos".[14] El objetivo de esa ETS fue evaluar la evidencia disponible de los tratamientos en pacientes con TNE GEP avanzados, bien o moderadamente diferenciados, entre los que se incluye lanreotide. Los autores encontraron tres revisiones sistemáticas (Lee et al. 2017; Michael et al. 2017; Merola, Panzuto, y Delle Fave 2017), que incluyeron el estudio CLARINET. Finalmente, los autores de la ETS Chilena determinan que en pacientes con TNE avanzados, enteropancreáticos, bien o moderadamente diferenciados, no funcionantes; comparado con placebo "lanreotide probablemente no disminuye la mortalidad" (Riesgo relativo [RR]: 1.14; IC 95%: 0.63-2.06 [no reportan valor de p]; "lanreotide probablemente disminuye la proporción de pacientes que progresan en su enfermedad" (RR: 0.54, IC 95%: 0.39-0.76 [no reportan valor de p]; y "lanreotide probablemente no se asocia a eventos adversos severos" (RR: 0.80; IC 95%: 0.51-1.24 [no reportan valor de p]. Estos resultados se basaron en el estudio CLARINET. Adicionalmente realizaron una evaluación de la evidencia empleando el sistema GRADE, así los desenlaces de mortalidad, progresión libre de enfermedad y eventos adversos serios presentan un nivel moderado, debido a la imprecisión de los datos. Los autores, realizaron una búsqueda de estudios de costo efectividad o costo beneficio para lanreotide, pero no encontraron ningún estudio. El análisis económico realizado por el propio Ministerio de Salud de Chile determinó que el costo anual de lanreotide sería de 14.913.603 Pesos chilenos, por paciente. Finalmente, ellos determinaron que la evaluación es favorable, es decir aceptó el uso de lanreotida como tratamiento de alto costo en pacientes con TNE no resecables o metastásicos, bien diferenciados, en pacientes no sintomáticos con tumores de origen gastrointestinal, pulmonar y pancreático. La evaluación se llevó a cabo bajo el proceso destinado a determinar los diagnósticos y tratamientos de alto costo con sistema de protección financiera, para esto la intervención debía cumplir lo siguiente: el medicamento evaluado debe contar con un registro o autorización con la indicación para la que ha sido evaluada, que haya disponibilidad de fondos para la adquisición, no deben tener una recomendación de restricción de uso en la población a evaluar, y no debe sobrepasar el umbral nacional del costo determinado por ley. De esta

[14] Ministerio de Salud de Chile. 2017. "Informe de Evaluación Científica Basada en la Evidencia Disponible. Tumores Neuroendocrinos (TNE)." accessed 27 de diciembre de 2018. https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2017/10/tne.pdf.

manera, el umbral nacional establecido, a la fecha de elaboración del documento, fue de CPL 2.418.399 y la disponibilidad del fondo estimado por el Ministerio de Hacienda fue de CPL 5.905 millones.

IETSI en el 2019, realiza una ETS que fue enfocada al manejo de TNE pancreático.[9] Dentro de su evidencia, se encuentran las mismas ETS ya mencionadas en la anterior descripción. Sobre las RS, consideran la de Merola et al (la cual será analizada en nuestra ETS) y la de Lee et al. del 2017. Estos autores publican: "Systematic Review of the Role of Targeted Therapy in Metastatic Neuroendocrine Tumors",[15] la cual evaluó el uso de tratamientos dirigidos para tumores neuroendocrinos metastásicos, siendo el estudio CLARINET el único ECA fase III incluido que determinó la eficacia y seguridad de lanreotide vs placebo en tumores neuroendocrinos (incluye a pacientes con tumores pancreáticos). Los Ensayos clínicos y publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia: fueron las de Caplin et al., en el 2014 y 2016: "Lanreotide in Metastatic Enteropancreatic Neuroendocrine Tumors" y "Anti-tumour effects of lanreotide for pancreatic and intestinal neuroendocrine tumours: the CLARINET open-label extension study", respectivamente.

Esta ETS, también incluyó la ETS realizada por la *Comissáo Nacional de Incorporacáo de Tecnologías no SUS* (CONITEC) en el 2018: *Acetato de lanreotida para o tratamento de tumores neuroendócrinos gastroenteropancreáticos*. El objetivo fue analizar las evidencias científicas presentadas por la industria farmacéutica, sobre la eficacia, seguridad y costo-efectividad de acetato de lanreotida en la forma de liberación prolongada para el tratamiento de TNE GEP, no resecables, localmente avanzados o metastásicos en pacientes adultos para establecer una recomendación sobre su incorporación al Sistema Único de Salud (SUS) de Brasil. La ETS incluyó la revisión de la evidencia científica presentada por la empresa farmacéutica junto con una búsqueda complementaria de CONITEC en PubMed, Cochrane, Turning Research Int Practice (TRIP), CRD, Clinical Trials, y LILACS. Los desenlaces de eficacia fueron la SLP, SG, control del síndrome carcinoide, y la seguridad. Respecto a la SLP en TNE, y basados en el estudio de Imaoka et. al., los elaboradores de la ETS consideran que la SLP tiene una correlación modesta con la SG (correlación de Spearman: 0.587; IC 95 %: 0.249-0.925). La evaluación de lanreotide se basó en el estudio CLARINET que incluyó un 44.6% de pacientes con TNE pancreático. Los autores de la ETS mencionan que no existen estudios que comparen directamente a lanreotide con octreotide. Asimismo, dentro de los desenlaces de interés en pacientes con TNE, señalan que en el estudio CLARINET, lanreotide no obtuvo diferencias comparado con placebo en SG después de cinco años (p=0.88; 19/101 muertes con lanreotide, y 17/103 muertes con placebo). Se menciona que la SLP para pacientes tratados con lanreotide vs placebo tuvo un HR de 0.47; IC 95%: 0.30-0.73. Finalmente, los autores consideran que debido a la amplia

[15] 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.

experiencia de uso de lanreotide y octreotide como parte del SUS para el tratamiento de la acromegalia y gigantismo hipofisario, los resultados en la seguridad a largo plazo son aceptables. A partir de los resultados de la ETS, los miembros del CONITEC acordaron por unanimidad no recomendar la creación de un procedimiento específico para el uso de lanreotide para el tratamiento de TNE GEP considerando que se tiene a la quimioterapia como una alternativa disponible.

Otra ETS analizada fue la realizada por el Ministerio de Salud de Chile del 2017, ya descrita previamente.

Los ensayos clínicos incluidos fueron CLARINET: Lanreotide in Metastatic Enteropancreatic Neuroendocrine Tumors. Este es un ensayo clínico de fase III aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego, multicéntrico, financiado por Ipsen como desarrollador de la tecnología, en el cual se evaluó la eficacia y seguridad de lanreotide en pacientes con TNE. El cual será descrito en esta Revisión rápida, más adelante.

En conclusión, con los estudios analizados por IETSI, se evidencia que los resultados en los pacientes con TNE solo obtuvieron resultados favorables para lanreotide en la SLP, no obstante, el análisis por subgrupo (considerado como exploratorio ya que el estudio no fue diseñado para evaluar diferencias en esta subpoblación) en la población de TNE pancreático, no obtuvo diferencias en la SLP entre lanreotide y placebo. Si bien los resultados del estudio CLARINET fueron obtenidos en una población que incluyó cerca de 45 % de pacientes con TNE pancreático, en el caso de la ETS de IETSI en ese contexto, su pregunta PICO incluye como comparador a octreotide LAR, por lo cual este estudio no permite responder directamente su pregunta PICO.

2. Octreotide:

Durante el 2019, el IETSI realizó 02 dictámenes sobre el uso de Octreotide LAR en el manejo de TNE. [10, 11] En ambas incluye la ETS realizada por el Ministerio de Chile en el 2017. Así mismo, toma como principal ECA a analizar el estudio de Rinke Et.al. del 2009, PROMID y su actualización del 2017.

En el ítem sobre la evaluación de Octreotide LAR del la ETS realizada por el Ministerio de Chile, los elaboradores consideran que los «efectos» de octreotide LAR se basan en solo una ECA (estudio PROMID) y concluyen que al comparar octreotide LAR vs. placebo como terapia antitumoral para tumores neuroendocrinos avanzados, bien diferenciados, de intestino medio, sin tratamiento previo, con síndrome carcinoide, «no disminuye la mortalidad» (Riesgo relativo (RR): 1.07; IC 95 %: 0.7-1.63) y «probablemente se asocia a un mínimo o nulo aumento de los efectos adversos» (grado 3 y 4) (RR: 1.13; IC 95 %: 0.54-2.37). La estimación de estos resultados se basó en el estudio PROMID. No se describen resultados sobre la calidad de vida o en la reducción de síntomas carcinoides. Esta ETS considera que octreotide LAR supera el umbral de alto costo al tener un costo anual por paciente de aproximadamente 23 millones de

pesos; no obstante, y a pesar de la falta de beneficios en disminuir la mortalidad, se acepta que octreotide LAR sea financiado por el sistema de salud al no sobrepasar la disponibilidad del fondo estimado por el Ministerio de Hacienda. Las conclusiones de la ETS son relevantes para responder a la pregunta PICO del dictamen de IETSI. Así, los autores de la ETS consideran que octreotide LAR comparado con placebo no tiene beneficios en la sobrevida global y se podría asociar a un mínimo o nulo incremento de los eventos adversos grado 3 y 4 en pacientes con TNE avanzados con síndrome carcinoide basándose en los resultados del estudio PROMID. No obstante, los autores de la ETS no se pronuncian acerca de los efectos en calidad de vida o control de síntomas neuroendocrinos en pacientes tratados con octreotide LAR.

Dentro de los ECA analizados por IETSI, tomaron en cuenta el estudio PROMID, el cual será analizado a profundidad en este informe.

Los autores en ambas ETS no dan recomendación de uso, porque la evidencia analizada no respondía a las preguntas PICOS realizadas, así como no mostraban resultados de beneficio en SG ni calidad de vida.

6.2.- RECOMENDACIONES DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

- **Guías de prácticas clínicas en oncología de la Red Nacional Integral de Cáncer (NCCN por sus siglas en inglés - 2021)[16]:**

  Recomienda el uso de lanreotide y octreotide en el escenario de paciente con diagnóstico de tumor neuroendocrino localmente avanzado o metastásico bien diferenciado hasta progresión – Categoría 2A.

- **Guías de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO por sus siglas en inglés - 2020)[17]:**

  Recomienda el uso de lanreotide y octreotide en el escenario de paciente con diagnóstico de tumor neuroendocrino localmente avanzado o metastásico bien diferenciado hasta progresión – Categoría IA.

- **Guías de Práctica clínica: Manejo médico de Tumor Neuroendocrino Gastroenteropancreático del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN - 2020)[18]:**

  Recomiendan el uso de Análogos de Somatostatina: Octreotide - Lanreotide, en las siguientes indicaciones:

  ○1°L de tratamiento sistémico, en TNE funcionantes.

  ○1°L de tratamiento sistémico, en TNE intestinales G1/G2 y 1° no

[16] https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/neuroendocrine.pdf

[17] https://www.esmo.org/guidelines/endocrine-and-neuroendocrine-cancers/gastroenteropancreatic-neuroendocrine-neoplasms

[18] https://portal.inen.sld.pe/wp-content/uploads/2021/01/RJ-026-2021-J-INEN.pdf

conocido excluyendo TNE no intestinales. En los casos de TNE Pancreáticos no funcionantes, se deberá pasar una Junta Médica.
La recomendación es fuerte y débil a favor, respectivamente.

6.3.- REVISIONES SISTEMÁTICAS/META-ANÁLISIS

Se encontraron referencias en Medline/PubMed sin restricción en fecha de publicación; de las cuales al filtrar por revisiones sistemáticas/metaanálisis, se obtuvo 2 referencias que tras la lectura se detallan a continuación.

NOMBRE DEL ESTUDIO	RESUMEN DE LA RS/MA	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
Treatments for patients with advanced neuroendocrine tumors: a network meta-analysis. **(** Liu T, et.al. - 2019)[19]	Objetivos: Determinar cuál es el tratamiento más eficaz en TNE avanzados. Metodología: Metaanálisis en red que utiliza el enfoque de frecuencia y un modelo generalizado por pares. Resultados: La terapia con radionúclidos receptores de péptidos (PRRT, por sus siglas en inglés) mostró una ventaja significativa sobre otros tratamientos en relación a SLP. No hubo diferencias en demostrar mejoría en SG entre los tratamientos. En términos de ranking para SLP y toxicidad, este fue liderado por PRRT, seguido de Bevacizumab + AS e IFN - Alfa + AAS. Conclusiones: PRRT demostró ser el tratamiento de preferencia.	Alta
Antiproliferative effect of somatostatin analogs in advanced gastro-entero-pancreatic neuroendocrine tumors: a systematic review and meta-analysis. (Merola E, et. al. - 2017[20]	Objetivos: Determinar el efecto antineoplásico y seguridad de los AS. Metodología: RS + Metaanálisis. Resultados primarios: SLP y TCE (RP, RC o EE), expresados en HR. Resultados secundarios: SG y seguridad, expresados en HR y RR, respectivamente. Análisis por sitio primario y grado de diferenciación fue	Alta

[19] Liu T, Liao J, Dang J, Li G. Treatments for patients with advanced neuroendocrine tumors: a network meta-analysis. Ther Adv Med Oncol. 2019 May 29;11:1758835919853673. doi: 10.1177/1758835919853673. PMID: 31191714; PMCID: PMC6542116.

[20] Merola E, Panzuto F, Delle Fave G. Antiproliferative effect of somatostatin analogs in advanced gastro-entero-pancreatic neuroendocrine tumors: a systematic review and meta-analysis. Oncotarget. 2017 Jul 11;8(28):46624-46634. doi: 10.18632/oncotarget.16686. PMID: 28402955; PMCID: PMC5542298.

	pre planificado. Resultados: AS mostró un beneficio en comparación a placebo en control de enfermedad, con un HR: 0.41 (IC 95%: 0.29 - 0.58, p < 0.01; I^2: 0%). EA difiere significativamente del placebo, solo en litiasis biliar (RR: 3.79; IC 95%: 1.28 - 11.17, p= 0.02; I^2: 0%) Conclusiones: AS muestra un efecto antiproliferativo en TNE GEP avanzados, con un buen perfil de seguridad.	

a. Análisis de la evidencia

El metaanálisis en red de Liu, Liao, Dang y Li del 2019,[15] tuvo como objetivo determinar cuál es el régimen más eficaz entre las terapias disponibles para los tumores neuroendocrinos (TNE) avanzados bien diferenciados. Realizaron búsquedas en PubMed, Embase, Web of Science, Cochrane Library y las principales reuniones científicas internacionales en busca de ensayos controlados aleatorios (ECA) relevantes. Los datos de sobrevida libre de progresión (SLP) fueron el resultado primario de interés; sobrevida global (SG) y los eventos adversos graves (EAG) fueron los resultados secundarios. Los resultados fueron informados como cociente de riesgos instantáneos (HR), odds ratio (OR) y con Intervalos de confianza (IC) del 95%.

Se incluyeron 21 artículos elegibles que informaron 15 ECA con un total de 2922 pacientes asignados al azar para recibir 11 tratamientos. La terapia con radionúclidos receptores de péptidos (PRRT, por sus siglas en inglés) mostró una ventaja significativa en la SLP sobre los análogos de somatostatina (AS) (HR = 0.21, IC del 95%: 0.11 a 0.41), everolimus (HR = 0.25, IC del 95%: 0.11 a 0.53), sunitinib (HR = 0.29, IC del 95%: 0.10 a 0.82), everolimus + AS (HR = 0.26, IC del 95%: 0.12 a 0.54) y everolimus + bevacizumab (HR = 0.31, IC del 95%: 0.11 a 0.82). Los hallazgos de SG no fueron significativamente diferentes entre los tratamientos. En términos de clasificación de tratamiento de SLP, PRRT tuvo la mayor probabilidad (96%) de ser el tratamiento más efectivo, seguido de AS + bevacizumab (86%) y AS + interferón-α (IFN-α) (78%). En cuanto a la toxicidad, el riesgo de EAG fue similar entre los tres tratamientos. Según la relación beneficio-riesgo, PRRT, AS + bevacizumab y AS + IFN-α parecían ser el mejor, segundo y el tercer mejor tratamiento, respectivamente.

Los autores concluyen que es probable que la PRRT sea el tratamiento más preferible para los pacientes con TNE avanzados bien diferenciados. AS + bevacizumab y AS + IFN-α también parecen ser regímenes más efectivos con un riesgo limitado de EAG.
Este es el primer metaanálisis en red que evalúa el mejor tratamiento en TNE bien diferenciados. Algunas limitaciones de este MAR es que los datos fueron analizados en base a los resultados de los ECA y no de la información directa de los pacientes; además se puede incrementar el sesgo porque se realizan comparaciones no aleatorizadas. Así mismo, existe diversidad entre los estudios incluidos por lo cual la conclusión de cuál es el mejor tratamiento en TNE bien diferenciados debe ser tomado con cautela. A pesar de que los estudios incluidos mostraban diferentes criterios para valorar los EAS, no

hubo una heterogeneidad significativa ni inconsistencias. Por último, algunos HR de SLP o SG, fueron calculados por los autores del MAR debido a que no fueron reportados en sus estudios primarios, esto también podría generar sesgos. Este MAR ayuda a responder la pregunta PICO de nuestra ETS, debido a que, si bien los AS no demostró ser el "mejor" tratamiento, sí se incluye dentro de las alternativas terapéuticas eficaces y al no contar con otras alternativas de tratamiento en nuestra institución, da soporte a la recomendación de uso de AS.

Merola, Panzuto y Delle Fave,[16] realizaron un metaanálisis, con el objetivo de evaluar la eficacia antineoplásica y seguridad de los AS en TNE GEP. Evaluaron los ECA que informaron el cociente de riesgos instantáneos (HR) para la progresión de la enfermedad (PE). También se analizaron la tasa de respuesta y el cociente de riesgos (RR) para los eventos adversos. Un total de 289 pacientes (143 que recibieron AS frente a 146 placebo) fueron evaluados a partir de dos ECA (los cuales serán analizados en esta ETS). Se observó un beneficio significativo de los AS en términos de control de la enfermedad, la tasa de respuesta fue del 58.0% frente al 32.2%, para AS versus placebo, respectivamente. La aparición de eventos adversos difirió significativamente del brazo de placebo solo en términos de cálculos biliares. El estudio concluye que los AS mostraron un efecto anti proliferativo en los TNE GEP avanzados, con un buen perfil de seguridad. Esta RS incluyó al estudio CLARINET y PROMID, como únicos ECA fase III que determinaron la eficacia y seguridad de lanreotide y octreotide en tumores neuroendocrinos, respectivamente. Ambos estudios serán evaluados individualmente en la sección de ECA de la presente ETS.

Sin embargo, se puede comentar que una de las limitaciones de esta RS con MA, es que solo se han incluido 2 ECA, siendo incluso uno de ellos finalizado antes de tiempo. Otro detalle es que no necesariamente son comparables los estudios incluidos ya que se tuvieron diferencias en el diseño y metodología, sin embargo, no hubo sesgo por heterogeneidad. Al haber diferencias entre ambos estudios y ser solo estos los estudios incluidos, el desarrollo de ECA que evalúen la eficacia de AS en TNE pancreáticos y G2, son necesarios para dar mayor soporte a esta evidencia.

6.4.- ESTUDIOS CLÍNICOS RELEVANTES

Se encontró 4 estudios que responden a la pregunta PICO de esta ETS, y que se presentan a continuación:

NOMBRE DEL ESTUDIO	RESUMEN DEL ESTUDIO	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. (Caplin ME,et.al. -	Tipo de estudio: Fase III, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico Objetivo: Evaluar Sobrevida libre de progresión. Sobrevida global. Calidad de vida Metodología: - Brazo control: Placebo (N = 103)	Calidad Alta: Bajo riesgo de sesgo

2014) [21]	- Brazo de intervención: Lanreotide Autogel 120 mg SC cada 28 días hasta progresión. (N= 101) Resultados: Lanreotide (no alcanzado) vs Placebo (18 meses) HR=0.47; (IC 95%, 0.30 a 0.73, p<0.001) Conclusión: Lanreotide prolonga la SLP.	
Anti-tumour effects of lanreotide for pancreatic and intestinal neuroendocrine tumours: The CLARINET open-label extension study (Caplin ME, Et al - 2016)[22]	Tipo de estudio: Observacional Objetivo: Seguridad/Eficacia. SLP. Metodología: Pacientes del estudio CLARINET: Brazo de intervención: Lanreotide Autogel 120 mg SC cada 28 días hasta progresión. (N= 88) Resultados: - Seguridad/eficacia: Grupo LAN-LAN: OLE 65.9 % vs CLARINET 92.7 % - Sobrevida libre de progresión: 32.8 meses (IC 95%: 30.0, 8.0). Conclusión: La efectividad de Lanreotide se mantiene con tolerabilidad adecuada y beneficio para enfermedad indolente y en progresión para TNE pancreático/intestinal.	Calidad Moderada: Moderado riesgo de sesgo
Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the	Tipo de estudio: Fase IIIB, controlado, doble ciego. Objetivo: Tiempo a la progresión// SG. Q°L. Respuesta clínica - laboratorial. Metodología: Pacientes con confirmación histológica de tumor neuroendocrino irresecable o metastásico primario de intestino o de lugar no conocido, con enfermedad medible por tomografía o MRI, IK >60%, y sin opciones curativas.	Calidad Moderada: Moderado riesgo de sesgo por disminución de validez interna.

[21] Caplin ME, Pavel M, Ćwikła JB, Phan AT, Raderer M, Sedláčková E, Cadiot G, Wolin EM, Capdevila J, Wall L, Rindi G, Langley A, Martinez S, Blumberg J, Ruszniewski P; CLARINET Investigators. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. N Engl J Med. 2014 Jul 17;371(3):224-33. doi: 10.1056/NEJMoa1316158. PMID: 25014687.

[22] Caplin ME, Pavel M, Ćwikła JB, Phan AT, Raderer M, Sedláčková E, Cadiot G, Wolin EM, Capdevila J, Wall L, Rindi G, Langley A, Martinez S, Gomez-Panzani E, Ruszniewski P; CLARINET Investigators. Anti-tumour effects of lanreotide for pancreatic and intestinal neuroendocrine tumours: the CLARINET open-label extension study. Endocr Relat Cancer. 2016 Mar;23(3):191-9. doi: 10.1530/ERC-15-0490. Epub 2016 Jan 7. PMID: 26743120; PMCID: PMC4740728.

PROMID Study Group. **(Rinke A, et al., -2009)[23]**	Brazo control: Placebo (N = 43). Brazo de intervención: Octeotride LAR 30 mg IM cada 4 semanas hasta progresión. (N= 42). Resultados: - TTP: Octeotride 14.3meses vs Placebo 6 meses (HR 0.34: IC 0.20-0.59 p = 0000072) - SG: No alcanzada vs 73.7 meses (HR 0.81: IC 95%: 0.30 -2.18; p= 0.77) Conclusión: Octreotide LAR enlentece la progresión de la enfermedad.	
PROMID Study Group. Placebo-Controlled, Double-Blind, Prospective, Randomized Study on the Effect of Octreotide LAR in the Control of Tumor Growth in Patients with Metastatic Neuroendocrine Midgut Tumors (PROMID): Results of Long-Term Survival. **(**Rinke A, **et.al - 2017)[24]**	Tipo de estudio: ECA Fase 3. Objetivo: Estimar el efecto sobre la sobrevida global de Octreotide LAR vs placebo. Analizar la importancia pronóstica del tratamiento temprano con octreotida LAR y de la carga tumoral hepática en la cohorte del ensayo PROMID. Metodología: Entre 2001 y 2008, 85 pacientes sin tratamiento previo fueron asignados al azar a octreotida LAR 30 mg mensuales o placebo hasta la progresión del tumor o la muerte. El tratamiento posterior al estudio quedó a criterio del investigador. Tras la progresión de la enfermedad, 38 de 43 pacientes con placebo (88,4%) recibieron octreotida LAR. Para la supervivencia, los pacientes fueron seguidos hasta mayo de 2014. Resultados: Fallecieron 48 de los 85 pacientes (56%). En 38 pacientes (79.2%), la muerte estuvo relacionada con el tumor. La mediana de	Calidad Alta: Bajo riesgo de sesgo

[23] Rinke A, Müller HH, Schade-Brittinger C, Klose KJ, Barth P, Wied M, Mayer C, Aminossadati B, Pape UF, Bläker M, Harder J, Arnold C, Gress T, Arnold R; PROMID Study Group. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. J Clin Oncol. 2009 Oct 1;27(28):4656-63. doi: 10.1200/JCO.2009.22.8510. Epub 2009 Aug 24. PMID: 19704057.

[24] Rinke A, Wittenberg M, Schade-Brittinger C, Aminossadati B, Ronicke E, Gress TM, Müller HH, Arnold R; PROMID Study Group. Placebo-Controlled, Double-Blind, Prospective, Randomized Study on the Effect of Octreotide LAR in the Control of Tumor Growth in Patients with Metastatic Neuroendocrine Midgut Tumors (PROMID): Results of Long-Term Survival. Neuroendocrinology. 2017;104(1):26-32. doi: 10.1159/000443612. Epub 2016 Jan 6. PMID: 26731483.

	supervivencia global (84.7 y 83.7 meses) fue solo ligeramente diferente en los pacientes asignados a octreotide y placebo [HR = 0.83 (IC del 95%: 0.47–1.46); p = 0.51]. La mediana de supervivencia global fue de 84.7 meses para los 85 pacientes, 107,6 meses en los subgrupos de baja carga tumoral (n = 64) y 57,5 meses en los subgrupos de alta carga tumoral (n = 21) [HR = 2.49 (IC del 95%: 1.36 –4.55); p = 0.002]. Hubo una tendencia hacia una mejor SG en pacientes con una carga tumoral hepática baja que recibieron octreotide en comparación con placebo ["mediana no alcanzada" y 87.2 meses; HR = 0.59 (IC del 95%: 0.29 a 1.2); p = 0.142]. Conclusión: La extensión de la carga tumoral es un predictor de una sobrevida más corta. La sobrevida global fue similar en los pacientes que recibieron octreotide LAR o tratamiento con placebo en el momento de la aleatorización. El cruce de la mayoría de los pacientes con placebo a octreotide LAR puede haber confundido los datos sobre la sobrevida global.	

a. Análisis de la evidencia

Lanreotide:

Caplin y colaboradores, realizaron el estudio clínico CLARINET.[17] Este estudio fue multinacional aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. La intervención fue la administración de lanreotide en pacientes con tumores neuroendocrinos avanzados, bien o moderadamente diferenciados, no funcionales, con receptores de somatostatina positivos de grado 1 ó 2 y un estado documentado de progresión de la enfermedad. Los tumores tenían origen en páncreas, intestino medio, intestino grueso o eran de origen desconocido. Los pacientes fueron asignados al azar para recibir una formulación de liberación prolongada de lanreotide a una dosis de 120 mg (101 pacientes) o placebo (103 pacientes) una vez cada 28 días por 96 semanas. El outcome principal fue la sobrevida libre de progresión (SLP), definida como el tiempo transcurrido hasta la progresión de la enfermedad (según los Criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos, versión 1.0) o la muerte. Los outcomes secundarios incluyeron la sobrevida global (SG), calidad de vida (evaluada con los cuestionarios QLQ-C30 y QLQ-GI.NET21 de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer) y la seguridad.

Dentro de los resultados, el 96% de los pacientes no presentaron progresión tumoral en los 3 a 6 meses previos a la aleatorización y el 33% tuvo volúmenes de tumores

hepáticos superiores al 25%. Lanreotide, en comparación con placebo, se asoció con una SLP significativamente prolongada (mediana no alcanzada frente a mediana de 18 meses, P <0.001; cociente de riesgo de progresión o muerte, 0.47; IC 95%: 0.30 a 0.73). Las tasas estimadas de SLP a los 24 meses fueron del 65.1% (IC 95%: 54 a 74.1) en el grupo de lanreotide y del 33% (IC 95%: 23 a 43.3) en el grupo de placebo. El efecto terapéutico en subgrupos predefinidos fue generalmente consistente con el de la población en general, con la excepción de subgrupos pequeños en los que los intervalos de confianza eran amplios. No hubo diferencias significativas entre los grupos en la calidad de vida o la SG. El evento adverso relacionado con el tratamiento más común fue la diarrea (en el 26% de los pacientes del grupo de lanreotide y el 9% de los del grupo de placebo).

Los autores concluyen que lanreotide se asocia con una SLP significativamente prolongada entre los pacientes con tumores neuroendocrinos enteropancreáticos metastásicos de grado 1 ó 2 (Ki-67 <10%).

Este estudio cuenta con adecuada validez interna, ya que describen bien la pregunta PICO para la intervención, así mismo el análisis que emplearon fue por intención a tratar, también hubo cegamiento y las características basales fueron equiparables en ambos grupos de estudio. Los tratamientos a parte de la intervención, fue similar para ambos grupos. El resultado primario que nos muestran es SLP, lo ideal es que hubiera datos estadísticamente significativos de SG pero esto podría explicarse por el *crossover* de los pacientes en el grupo de control. Sin embargo, los resultados presentados sobre la eficacia de la intervención presentan, según nuestros cálculos, muestran un Riesgo relativo (RR) para progresión de enfermedad y/o muerte de 0.316, reducción de riesgo (RRR) de 45.8%, reducción absoluta de riesgo (RAR) de 26.6%, número necesario a tratar (NNT) de 4 y número necesario para dañar (NND) de - 17. Con estos datos el beneficio neto de esta intervención es -0.23, lo cual demuestra que Lanreotide es más beneficiosa que perjudicial.

Sobre la validez externa del estudio, los pacientes que manejamos en el instituto cumplen con el perfil de la población enrolada y según nuestro análisis, sería beneficiosa su aplicación.Los mismos autores publican el estudio observacional de extensión llamado OLE, el cual siguió a 88 pacientes del estudio CLARINET (43 % de pacientes).[18] Se perdió la aleatorización inicial y el grupo de comparación (placebo), recibieron lanreotide 120 mg por vía subcutánea cada 28 días. Los resultados se presentaron en dos grupos LAN-LAN (41 pacientes que recibieron lanreotide en CLARINET y continuaron recibiéndolo) y PBO-LAN (47 pacientes en el grupo que recibieron placebo en CLARINET y luego recibieron lanreotide).

Se evaluó la seguridad de lanreotide con una mediana de seguimiento de 40 meses. Los eventos adversos de cualquier tipo reportados en el grupo LAN-LAN se presentaron en el 65.9 % de pacientes del estudio CLARINET OLE vs. el 92.7 % del estudio CLARINET. Asimismo, este tipo de eventos adversos se presentaron en el 80.9 % de pacientes del estudio CLARINET OLE vs. el 93.6 % de pacientes del CLARINET. Respecto a los pacientes con eventos adversos serios, los casos presentados fueron similares en los grupos reportados del estudio CLARINET OLE (LAN-LAN: 22.0 %; y PBO-LAN: 21.3 %). Acá se observó como reacción adversa más común de origen gastrointestinal, la diarrea en un 9.8%. Solo un paciente fue retirado por presentar hemorragia tumoral no grave asociada a necrosis hepática tumoral. El paciente fue

hospitalizado con posterior recuperación. La ecografía vesicular se realizó al menos en dos ocasiones, en 29/41 (71%) pacientes en el grupo de lanreotide (LAN-LAN) y 34/47 (72%) pacientes en el grupo de PBO-LAN; entre estos pacientes, se detectaron nuevas litiasis y/o barro biliar en cuatro pacientes cada uno en el grupo de PBO-LAN y seis pacientes cada uno en el grupo de LAN-LAN. No se observaron tendencias clínicamente significativas en otras evaluaciones de seguridad.

Las limitaciones del estudio son básicamente la pérdida del cegamiento, además que el estudio es una extensión de un estudio previo por lo cual no fue diseñado específicamente para los resultados vertidos. Sin embargo, estos resultados y los previamente vistos en CLARINET, dan prueba del beneficio de SLP a largo plazo en pacientes con TNE intestinal y pancreático indolente. Mencionamos esto en relación a que el 96% de la población de CLARINET tuvo enfermedad estable y en este seguimiento se corrobora el beneficio de continuar su uso.

Octreotide:
Los resultados de este ECA de fase III aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, realizado en 18 centros de Alemania, financiado por Novartis (fabricante de la tecnología evaluada), en el cual se evaluó la eficacia y seguridad de octreotide LAR en pacientes con TNE del intestino medio, fueron reportados por Rinke et al. en dos publicaciones, la primera en el año 2009 (resultados del tiempo hasta la progresión del tumor, calidad de vida, reducción de síntomas, y eventos adversos) y la segunda en el año 2017 (resultados de sobrevida global).[19, 20]

Se incluyeron pacientes con tumores del intestino medio (que comprende intestino delgado hasta una parte del colon transverso) o de origen desconocido, metastásicos o localmente irresecables, bien diferenciados, con un estado de desempeño de Karnofsky de más de 60 % y sin opción de tratamiento curativo. Los pacientes con síntomas de síndrome carcinoide e incremento de los niveles urinarios de ácido 5-hidroxindoleacético incrementado se consideraron como portadores de un tumor funcional. Como criterios de exclusión se consideró a un antecedente de tratamiento con análogos de somatostatina mayor o igual a cuatro semanas o tratamiento previo con interferón alfa, quimioterapia o quimioembolización. Se consideró como desenlace primario y de eficacia al tiempo hasta la progresión tumoral (TTP sigla del inglés Time to Tumor Progression) medida desde la fecha de asignación aleatoria hasta que la enfermedad progresa o hasta la muerte relacionada con la enfermedad. La respuesta tumoral fue determinada de manera cegada a nivel central. Asimismo, en ClinicalTrials.gov se puede observar que consideraron como desenlaces de eficacia secundarios a la tasa de respuesta objetiva, respuesta bioquímica, control de síntomas, calidad de vida y sobrevida global (ClinicalTrials.gov 2005). La calidad de vida fue evaluada mediante el cuestionario de la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer (QLQ-C30, por sus siglas en inglés) con mediciones cada tres meses hasta la progresión tumoral. En pacientes con síndrome carcinoide, la respuesta clínica se evaluó mediante una reducción de síntomas a menos de un rubor por semana, menos de cuatro deposiciones por día y ausencia de dolor abdominal. Para evaluar el TTP, se usó un conservative intention-to-treat-analysis (cITT) que incluye un mayor

número de casos censurados en el grupo octreotide LAR (4 vs. 1 en placebo) por circunstancias clínicas. Cabe precisar que los autores no brindan mayores detalles o justificación del uso de un cITT para este desenlace. La determinación del tamaño muestral estimó un total de 162 pacientes que incluyó una compensación por pérdidas en el seguimiento del 10 %. No obstante, solo se llegaron a incluir 85 pacientes con TNE metastásico o localmente inoperable del intestino medio de sitio desconocido con origen posible en el intestino medio que fueron aleatorizados a recibir 30 mg de octreotide LAR o placebo, mencionando los autores que se decidió suspender el reclutamiento debido a los resultados observados en el TTP y a la baja tasa de reclutamiento en el estudio. Se asignaron aleatoriamente 42 pacientes al grupo de octreotide LAR y 43 pacientes al grupo de placebo (población de análisis por intención a tratar) entre mayo 2001 y enero 2008. Se administró octreotide LAR 30 mg o cloruro de sodio por vía intramuscular cada 28 días y se continuó el tratamiento hasta la progresión tumoral documentada mediante tomografía computarizada o resonancia magnética. La asignación centralizada de los grupos se realizó 1:1 y fue estratificada según centro de estudio y los posibles factores pronósticos de la funcionalidad del tumor, presencia de metástasis a distancia, índice Ki-67 y edad.

Dentro de los resultados, de los 85 pacientes inicialmente aleatorizados, cuatro (4/42) y uno (1/43) fueron censurados debido a que no se cumplieron o confirmaron los criterios de inclusión del estudio en los grupos asignados a recibir octreotide LAR y placebo, respectivamente, conformando esta la población para el análisis cITT (38 en el grupo octreotide LAR y 42 en el grupo placebo). Asimismo, la población por protocolo incluyó un total de 30 en el grupo octreotide LAR y 40 pacientes en el grupo placebo, como consecuencia de la censura de 12/42 y 3/43 pacientes, respectivamente. El estudio tuvo una mediana de exposición al tratamiento de 70.5 meses (rango: 1.2 a 140.2) en el grupo de octreotide LAR y 53.1 meses (rango: 0.1 a 127) con placebo. Asimismo, para los datos de sobrevida global se tuvo una mediana de seguimiento de 96 meses.

En PROMID se reportaron los resultados en la población cITT, observándose 26 y 40 progresiones de la enfermedad o muertes relacionadas con la enfermedad en el grupo octreotide LAR y placebo respectivamente (HR 0.34; IC 95%: 0.20-0.59; valor de p<0.001), con una mediana hasta la progresión tumoral de 14.3 meses (IC 95%: 11.0-28.8) en octreotide LAR y 6.0 meses (IC 95%: 3.7-9.4) en el grupo placebo.

En la actualización del estudio en el 2017, los resultados en la sobrevida global luego de la aleatorización, se reportaron con un seguimiento de los pacientes hasta mayo de 2014 (mediana de seguimiento 96 meses). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la sobrevida global en el análisis ITT entre octreotide LAR y placebo con una mediana en la SG de 84.7 meses y 83.7 meses respectivamente (HR: 0.83; IC 95%: 0.47-1.46; p=0.51). En este estudio se evidenció que la carga tumoral era un factor predictor para menor sobrevida. El hecho de que los pacientes pudieran realizar crossover es un probable factor que influye en los resultados de SG.

Sobre los resultados en la calidad de vida, los resultados del primer análisis interino publicado en el año 2009 por Rinke et al., reporta que no hubo diferencias entre los grupos en las puntuaciones del cuestionario QLQ-C30 a los seis meses de tratamiento (Porcentaje de cambio: 2.1; IC 95%: -7.8 a 12.0; valor de p=0.6738). Sobre la respuesta sintomática, a los seis meses de tratamiento no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas según porcentaje de pacientes que lograron una reducción del rubor (Porcentaje de cambio: 45.0%; IC 95%: 7.5 a 82.5; valor de p=0.0836), diarrea (Porcentaje de cambio: 19.0%; IC 95%: -26.7 a 64.8; valor de p=0.5594), y dolor abdominal (Porcentaje de cambio: 30.0%; IC 95%: - 9.7 a 69.7; valor de p=0.3498).

Se reportaron eventos adversos serios en 11 (26.2%) pacientes tratados con octreotide LAR y en 10 (23.3%) pacientes tratados con placebo de la población ITT. Con los datos del total de eventos adversos serios reportados en el primer análisis interino (Rinke et al. 2009) y en ClinicalTrials.gov (NCT00171873), IETSI procedió a estimar el RR para la aparición de eventos adversos serios obteniéndose un RR de 1.13 con IC 95%: 0.54-2.37 y valor de p=0.754. No se reportaron muertes relacionadas con el tratamiento en ningún grupo. Los eventos adversos no serios más frecuentes fueron a nivel de tracto gastrointestinal (seis con octreotide LAR y ocho con placebo), en el sistema hematopoyético (cinco con octreotide LAR y uno con placebo), y en el estado general (ocho con octreotide LAR y dos con placebo). Se procedió a estimar el RR para la aparición de eventos adversos no serios mediante el comando csi en Stata versión 14.2, obteniéndose un RR de 1.76 con IC 95%: 0.96-3.25 y valor de p=0.058.

La principal observación sobre este estudio es la validez interna, ya que no se cumplió con el número necesario de eventos según protocolo. Además, los *outcomes* que emplea no son los de mayor robustez.

Así mismo, basado en el estudio PROMID, realizamos los siguientes cálculos: RR para progresión de enfermedad y/o muerte de 0.649, RRR de 35.1%, RAR de 33.4%, NNT de 3 y NND de 36. Con estos datos el beneficio neto de esta intervención es 0.083, lo cual demuestra que Octreotide es más beneficioso que perjudicial.

Sobre la validez externa del estudio, los pacientes que manejamos en el instituto cumplen con el perfil de la población enrolada y según nuestro análisis, sería beneficiosa su aplicación.

6.5.- ESTUDIOS DE EVALUACIÓN ECONÓMICA

Se encontró 01 evaluación económica que analizó ambas tecnologías y se describe a continuación:

NOMBRE DEL ESTUDIO	RESUMEN DEL ESTUDIO	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
Decision-tree model for health economic comparison of two long-acting somatostatin receptor ligand devices in France, Germany, and the UK. (Marty R, Et.al - 2012)[25]	Tipo de estudio: Ahorro de costo. Objetivo: Modelo de árbol de decisiones simple destinado a comparar los ahorros de costos con Somatuline Autogel (®) (lanreotida) y Sandostatin LAR (®) (octreotida) listos para usar para el Reino Unido, Francia y Alemania. Métodos: Árbol de decisiones. Resultados: Los costos por inyección exitosa fueron menores para Somatuline Autogel (®) / Depot, oscilando entre 13-45 euros (EUR), 52-108 euros y 127-151 euros, respectivamente, para Francia, Alemania y el Reino Unido. Los precios de ambas drogas fueron los mismos en Francia., y los ahorros de costos llegaron al 100% debido a diferencias distintas de los precios de los medicamentos. Para Alemania y el Reino Unido, se estimó que la proporción de ahorro debido a menos obstrucciones y menor tiempo de administración fue de alrededor del 32% y 20%, respectivamente. Se estimó que los ahorros anuales eran de hasta EUR 2.000.000 para Francia, EUR 6.000.000 para Alemania y EUR 7.000.000 para el Reino Unido. Conclusión: El uso creciente del dispositivo Somatuline para la inyección de SRL podría generar ahorros sustanciales para los proveedores de atención médica en toda Europa.	Baja

a. Análisis de la evidencia

Rémi Marty et al, realizó un análisis tipo modelo de árbol de decisión simple destinado a comparar los ahorros de costos con Somatuline Autogel® (Lanreotide) y Sandostatin

[25] Marty R, Roze S, Kurth H. Decision-tree model for health economic comparison of two long-acting somatostatin receptor ligand devices in France, Germany, and the UK. Med Devices (Auckl). 2012;5:39-44. doi: 10.2147/MDER.S30913. Epub 2012 May 1. PMID: 23166456; PMCID: PMC3500976.

LAR® (Octreotide) listos para usar para el Reino Unido, Francia y Alemania.[21] Los criterios de los ahorros de costos estudiados fueron la reducción del tiempo de administración, así como un menor riesgo inicial de obstrucción durante la administración del producto.

La metodología empleada fue el modelo de árbol de decisiones donde se asumió dos escenarios para la administración de SRL: administración por enfermeras del hospital o de la comunidad. En el caso de obstrucción, se supuso que se había perdido la primera dosis y se realizó una segunda inyección. La inyección exitosa dependía de la probabilidad de obstrucción. Se incluyeron los costos médicos directos. Se ejecutaron una serie de escenarios, variando los factores de costo, como el riesgo inicial de obstrucción, el tiempo de administración de SRL y el porcentaje de pacientes inyectados durante una estadía en el hospital. La proporción de ahorro debido a una menor obstrucción y un tiempo de administración más corto se estimó en alrededor del 32% y 20%, respectivamente. La población fueron pacientes con acromegalia y tumores neuroendocrinos, se estimó que los ahorros anuales serían de hasta 2,000,000 de euros para Francia, 6,000,000 de euros para Alemania y 7,000,000 de euros para el Reino Unido. En conclusión, el uso creciente de Somatuline (Lanreotide), podría generar ahorros sustanciales para los proveedores de atención médica en toda Europa.

Las limitaciones del estudio son las propias de su metodología, ya que idealmente tendría que realizarse un estudio de costo - efectividad y precisando la población. En este caso particular, incluyó también pacientes con diagnóstico de Acromegalia.

VII. RESUMEN DE DISPONIBILIDAD

El Acetato de lanreotide y octreotide de acción prolongada tienen aprobación de DIGEMID. Se encuentra en el mercado y ambas tecnologías tienen a la actualidad vigencia de sus registros sanitarios.[26]

TECNOLOGÍA	PRESENTACIÓN	REGISTRO SANITARIO	TITULAR	VIGENCIA
Lanreotide	SOMATULINE AUTOGEL 120mg	EE01753	SANOFI - AVENTIS DEL PERU S.A.	10/5/2026
Octreotide	SANDOSTATIN LAR 30 mg	EE04501	NOVARTIS BIOSCIENCE S PERU S.A.	21/11/2021

[26] http://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx

VIII. RESUMEN DE EVALUACIÓN DE COSTOS

Denominación Común Internacional (DCI)	Forma Farmacéutica	Concentración	Vía de Administración	Dosis Diaria	Costo Diario	Duración de Tratamiento	Costo mensual del Tratamiento
Acetato de lanreotide	Solución inyectable en jeringa precargada	120 mg	Subcutánea	120 mg cada 28 días	S/ 4245.64	Crónico	S/ 4245.64
Acetato de octreotide	Vial y jeringa pre cargada con el disolvente	30 mg	Intramuscular	30 mg cada 28 días.	S/ 7670. 00	Crónico	S/ 7670. 00

Los precios fueron brindados por la industria para acetato de octreotide y lanreotide (Novartis y Sanofi, respectivamente), ambos incluyen IGV.

IX. RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO

a. AGENCIAS REGULADORAS

TECNOLOGÍA	INDICACIONES APROBADAS	
	Food and Drug Administration (FDA)[27, 28]	**Agencia Europea del**

[27] https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2008/021008s021lbl.pdf

[28] https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process

		Medicamento (EMA)[29],[30]
Lanreotide	Tratamiento con tumores carcinoides.	Tratamiento de pacientes con TNE GEP.
Octreotide	Tratamiento con tumores carcinoides.	Tratamiento de pacientes con TNE GEP.

X. DISCUSIÓN

La calidad de la evidencia es alta. Se han revisado ensayos clínicos aleatorizados, cegados y multicéntricos lo cual disminuye los riesgos de sesgos, así mismo dentro de las revisiones sistémicas estas usaron un meta análisis y en algunos, fue un metaanálisis en red. Esta evidencia se encuentra en la cima de la pirámide de calidad de evidencia. Por otro lado, las GPC comentadas, son de prestigio internacional e incluso sirven de directriz en nuestra institución. Las ETS que hemos incluido en nuestra revisión incluyen entornos locales, pero que dentro de ella mencionan revisiones regionales y también de países desarrollados. Estas últimas también incluyeron evaluaciones económicas, lo cual da mayor robustez a sus conclusiones y recomendaciones. Lamentablemente no hay ECA que comparen *head to head*, ambas tecnologías, pero lo que sí queda claro es su beneficio neto en mejorar la SLP. Las recomendaciones de no uso han sido precisadas en escenarios específicos, por lo cual nosotros debemos precisar el escenario en el cual se darían estas recomendaciones.

La magnitud del beneficio al momento es a favor: Se tienen los resultados de los ECAs fase III, donde se evidencia su efecto antitumoral. Si bien los resultados de SG fueron a favor de las intervenciones en comparación al placebo, estos no fueron estadísticamente significativos, posiblemente por el *crossover* realizado en ambos estudios. Por otro lado, en el análisis de la UFETS, donde se hizo un comparativo entre las 2 drogas para evaluar el beneficio neto sobre la SLP, se observó que ambas mostraron ser más beneficiosas que perjudicial, sin embargo, lanreotide demostró tener un mayor beneficio neto, a costa del mayor porcentaje de efectos adversos que presentó el grupo placebo. Algo relevante a considerar es que no tenemos otra opción de tratamiento, lo cual es una necesidad insatisfecha.

[29] https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/lanreotide-list-nationally-authorised-medicinal-products-psusa/00001826/201705_en.pdf

[30] https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/questions-answers-sandostatin-lar-associated-names-octreotide-10-20-30-mg-powder-solvent-suspension_en.pdf

El impacto económico de esta tecnología para el INEN es incierto. La evidencia sobre evaluaciones económicas no es la ideal ya que solo es un análisis de ahorro de costo y en una población en general, no específica como la que pretendemos con este informe por lo cual se debe promover un análisis presupuestario en nuestra institución. Sin embargo, el costo presentado en esta evaluación, muestra que es menor Lanreotide, ya que la frecuencia y número de dosis es similar.

El área usuaria de Oncología médica, señala que están de acuerdo con la preferencia de uso de lanreotide, sin embargo, mencionaron que se debe especificar la población con recomendación de uso, lo cual fue compartido por el CFT. El CFT y la GPC de INEN, hacen referencia a la indicación de uso de AS para el tratamiento médico de primera línea en pacientes con tumores neuroendocrinos funcionantes y para el tratamiento médico de primera línea en pacientes con tumores neuroendocrinos intestinales (carcinoide) G1 y G2 y primario no conocido, excluyendo neuroendocrino no intestinal.

Así mismo, la Unidad Funcional de Seguros, manifestó sus comentarios y dudas, las cuales fueron resueltas y aclaradas durante la presentación, las mismas que se encuentran en este informe.

Finalmente, tanto la UFETS y el panel, concluyó que se da recomendación de uso de análogos de somatostatina en pacientes con TNE funcionantes, así como en TNE intestinales G1/G2 y de primario no conocido, que no hayan recibido tratamiento previo y sean estadios clínicos avanzados/metastásicos. En casos de TNE pancreático, pasarán previamente por Junta Médica. Se emite preferencia de uso para Lanreotide.

XI. CONCLUSIONES

1. Existen revisiones sistemáticas y metaanálisis que han demostrado la eficacia antitumoral con relativa seguridad por parte de los análogos de somatostatina.
2. Se cuenta con ECA fase III que no han logrado demostrar mejoras en la SG posiblemente por el *crossover* que se da en los estudios. Metodológicamente, el estudio de aprobación de lanreotide cuenta con mayor validez interna respecto a octreotide. La validez externa es similar en ambos casos.
3. Los AS cuentan con recomendación de uso en las GPC más empleadas por oncólogos y en la GPC de nuestra institución, sin preferencia de una sobre otra.
4. Se cuenta con un estudio de ahorro de costo que comparó ambas drogas, mostrando resultados a favor de Lanreotide.
5. Existen ETS a nivel nacional las cuales negaron las recomendaciones de uso en escenarios específicos, sin embargo, existe ETS en la región que sí dan recomendación de uso por ser necesidades insatisfechas en su población y pueden coberturarlo.
6. Ambas drogas tienen registro sanitario y son comercializadas a nivel nacional.
7. El costo proporcionado a nuestra institución de manera preferencial, es menor para Lanreotide.
8. Por lo expuesto, la UFETS en consenso con el panel, emite, al momento, opinión a

favor para el uso de la tecnología: Análogos de somatostatina, con preferencia de uso para lanreotide, como tratamiento de primera línea en pacientes con TNE funcionantes, así como en TNE intestinales G1/G2 y de primario no conocido, que no hayan recibido tratamiento previo y sean estadios clínicos avanzados/metastásicos. En casos de TNE pancreático, pasarán previamente por Junta Médica.