



PERÚ

Ministerio
de Salud

Viceministerio
de Salud Pública

Dirección General
de Medicamentos,
Insumos y Drogas

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

REVISIÓN RÁPIDA N° 46-2022

ACETATO DE LANREOTIDE 120 MG Solución inyectable en Jeringa precargada

TRATAMIENTO DE PACIENTES CON TUMORES
NEUROENDOCRINOS DE ORIGEN
GASTROENTEROPANCRÉATICOS DE GRADO 1 Y UN SUBGRUPO
DE GRADO 2 (KI-67 HASTA 10%) O TUMOR PRIMARIO DE
ORIGEN DESCONOCIDO, DONDE SE HAN EXCLUIDO LOS
LUGARES DE ORIGEN NO INTESTINAL, CON ENFERMEDAD
LOCALMENTE AVANZADA IRRESECABLE O METASTÁSICA.

(Proceso de elaboración de la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales)

Lima, Julio de 2022.

Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso - DFAU
Equipo de Uso Racional de Medicamentos - EURM



Ministerio de Salud (MINSa). Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas

Lida Esther Hildebrandt Pinedo

Directora General de la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas DIGEMID

Maruja Crisante Núñez

Director Ejecutivo de la Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso - DFAU

Jenner Iván Solís Ricra

Jefe del Equipo de Uso Racional de Medicamentos – EURM.

Equipo Técnico Decisor - Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas al PNUME: Representantes de la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública – Dirección de Prevención y Control de Cáncer (DGIESP-DPCAN), el Seguro Integral de Salud (SIS), Fondo Intangible Solidario de Salud (FISSAL), el Seguro Social de Salud (ESSALUD), de la Superintendencia Nacional de Salud (SUSALUD), el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) y la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID).

Equipo Técnico Facilitador: Equipo de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Uso Racional de Medicamentos.

Fuente de financiación:

Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas-MINSa, en el marco del Plan Operativo Institucional del Pliego 011-Ministerio de Salud.

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:

DIGEMID-MINSa. Acetato de Lanreotide 120 mg Solución inyectable en Jeringa precargada para el tratamiento de pacientes con tumores neuroendocrinos de origen gastroenteropancreáticos de grado 1 y un subgrupo de grado 2 (Ki-67 hasta 10%) o tumor primario de origen desconocido, donde se han excluido los lugares de origen no intestinal, con enfermedad localmente avanzada irsecable o metastásica. Evaluación de tecnología sanitaria. Revisión Rápida N° 46-2022. Lima, Perú.

Correspondencia:

Para enviar sus comentarios sobre esta evaluación, escriba a: eurm.digemid@minsa.gob.pe

Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas – DIGEMID

Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso-DFAU

Av. Parque de las Leyendas N°240.

Torre B Of. 803 - Urbanización Pando

San Miguel. Lima 32, Perú

<https://www.digemid.minsa.gob.pe/>



TABLA DE CONTENIDO

1. INFORMACION QUE SOPORTE LA RELEVANCIA DE LA SALUD PUBLICA	4
1.1. Descripción de la condición de salud de interés	4
1.1.1. Descripción de la condición clínica	4
1.1.2. Datos epidemiológicos	5
1.1.3. Tratamiento	5
1.2. Descripción de la tecnología de interés	7
1.2.1. Denominación Común Internacional y formulación solicitada	7
1.2.2. Farmacodinamia	7
1.2.3. Farmacocinética	7
1.2.4. Indicaciones autorizadas por las agencias reguladoras.	8
1.2.5. Inclusión en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales-OMS	9
1.2.6. Inclusión en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)	9
2. PREGUNTA CLINICA	10
3. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA Y EVALUACIÓN DE LA INFORMACIÓN (EVIDENCIA)	10
3.1. Estrategia de búsqueda	10
3.2. Criterios de inclusión	11
3.3. Criterios de exclusión	11
3.4. Estudios identificados y seleccionados	11
4. RECOMENDACIONES DE SUMARIOS Y GUIAS DE PRACTICA CLÍNICA	11
4.1 SUMARIOS	11
4.2 Guías de Práctica Clínica	12
5. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD	13
5.1 Revisiones Sistemáticas	16
5.2 Ensayos Clínicos Controlados	16
6. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN SEGURIDAD	18
6.1 Ensayos Clínicos Controlados	18
6.2 Estudios observacionales	¡Error! Marcador no definido.
6.3 Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia (CENAFyT)	18
6.4 VigiAccess	19
6.5 Eudrovigilancia	20
7. DATOS DE CONSUMO	20
8. RESUMEN DE LA EVIDENCIA DE COSTOS	21
9. RESUMEN	21

10. CONCLUSIONES

23

La presente Evaluación de Tecnología Sanitaria - Revisión Rápida fue elaborada por el área de Selección y Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ASETS)-EURM-DIGEMID-MINSA, a solicitud del Equipo Técnico Decisor de la Lista complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas al PNUME.

1. INFORMACION QUE SOPORTE LA RELEVANCIA DE LA SALUD PUBLICA

ANTECEDENTES

El Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) solicita la inclusión de Acetato de Lanreotide 120 mg Solución inyectable en Jeringa precargada, en la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales vigente, para el tratamiento de pacientes con tumores neuroendocrinos de origen gastroenteropancreáticos de grado 1 y un subgrupo de grado 2 (Ki-67 hasta 10%) o tumor primario de origen desconocido, donde se han excluido los lugares de origen no intestinal, con enfermedad localmente avanzada irresecable o metastásica.

En la solicitud se reporta 24 casos anuales para la indicación solicitada.

Denominación Común Internacional:	Acetato de Lanreotide
Formulación solicitada	Acetato de Lanreotide 120 mg Solución inyectable en Jeringa precargada
Registro Sanitario¹:	01 RS vigentes (*)
Alternativas en el PNUME²:	--

(*) 2 RS corresponden a Acetato de Lanreotide Solución inyectable de diferentes concentraciones

1.1. Descripción de la condición de salud de interés

1.1.1. Descripción de la condición clínica

Las neoplasias neuroendocrinas que se definen como neoplasias epiteliales con diferenciación neuroendocrina predominante, surgen en todo el cuerpo y pueden presentarse en el páncreas o el tracto gastrointestinal tubular, conociéndose como tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (TNE-GEP).³

Los TNE bien diferenciados no son un grupo homogéneo y existe un espectro de agresividad. El comportamiento biológico de los TNE bien diferenciados no puede predecirse basándose únicamente en la morfología. La tasa proliferativa, evaluada por el recuento mitótico y el índice de marcaje Ki-67, tiene importancia pronóstica en TNE bien diferenciados, independientemente del estadio del tumor. Además, sirve para clasificar y graduar con precisión el tumor y proporcionar una mejor guía para la quimioterapia.

Un esquema de clasificación respaldado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el Comité Conjunto Estadounidense sobre el Cáncer (AJCC) para los TNE gastroenteropancreáticos clasifica inicialmente los TNE bien diferenciados en bajo, intermedio y alto grado (G1, G2 y G3 respectivamente) basados en la tasa proliferativa.

- TNE G1: grado bajo, tasa mitótica <2 mitosis/mm², Ki-67 <3%.
- TNE G2: grado intermedio, tasa mitótica 2-20 mitosis/mm², Ki-67 3-20%.
- TNE G3: grado alto, tasa mitótica >20 mitosis/mm², Ki-67 >20%.

¹ SIDIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso. Mar 2022.

² Resolución Ministerial N° 1361-2018-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2018. Fecha de acceso Mar 2022.

³ UpToDate. Pathology, classification, and grading of neuroendocrine neoplasms arising in the digestive system. [actualizado 10 sep 2021. Citado el 02 jul 2022]. Disponible en: <https://www.uptodate.com>



La funcionalidad del tumor también afecta la nomenclatura. Los TNE funcionantes se definen en función de la presencia de síntomas clínicos debido al exceso de secreción hormonal por parte del tumor. Los TNE pancreáticos funcionantes se clasifican según la hormona predominante que secretan y el síndrome clínico resultante (insulinoma, gastrinoma, glucagonoma, VIPoma, somatostatina).

Los síntomas clínicos pueden ser generales o pueden correlacionarse con la ubicación del tumor y estar relacionados con órganos.⁴

- Los tumores gástricos se subclasifican en tres tipos que tienen diferente presentación clínica y potencial maligno.
 - Tipo 1: se asocian con gastritis atrófica crónica y anemia perniciosa.
 - Tipo 2: se asocian con el síndrome de Zollinger-Ellison, a menudo en el contexto de una neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN1)
 - Tipo 3: ocurren en ausencia de gastritis atrófica, síndrome de Zollinger-Ellison o síndrome MEN1 pero son los más agresivos.
- Los TNE del intestino delgado a menudo se presentan con dolor abdominal u obstrucción intermitente.
- Los TNE apendiculares son las neoplasias más comunes en el apéndice, descubiertos incidentalmente durante una apendicetomía.
- Los TNE de colon transversal, colon descendente y recto pueden presentarse con cambios en el hábito intestinal, obstrucción o sangrado.
- La gran mayoría de los TNE rectales se descubren incidentalmente en el momento del examen rectal o la endoscopia.

El curso clínico de los pacientes con TNE-GEP bien diferenciados metastásicos es muy variable. Algunos pacientes con tumores indolentes pueden permanecer sin síntomas durante años, incluso sin tratamiento. Otros tienen enfermedad metastásica sintomática, ya sea por volumen tumoral o por hipersecreción de hormonas peptídicas, y requieren tratamiento.⁵

- En los pacientes con TNE gastrointestinales metastásicos, la secreción de serotonina y otras sustancias vasoactivas provoca el síndrome carcinoide, que se manifiesta por episodios de enrojecimiento, sibilancias, diarrea y, finalmente, valvulopatía del lado derecho.

El sitio predominante de diseminación metastásica es el hígado. Los pacientes en quienes se sospecha enfermedad metastásica deben ser evaluados con una tomografía computarizada (TC) helicoidal con contraste de tres fases o una resonancia magnética nuclear (RMN) para descartar metástasis hepáticas.

1.1.2. Datos epidemiológicos

Los TNE gastroenteropancreáticos son raros, con una incidencia bruta de 3 casos por 100 000 por año. En los EEUU, los TNE afectan aproximadamente a 170 000 personas. Hombres y mujeres se ven afectados por igual, y la mediana de edad al momento del diagnóstico es de 51 años con un rango de 11 a 75 años.⁶

⁴ UpToDate. Clinical characteristics of well-differentiated neuroendocrine (carcinoid) tumors arising in the gastrointestinal and genitourinary tracts. [actualizado 02 feb 2021. Citado el 12 jul 2022]. Disponible en: <https://www.uptodate.com>

⁵ UpToDate. Metastatic well-differentiated gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: Presentation, prognosis, imaging, and biochemical monitoring. [actualizado 13 dic 2021. Citado el 12 jul 2022]. Disponible en: <https://www.uptodate.com>

⁶ BMJ Best Practice. VIPoma. [actualizado 6 abr 22. Citado el 12 de julio 2022]. Disponible en: <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/876/pdf/876/VIPoma.pdf>



El intestino delgado (30.8%), recto (26.3%), colon (17.6%), páncreas (12.1%) y apéndice (5.7%) son los sitios de TNE primarios más comunes. Según los datos del programa de vigilancia, epidemiología y resultados finales del Instituto Nacional del Cáncer de los EEUU, el 53% de pacientes con TNE presentan enfermedad localizada, 20% enfermedad locorregional y 27% metástasis a distancia en el momento del diagnóstico.⁷

En el Perú, no se cuenta con estadística de incidencia ni de prevalencia. En el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), entre los años 2009 a 2018, se ha reportado un total de 650 casos de tumores neuroendocrinos, con edad promedio de 55 años. Los sitios más frecuentes son recto 15%, pulmón 9.84%, estómago 8.3%, neuroendocrino de células de Merkel 9.07% y primario no conocido 9.07%.⁷

1.1.3. Tratamiento

El tratamiento de elección para un paciente que tiene un TNE bien diferenciado localizado, y aquellos con metástasis hepáticas que pueden extirparse por completo, suele ser la cirugía. La extensión de la resección quirúrgica depende del sitio de origen y del tamaño del tumor primario.⁸

Para los pacientes con tumores neuroendocrinos gastrointestinales avanzados (GINET), los análogos de la somatostatina son muy eficaces para controlar los síntomas relacionados con la secreción hormonal asociada y el crecimiento tumoral.

- Se sugiere iniciar la terapia con un análogo de somatostatina para los pacientes que aún no reciben un análogo del receptor de somatostatina (SSTR) para el síndrome carcinoide y que tienen una carga tumoral alta (Grado 2B, UpToDate).
 - La somatostatina y los análogos de la somatostatina (octreotide y lanreotide) actúan uniéndose a los SSTR, que se expresan en la mayoría de los TNE.
 - La presencia de SSTR se puede determinar mediante imágenes de diagnóstico utilizando un análogo de somatostatina radiomarcado.
 - Aunque estudios previos indicaron que <10% de los pacientes con GINET avanzados tienen una reducción tumoral objetiva con análogos de somatostatina, informes más recientes han demostrado que además de una mejora en los síntomas, puede retrasar significativamente la progresión de la enfermedad.
 - Aún existe incertidumbre sobre si los análogos de la somatostatina también aumentan la supervivencia global (SG), aunque se ha demostrado una correlación entre la supervivencia libre de progresión (PFS) y la SG en pacientes con TNE avanzado en monoterapia con análogos de somatostatina.
- Para los pacientes con enfermedad metastásica que parece completamente resecable en ausencia de metástasis extrahepáticas, afectación bilobar difusa o compromiso de la función hepática, se sugiere la resección en lugar de la terapia médica (Grado 2B, UpToDate).
- Para los pacientes con GINET asintomáticos, avanzados e irresecables y enfermedad de pequeño volumen, sugerimos la observación sola en lugar de la administración temprana de un análogo de somatostatina. (Grado 2B, UpToDate).
- Para los pacientes con progresión tumoral clínicamente significativa que aún no toman un análogo de somatostatina, se sugiere iniciar el tratamiento con un análogo de somatostatina de acción prolongada (Grado 2B, UpToDate)

⁷ INEN. Guía de Práctica Clínica manejo médico de tumor neuroendocrino gastroenteropancreático. Lima-Perú 2020 [Citado el 12 de julio 2022]. Disponible en: <https://portal.inen.sld.pe/wp-content/uploads/2021/01/RJ-026-2021-J-INEN.pdf>

⁸ UpToDate. Metastatic well-differentiated gastrointestinal neuroendocrine (carcinoid) tumors: Systemic therapy options to control tumor growth. [actualizado 20 abr 2022. Citado el 12 jul 2022]. Disponible en: <https://www.uptodate.com>

La mayoría de los pacientes con síntomas de hipersecreción hormonal por un TNE pancreático que no sea insulinoma o gastrinoma deben tratarse con análogos de somatostatina y otros agentes, según corresponda al síndrome específico.⁹

Para los pacientes con TNE pancreático que requieren terapia debido a la progresión de la enfermedad o síntomas relacionados con la producción de hormonas, y que aún no están recibiendo tratamiento con un análogo de somatostatina, se sugiere iniciar la terapia con un análogo de somatostatina (Grado 2A, UpToDate).

Para aquellos que ya están recibiendo tratamiento con un análogo de somatostatina, sugerimos un agente dirigido molecularmente, ya sea everolimus o sunitinib (Grado 2A, UpToDate).

- Se ha demostrado que estos agentes mejoran la PFS en comparación con la mejor atención de apoyo sola, aunque ninguno se ha comparado directamente entre sí. En ausencia de ensayos comparativos, como primera opción adecuada se sugiere el análogo de somatostatina debido al perfil de toxicidad favorable.

Para los pacientes con TNE pancreático que son muy sintomáticos debido a la masa del tumor y que tienen metástasis de rápido crecimiento, se sugiere la quimioterapia como tratamiento inicial debido a la mayor tasa de respuesta objetiva en comparación con otros enfoques (Grado 2C, UpToDate).

- Para la mayoría de los pacientes, sugerimos la combinación de capecitabina y temozolomida (CAPTEM) en lugar de temozolomida sola.

Los TNE bien diferenciados de sitio primario desconocido generalmente se abordan de manera similar a los TNE bien diferenciados del tracto gastrointestinal tubular. Dependiendo de la situación clínica, el manejo adecuado puede incluir terapia local (exploración quirúrgica para la resección de un tumor primario sospechoso, resección de metástasis hepáticas, embolización arterial hepática) o terapia sistémica.

1.2. Descripción de la tecnología de interés ¹⁰

1.2.1. Denominación Común Internacional y formulación solicitada

Acetato de Lanreotida 120 mg Solución inyectable en Jeringa precargada

Grupo farmacoterapéutico: Preparados hormonales sistémicos, excl. hormonas / Hormonas hipotalámicas / Inhibidores de la hormona de crecimiento.

Código ATC: H01CB03

1.2.2. Farmacodinamia

Mecanismo de acción:

Lanreotida es un octapéptido análogo de la somatostatina natural. Como la somatostatina, la lanreotida es un péptido que inhibe un gran número de mecanismos endocrinos, neuroendocrinos, exocrinos y paracrinos. Presenta una elevada afinidad por los receptores de la somatostatina humana (SSTR) 2 y 5 y menos afinidad por los SSTR 1, 3 y 4. Se considera que la actividad en los SSTR 2 y 5 es el principal mecanismo

⁹ UpToDate. Metastatic well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumors: Systemic therapy options to control tumor growth and symptoms of hormone hypersecretion. [actualizado 13 abr 2022. Citado el 12 jul 2022]. Disponible en: <https://www.uptodate.com>

¹⁰ CIMA AEMPS. Myrelez 120 mg solución inyectable en jeringa precargada EFG [Internet]. [citado 23 jul 2022]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/86174/FT_86174.pdf



responsable de la inhibición de la GH. La Lanreotida es más activa que la somatostatina natural y muestra una mayor duración de la acción.

Lanreotida, como la somatostatina, muestra una acción antisecretora exocrina general. Inhibe la secreción basal de motilina, del péptido inhibidor gástrico y del polipéptido pancreático, pero no tiene efectos significativos sobre la secreción en ayunas de secretina o gastrina. Además, disminuye los niveles plasmáticos de cromogranina A y de 5-HIAA (ácido 5-hidroxiindolacético) en orina en pacientes con TNEs-GEP y niveles elevados de estos marcadores tumorales. La lanreotida inhibe notablemente los aumentos de flujo sanguíneo de la arteria mesentérica superior y el flujo sanguíneo venoso portal inducidos por las comidas. La Lanreotida disminuye de manera significativa la secreción de agua, sodio, potasio y cloro del yeyuno estimulada por la prostaglandina E1. También reduce los niveles de prolactina en los pacientes acromegálicos con tratamiento prolongado.

1.2.3. Farmacocinética

Después de una inyección subcutánea profunda de lanreotida 60, 90 y 120 mg a voluntarios sanos, la concentración de lanreotida aumentó hasta alcanzar unas medias de concentración máxima en suero de 4,25, 8,39 y 6,79 ng/ml, respectivamente. Estos valores de $C_{máx}$ se alcanzaron durante el primer día tras la administración a las 8, 12 y 7 horas (mediana de los valores). Desde el pico de niveles séricos, las concentraciones de lanreotida disminuyen lentamente siguiendo una cinética de primer orden, con una semivida de eliminación terminal de 23,3, 27,4 y 30,1 días, respectivamente. A las 4 semanas tras la administración, los niveles medios de lanreotida en suero fueron de 0,9, 1,11 y 1,69 ng/ml, respectivamente. La biodisponibilidad absoluta es de 73,4, 69,0 y 78,4 %.

En un análisis farmacocinético poblacional en 290 pacientes con TNEs-GEP que recibieron 120 mg de lanreotida, se observó una liberación rápida inicial, con valores medios de concentración máxima en suero ($C_{máx}$) de $7,49 \pm 7,58$ ng/ml alcanzados en el primer día después de una sola inyección. Las concentraciones en el estado estacionario se alcanzaron después de 5 inyecciones de 120 mg de lanreotida cada 28 días y se mantuvieron hasta la última evaluación (hasta 96 semanas después de la primera inyección). En el estado estacionario, los valores medios de $C_{máx}$ fueron $13,9 \pm 7,44$ ng/ml, y los niveles séricos medios valle fueron $6,56 \pm 1,99$ ng/ml. La vida media terminal aparente media fue de $49,8 \pm 28,0$ días.

En estudios que evaluaban la excreción, menos del 5 % de la lanreotida se excretó en orina, y menos del 0,5 % se recuperó inalterado en heces, lo que indica algún tipo de excreción biliar.

Insuficiencia renal/hepática

No se observó ningún efecto en el aclaramiento de la lanreotida en un análisis farmacocinético poblacional de pacientes con TNEs-GEP, que incluyó 165 con insuficiencia renal leve y moderada (106 y 59, respectivamente) tratados con lanreotida. No se han estudiado pacientes con TNEs-GEP con deterioro de la función renal grave.

No es necesario modificar la dosis de inicio en pacientes con daño renal o hepático, ya que se espera que las concentraciones séricas de lanreotida en estas poblaciones de pacientes estén dentro del rango de concentración bien tolerada en sujetos sanos.

1.2.4. Indicaciones autorizadas de Acetato de Lanreotide por las agencias reguladoras.

INDICACIONES APROBADAS	
FDA ¹¹	MHRA ¹²
<ul style="list-style-type: none"> Tratamiento a largo plazo de pacientes acromegálicos que han tenido una respuesta inadecuada a la cirugía y/o radioterapia, o para quienes la cirugía y/o la radioterapia no es una opción. Tratamiento de pacientes adultos con tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (TNE-GEP) irresecables, bien o moderadamente diferenciados, localmente avanzados o metastásicos para mejorar la supervivencia libre de progresión 	<ul style="list-style-type: none"> Tratamiento de pacientes con acromegalia cuando las concentraciones circulantes de la hormona de crecimiento (GH) y/o el factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1) siguen siendo anómalas después de una intervención quirúrgica y/o una radioterapia o en aquellos pacientes que precisen tratamiento médico. Tratamiento de pacientes adultos con TNEs-GEP de grado 1 y un subgrupo de grado 2 (índice Ki67 hasta 10%) de intestino medio, páncreas o de origen desconocido donde se han excluido los de origen de intestino posterior, y que presentan enfermedad localmente avanzada irresecable o metastásica. Tratamiento de los síntomas asociados con los tumores neuroendocrinos (particularmente carcinoides).

En Perú, de acuerdo al Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos, se identificó 01 registro sanitario vigente de Acetato de Lanreotide 120 mg Solución inyectable en Jeringa precargada para las siguientes indicaciones¹³:

- Tratamiento de pacientes con acromegalia en los que el tratamiento convencional es inadecuado o ineficaz.
- Tratamiento de pacientes adultos con tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (TNEs-GEP) de grado 1 y un subgrupo de grado 2 (índice Ki67 hasta 10%) de intestino medio, páncreas o de origen desconocido donde se han excluido los de origen de intestino posterior, y que presentan enfermedad localmente avanzada irresecable o metastásica.
- Tratamiento de los síntomas clínicos asociados a los tumores neuroendocrinos (tumores carcinoides, VIPomas, gastrinomas, glucagonomas, insulinosomas)

1.2.5. Inclusión en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS (LME)

Acetato de Lanreotide 120 mg Solución inyectable no se encuentra incluida en la 22da Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS.¹⁴

1.2.6. Inclusión en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)²

Acetato de Lanreotide 120 mg Solución inyectable no se encuentra incluido en el PNUME para el tratamiento de tumores neuroendocrinos de origen gastroenteropancreáticos de grado 1 y un subgrupo de grado 2 (ki-67 hasta 10%) o tumor primario de origen desconocido, donde se han excluido los lugares de origen no intestinal, con enfermedad localmente avanzada irresecable o metastásica, ni alguna otra indicación.

¹¹ Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs. LANREOTIDE injection, for subcutaneous use. Ref ID 4906945, [Internet]. [actualizado dic 2021, citado 12 jul 2022]. Disponible en: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>

¹² Medicines & Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). Somatuline® Autogel® 120 mg, solution for injection in a pre-filled syringe. PL 34926/0007. [Internet]. [actualizado 18 may 2022, citado 22 jul 2022]. Disponible en: <https://products.mhra.gov.uk/>

¹³ DIGEMID. Consulta de Fichas técnicas de especialidades farmacéuticas. SOMATULINE AUTOGEL Solución Inyectable [Internet]. [actualizado oct 2019, citado 22 jul 2022]. Disponible en: <https://www.digemid.minsa.gob.pe/FichasTecnicas/Principal/BuscarFichaTecnica.aspx>

¹⁴ World Health Organization (WHO) WHO model list of essential medicines – 22nd List. 2021. [Internet]. [citado 12 jun 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MHP-HPS-EML-2021.02>



2. PREGUNTA CLINICA

¿En Pacientes adultos con diagnóstico de tumores neuroendocrinos de origen gastroenteropancreáticos de grado 1 y un subgrupo de grado 2 (ki-67 hasta 10%) o tumor primario de origen desconocido, donde se han excluido los lugares de origen no intestinal, con enfermedad localmente avanzada irresecable o metastásica, el uso de Acetato de Lanreotida, en comparación con placebo o es más eficaz y seguro?

Formulación PICO:	
Población	Pacientes adultos con diagnóstico de tumores neuroendocrinos de origen gastroenteropancreáticos de grado 1 y un subgrupo de grado 2 (ki-67 hasta 10%) o tumor primario de origen desconocido, donde se han excluido los lugares de origen no intestinal, con enfermedad localmente avanzada irresecable o metastásica.
Intervención	Acetato de Lanreotida 120mg subcutáneo hasta progresión o toxicidad inaceptable
Comparador	Placebo (mejor terapia de soporte)
Outcome (Desenlace)	<ul style="list-style-type: none"> • Sobrevida global • Sobrevida libre de progresión • Calidad de vida.

3. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA Y EVALUACIÓN DE LA INFORMACIÓN (EVIDENCIA)

3.1. Estrategia de búsqueda

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 Haynes¹⁵ y se consideró los siguientes estudios:

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

No hubo limitaciones acerca de la fecha de publicación ni del idioma para ningún estudio.

Fuentes de información:

- De acceso libre
 - Bases de datos: TripDataBase, Pubmed, University of York Centre for Reviews and Dissemination (CDR) The International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INHATA), GENESIS, Medscape, Medline, The Cochrane Library, ICI SISMED, SEACE, Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos.
 - Páginas web de la Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, Agencias Reguladoras de Países de Alta Vigilancia Sanitaria, NICE, SIGN y otras páginas (colegios, sociedades, asociaciones, revistas médicas)
- Bases de datos de acceso institucional del Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos (CENADIM-DIGEMID): DynaMed, UpToDate, BestPractice, Micromedex, Uppsala Monitoring.

¹⁵Alper BS, Haynes RB. EBHC pyramid 5.0 for accessing preappraised evidence and guidance. EvidBasedMed. 2016;21(4):123-5.



La estrategia de búsqueda se describe en el anexo N° 1

3.2. Criterios de inclusión

- Estudios que respondan a la pregunta de investigación
- Diseño de estudios:
 - Eficacia: ETS, Guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas de ECA, ECAs,
 - Seguridad: ETS, Guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas de ECA, ECAs, revisiones sistemáticas de estudios observacionales (caso control / Cohortes)
- Tiempo de publicación: Sin restricciones

3.3. Criterios de exclusión

- Duplicidad de estudios
- Revisiones narrativas
- Guías de práctica clínica no basadas en evidencia

3.4. Estudios identificados y seleccionados

Sumarios

- DynaMed
 - Neuroendocrine Neoplasms (Carcinoid Tumors)
 - Multiple Endocrine Neoplasia Type 1

Guías de práctica clínica

Se encontraron 2 guías de práctica clínica

- 2022 NCCN Guidelines Versión 1.2022. Neuroendocrine and Adrenal Tumors
- 2020 Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.

Revisiones sistemáticas y Meta-análisis

No se encontró revisión sistemática que respondiera a la pregunta PICO.

Estudios comparativos de eficacia y seguridad

1 ensayo clínico

4. RECOMENDACIONES DE SUMARIOS Y GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

4.1 SUMARIOS

DYNAMED^{16,17}

Para tumores neuroendocrinos metastásicos del tracto gastrointestinal:

- Si es asintomático y tiene una carga tumoral baja, las opciones incluyen observación con imágenes (recomendación débil) o terapia con análogos de somatostatina como lanreotide (Recomendación fuerte)
 - Estos medicamentos generalmente solo benefician a los pacientes con enfermedad con receptor positivo de somatostatina.
 - Recomendación basada del ensayo CLARINET, en el cual lanreotida mejoró la supervivencia libre de progresión pero no la supervivencia global en pacientes con TNE grado 1-2.(Nivel Dynamed 1, evidencia confiable)
- Si la carga tumoral es clínicamente significativa, ofrecer terapia con análogos de somatostatina (Recomendación fuerte)

¹⁶ DynaMed. Neuroendocrine Neoplasms (Carcinoid Tumors). [citado el 22 jul 2022]. Disponible en: <https://www.dynamed.com>

¹⁷ DynaMed. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. [citado el 22 jul 2022]. Disponible en: <https://www.dynamed.com>



- Si la enfermedad es progresiva, las opciones de tratamiento incluyen terapia con análogos de somatostatina (Recomendación fuerte), entre otras terapias.
- Se sugiere quimioterapia citotóxica (si no hay otras opciones factibles); si hay metástasis progresivas, las opciones incluyen 5-fluorouracilo, capecitabina, dacarbazina, oxaliplatino, estreptozocina y temozolomida.

Se sugiere ofrecer terapia con análogos de somatostatina (Recomendación fuerte) para el tratamiento primario del síndrome carcinoide.

- Lanreotida 90-120 mg subcutáneo cada 4 semanas, para el control de los síntomas. Se sugiere aumentar la dosis y la frecuencia según sea necesario para el control de los síntomas.

Para los TNE pancreáticos funcionantes se sugiere el uso de análogos de somatostatina como lanreotide para el control de los síntomas hormonales en las siguientes condiciones:

- En pacientes con glucagonoma no resecable.
- En pacientes con VIPoma no resecable.

Cabe mencionar que en todas las recomendaciones mencionadas se sugiere también otro análogo de somatostatina como octreotide de acción prolongada, sin dar preferencia entre ambas opciones de tratamiento.

4.2 Guías de Práctica Clínica

Recomendaciones de National Comprehensive Cancer Network (NCCN) sobre el tratamiento de los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos¹⁸

Pacientes con tumores neuroendocrinos del tracto gastrointestinal localmente avanzados o metastásicos (grado 1/2 bien diferenciado)

- Para control de síntomas y/o crecimiento tumoral, se recomienda lanreotide 120 mg SC cada 4 semanas. (Categoría 2A, nivel de evidencia bajo)
 - Recomendación basada del ensayo CLARINET que mostró un efecto antitumoral de lanreotida en TNE GEP metastásicos avanzados y bien diferenciados de grado 1 y grado 2 comparado con placebo
 - Para un mayor control de los síntomas, se puede considerar octreotide 100–250 mcg SC TID.

Pacientes con tumores neuroendocrinos de páncreas metastásicos, recidivantes o locorregionalmente avanzados (grado 1/2 bien diferenciado)

- Para pacientes seleccionados con enfermedad irresecable que son asintomáticos y tienen una carga tumoral baja y enfermedad estable, se puede considerar la observación, con evaluación de marcadores y tomografías computarizadas o resonancias magnéticas multifásicas abdominales y pélvicas cada 12 semanas a 12 meses hasta que ocurra una progresión clínicamente significativa de la enfermedad.
- Para los pacientes sintomáticos con enfermedad irresecable, aquellos que inicialmente presentan una carga tumoral o progresión de la enfermedad clínicamente significativa, se debe considerar como régimen preferido el uso de lanreotida si los pacientes aún no están recibiendo tratamiento con estas opciones y si el tumor es SSTR positivo. (Categoría 2A, nivel de evidencia bajo)
- Para el caso de enfermedad progresiva se recomienda como opción preferida el uso de everolimus (categoría 1, nivel de evidencia alto)

¹⁸National Comprehensive Cancer Network NCCN Guidelines Versión 1.2022. Neuroendocrine and Adrenal Tumors. [publicado 23 may 2022, citado 22 jul 2022]. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/neuroendocrine.pdf



- Otros regímenes recomendados en pacientes con alta carga tumoral, sintomáticos o con enfermedad progresiva incluyen la quimioterapia citotóxica.

Recomendaciones de European Society for Medical Oncology (ESMO) sobre el tratamiento de los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos¹⁹

Para el manejo de TNE avanzados o metastásicos se recomienda la terapia sistémica con el objetivo de controlar los síntomas clínicos asociados al tumor y el crecimiento tumoral [I, A; evidencia de muy buena calidad, recomendación fuerte]

- El uso de análogos de somatostatina es la terapia estándar de primera línea en pacientes con síndrome carcinoide (SC) y algunos TNE pancreáticos funcionales raros (VIPoma, glucagonoma) [I, A].
 - El aumento de dosis de análogos de somatostatina es un abordaje alternativo para mejorar los síntomas en SC refractario [IV, C; evidencia de muy baja calidad, recomendación opcional].
- Lanreotide se pueden recomendar como terapia de primera línea para el control del crecimiento tumoral en TNE gastroenteropancreáticos positivos para SSTR de crecimiento lento y avanzado hasta un Ki-67 del 10% [I, A; Score ESMO-MCBS v1.1: 3].
 - Recomendación basada del ensayo CLARINET, cuyo estudio de extensión también demostró eficacia en términos de PFS en pacientes con enfermedad progresiva comparados con placebo. Así mismo se señala que existe incertidumbre sobre el beneficio de SG por los datos inmaduros del estudio.
- Se recomienda el uso de quimioterapia sistémica en TNE pancreáticos y en neoplasia neuroendocrinas G3 de cualquier sitio [II, A; evidencia de buena calidad, recomendación fuerte].
 - Cabe resaltar que los regímenes de quimioterapia sugeridas son a base de fármacos no incluidos en el PNUME, como el régimen estreptozotocin/5-fluorouracilo en pacientes con metástasis hepática irreseccables y/u otras metástasis a distancia de TNE pancreáticos G1/G2 [II, A] o temozolamida sola o en combinación con capacitabine como quimioterapia alternativa en TNE pancreáticos [II, B; evidencia de buena calidad, recomendación general].
- No se recomienda quimioterapia sistémica en TNE del tracto gastrointestinal de crecimiento lento bien diferenciado [II, C]; las excepciones pueden ser tumores rápidamente progresivos o TNE G2 con mayor Ki-67 cercano a TNE G3 [V, C; evidencia de muy baja calidad, recomendación opcional].

Cabe mencionar que tanto las GPC de NCCN y ESMO ofrecen otro análogo de somatostatina, como el uso de octreotide de acción prolongada, sin dar preferencia entre ambas opciones de tratamiento.

4.3 Evaluación de tecnologías sanitarias

Guía de evaluación de tecnología de Canadá's Drug and Health Technology Agency (CADTH)²⁰

En 2017, la CADTH publicó la Guía de evaluación de tecnología intitulada "Lanreotide para el tratamiento de tumores neuroendocrinos: una revisión de la eficacia clínica,

¹⁹ Pavel M, Öberg K, Falconi et al; ESMO Guidelines Committee. Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2020 Jul;31(7):844-860. doi: 10.1016/j.annonc.2020.03.304.

²⁰ CADTH RAPID RESPONSE REPORT: Lanreotide for the Treatment of Neuroendocrine Tumours: A Review of Clinical Effectiveness, Cost-Effectiveness, and Guidelines. [publicado 21 ago 2017, citado 22 jul 2022]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta680>



rentabilidad y las pautas", en la cual la revisión de evidencia de efectividad clínica incluyó 01 revisión sistemática, un ensayo clínico aleatorizado y dos estudios no aleatorizados.

La revisión sistemática empleada demostró una mediana de PFS de 32,8 meses con el tratamiento de lanreotida 120mg cada 4 semanas frente a 18 meses con placebo en pacientes diagnosticados de TNE-GEP G1 o G2 bien diferenciados o moderadamente diferenciados. La tasa de respuesta tumoral informada en la RS fue del 66% con lanreotida frente al 53% con placebo. Estos hallazgos se basaron principalmente en el ensayo CLARINET, en el que se encontró mejoría en la mediana de PFS en un subgrupo de TNE pancreáticos.

El ECA incluido encontró que las probabilidades de éxito total o parcial en el tratamiento de la diarrea asociada con síndrome carcinoide fueron significativamente mayores con lanreotida que con placebo (OR: 2,4; IC 95%: 1,1 - 5,3; P = 0,036). Cabe mencionar que este ensayo considero el tratamiento de rescate con octreotide de acción corta, lo cual podría interferir en los resultados obtenidos.

De los dos estudios no aleatorizados, uno de ellos obtuvo una mejor supervivencia global a los 5 años en el tratamiento con Lanreotida comparado con octreotide. Mientras que el otro estudio demostró que la mayoría de los pacientes tratados con lanreotida estaban "completamente" o "más bien satisfechos" con el control de la diarrea (76%) o los episodios de sofocos (73%).

Lanreotida fue segura y bien tolerada, con una tasa de incidencia de eventos adversos similar al placebo. Los eventos adversos informados con mayor frecuencia (>5 %) fueron esteatorrea, diarrea, dolor abdominal, colelitiasis, náuseas, vómitos y flatulencia.

Para la revisión de rentabilidad, se tomó como evidencia una evaluación económica realizada en Europa, la cual estimó que los ahorros de costes anuales generales por el uso de lanreotida frente a octreotide de acción prolongada para tratar a pacientes con TNE oscilaron entre 7,07 millones de euros, con ahorro impulsados por un precio más bajo, tiempo de administración reducido y el menor riesgo de obstrucción asociados con lanreotida.

Los autores de la ETS consideran que lanreotida tiene un efecto antiproliferativo y es eficaz para controlar los síntomas del SC, con un perfil favorable de seguridad y tolerabilidad en pacientes con TNE.

Esta ETS tiene como limitación el número reducido de estudios empleados, centrándose la evidencia en solo un ECA, mientras que los demás estudios fueron de tipo observacionales o emplearon otro análogo de somatostatina como comparador, lo cual puede generar sesgos de confusión y reducir la calidad de evidencia; debiéndose tomar con cautela estos resultados.

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN – IETSI

En nuestro país, en 2019, el IETSI realizó una ETS con el objetivo de evaluar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad del uso de lanreotida comparado con octreotide LAR en pacientes adultos con diagnóstico de tumor neuroendocrino



pancreático bien diferenciado, metastásico o no resecable, sin tratamiento sistémico previo.²¹

A pesar de que no se identificó estudios que respondieron directamente la pregunta PICO de interés, se reportó al ECA CLARINET, como único ensayo que podría responder parcialmente la pregunta PICO, debido a que incluyó pacientes que recibieron lanreotida comparado con placebo en el tratamiento de tumores neuroendocrinos, de los cuales el 44,6% eran pacientes con TNE pancreático. El análisis por subgrupos (que puede ser considerado como exploratorio ya que el estudio no fue diseñado para evaluar diferencias en esta subpoblación) no encontró diferencias en la supervivencia libre de progresión (PFS) en pacientes con TNE pancreático. El estudio no reportó diferencias en los resultados de desenlaces clínicamente relevantes como SG o calidad de vida en el total de pacientes con TNE ni en la población de interés de la pregunta PICO.

Todas las recomendaciones y/o resultados presentados en las GPC y ETS incluidas en esta evaluación se basaron en los hallazgos del estudio CLARINET (2014); por lo que las GPC de NCCN 2018 y Alberta Health Services 2015 recomendaron a lanreotida y octreotida como alternativas de tratamiento en pacientes con TNE pancreático avanzando o metastásico, bien o moderadamente diferenciado, no resecable, sin tratamiento sistémico previo.

El comité evaluador recalco que el manejo de toda enfermedad oncológica desde la perspectiva del paciente debe tener como objetivo la mejora de la SG y la calidad de vida con mínimos eventos adversos relacionados al tratamiento. Así, con la evidencia disponible a la fecha, la decisión de financiar una tecnología como lanreotida en la población PICO de interés no sería costo-efectivo al tener similares resultados que un placebo (cloruro de sodio) solo que a un elevado costo en pacientes con TNE pancreático.

Por lo expuesto, y considerando la disponibilidad de otro análogo de somatostatina como alternativa terapéutica en EsSalud (octreotide LAR), el IETSI no aprobó el uso de lanreotida para el tratamiento de tumor neuroendocrino pancreático bien diferenciado, metastásico o no resecable, sin tratamiento sistémico previo.

En nuestro país, en 2020, el IETSI realizó una ETS con el objetivo de evaluar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad del uso de lanreotida comparado con placebo para el tratamiento de tumor neuroendocrino primario gastrointestinal, estadio clínico IV, grado 2, sin tratamiento previo.²²

De manera similar que la evaluación anterior, se tomó como base de evidencia el estudio CLARINET, en la cual el 35,9 % de pacientes tenían TNE de origen en el intestino medio y 6,9% de origen en el intestino posterior, los cuales estarían dentro de la población de interés de la ETS. No se encontraron diferencias en la SG en la población a tratar ni se reportaron resultados para SG en los subgrupos de intestino medio y posterior. Si bien se reporta una mejor en la PFS con lanreotida, a la fecha no se ha podido demostrar que este desenlace prediga desenlaces de relevancia clínica como la SG o la calidad de vida.

En cuanto a la seguridad, 57 (27.9 %) pacientes tuvieron eventos adversos serios, 25/101 (24.8 %) en el grupo de lanreotida y 32/103 (31.1 %) en el grupo que recibió placebo. Los

²¹ 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.º 008-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2019. Lima, Perú, 2019.

²² 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.º 002-SDEPFyOTS-DETSIETSI-2020. Lima, Perú, 2020..



eventos adversos serios asociados con el tratamiento fueron 3/101 y 1/103 en el grupo de lanreotida y placebo respectivamente.

El comité evaluador recalco que existe incertidumbre en relación a un beneficio de lanreotida sobre el placebo en pacientes con TNE gastrointestinales, debido evidencia ilimitada y de carácter exploratorio para la población de interés. Con todo lo expuesto, el IETSI no aprobó el uso de lanreotida como terapia en pacientes adultos con diagnóstico de tumor neuroendocrino primario gastrointestinal estadio clínico IV, grado 2, sin tratamiento previo.

5. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD

5.1 Revisiones Sistemáticas

No se encontró revisiones sistemáticas de buena calidad metodológica que evaluaron la eficacia de Acetato de Lanreotide 120mg solución inyectable comparado con placebo en pacientes adultos con diagnóstico de tumores neuroendocrinos de origen gastroenteropancreáticos de grado 1 y un subgrupo de grado 2 (ki-67 hasta 10%) o tumor primario de origen desconocido, donde se han excluido los lugares de origen no intestinal, con enfermedad localmente avanzada irresecable o metastásica.

5.2 Ensayos Clínicos Controlados

Caplin et al (2014)²³ realizaron el ensayo CLARINET estudio de fase III aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo del análogo de la somatostatina lanreotida en pacientes con tumores neuroendocrinos avanzados, bien diferenciados o moderadamente diferenciados, no funcionales, con receptor de somatostatina positivo de grado 1 o 2 (un índice de proliferación tumoral Ki-67 de <10%) y estado de progresión de la enfermedad documentado.

Los pacientes fueron aleatorizados para recibir lanreotida 120 mg subcutánea cada 28 días (n = 101) o placebo (n = 103), durante 96 semanas.

- La mediana de la exposición al fármaco del estudio fue de 24,0 meses en el grupo de lanreotida y de 15,0 meses en el grupo de placebo.
- Más pacientes en el grupo de lanreotida que en el grupo de placebo completaron el período de tratamiento sin eventos (muerte o progresión de la enfermedad evaluada centralmente): 53 pacientes (52 %) frente a 26 pacientes (25 %)
- La mayoría de los pacientes (96%) no tuvo progresión del tumor en los 3 a 6 meses anteriores a la aleatorización y el 33% tuvo un volumen tumoral hepático > 25%.
- Los tumores se originaron en el páncreas (44,6%), el intestino medio (35,8%; intestino delgado y el apéndice) o el intestino posterior (6,9%; intestino grueso, el recto, el canal anal y el ano) o eran de origen desconocido (12,7%).
- El 69 % de los pacientes con TNEs-GEP tenían tumores de grado 1 (G1; índice Ki67 <2%), y un 30 % de los pacientes con TNEs-GEP tenían tumores en el rango inferior del grado 2 (G2; Ki67 2% - 10%).

El punto final primario fue la supervivencia libre de progresión, definida como el tiempo hasta la progresión de la enfermedad (evaluada centralmente según RECIST) o la muerte dentro de las 96 semanas posteriores a la primera inyección de lanreotide comparada con placebo.

²³ Caplin ME, Pavel M, Őwikla JB, et al 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.



- Mediana de supervivencia libre de progresión aún no alcanzada frente a 18 meses (HR 0,47; IC 95% 0,3-0,73; $p < 0,001$)
 - Supervivencia libre de progresión a 2 años: 65,1% vs 33% ($p < 0,001$, NNT 4)
 - Los resultados de PFS según análisis de subgrupos fue consistente, excepto para el subgrupo de pacientes con tumores de origen en el intestino posterior, el cual se asoció a un aumento no significativo de progresión de enfermedad o muerte.

Como punto final secundario se obtuvieron los siguientes resultados:

- El tiempo hasta la progresión de la enfermedad, favorecieron significativamente a la lanreotida sobre el placebo.
- Durante el estudio, dos pacientes fallecieron y ninguno se consideró relacionado al tratamiento. Después del estudio ocurrieron 32 muertes, debiéndose interpretar el análisis de supervivencia global con precaución debido al cruce de tratamientos, y la incertidumbre sobre tratamientos recibidos después de la progresión.
- No se encontró diferencias significativas entre grupos con respecto a la calidad de vida.

Los autores concluyeron que lanreotida se asoció con una supervivencia libre de progresión significativamente prolongada entre pacientes con tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos metastásicos de grado 1 o 2 (Ki-67 <10%).

Entre las limitaciones de este estudio, es que no se obtuvo resultados en variables de relevancia clínica como la supervivencia global entre los grupos, probablemente debido a la larga esperanza de vida de los pacientes con tumores de crecimiento lento y al cambio de placebo a tratamiento activo con progresión de la enfermedad, siendo necesario una ampliación de seguimiento del estudio. Así mismo, cabe mencionar que se debe tomar con cautela los resultados de subgrupo en pacientes con tumor de origen en el intestino posterior, debido al número limitado de pacientes y el amplio IC que causa imprecisión en los resultados.

Caplin et al (2016)²⁴ realizaron el estudio de extensión de etiqueta abierta del ensayo CLARINET en la que el 45,6% de los pacientes del grupo placebo pasaron a recibir tratamiento con lanreotida, siendo un total de 88 pacientes incluidos en la extensión de etiqueta abierta. 38% tenían tumores pancreáticos, 39% intestino medio y 23% otros tumores primarios/desconocidos.

- Con los datos del estudio de extensión de etiqueta abierta en el momento del análisis intermedio preplanificado adjuntos a los datos del estudio central, se estimó que la mediana de PFS en pacientes que recibieron lanreotida 120 mg fue de 32,8 meses (IC 95 %: 30,9, 68,0) con una mediana de duración de tratamiento de 40 meses.
 - En total, 23 pacientes de este grupo de continuación de lanreotida están en curso en el estudio de extensión sin enfermedad progresiva.
- Un análisis de sensibilidad, que aborda el posible sesgo de selección al suponer que los pacientes con enfermedad estable que reciben lanreotida en el estudio principal y no ingresaron al ensayo de etiqueta abierta ($n = 13$) tuvieron enfermedad progresiva 24 semanas después de la última evaluación central, encontró que la mediana de PFS se mantuvo constante: 30,8 meses (IC del 95 %: 30,0 - 31,3).
- La mediana de tiempo hasta la progresión de la enfermedad después del cambio de placebo a lanreotida fue de 14,0 meses (10,1; no alcanzado).

²⁴ Caplin ME, Pavel M, Őwikła JB, et al; 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.



- Para los pacientes que continuaron con lanreotida, los resultados de la PFS en los estudios principales más el estudio de extensión abierta en los subgrupos en función del origen del tumor, el grado, la carga tumoral hepática, y el estado de la terapia previa al inicio del estudio central y la región fueron generalmente consistentes con el análisis principal.

Una de las limitaciones de este de extensión abierta es que no se diseñó específicamente para medir la eficacia y, en contraste con el estudio principal, fue abierto, careció de un grupo control y se basó en estimaciones de PFS en la enfermedad progresiva evaluada localmente en lugar de centralmente. No obstante, la estimación de la mediana de PFS para lanreotida se basó en un análisis de intención a tratar del estudio central controlado aleatorio.

6. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN SEGURIDAD

6.1 Revisiones Sistemáticas

No se encontró revisiones sistemáticas de buena calidad metodológica que evaluaron la seguridad de Acetato de Lanreotide 120mg solución inyectable comparado con placebo en pacientes adultos con diagnóstico de tumores neuroendocrinos de origen gastroenteropancreáticos de grado 1 y un subgrupo de grado 2 (ki-67 hasta 10%) o tumor primario de origen desconocido, donde se han excluido los lugares de origen no intestinal, con enfermedad localmente avanzada irresecable o metastásica, el uso de Acetato de Lanreotide.

6.2 Ensayos Clínicos Controlados

Caplin et al (2014)²³ realizaron el ensayo CLARINET estudio de fase III aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo del análogo de la somatostatina lanreotida con el objetivo de evaluar la seguridad en pacientes con tumores neuroendocrinos avanzados, bien diferenciados o moderadamente diferenciados, no funcionales, con receptor de somatostatina positivo de grado 1 o 2 (un índice de proliferación tumoral Ki-67 de <10%) y estado de progresión de la enfermedad documentado.

- Se encontró proporciones similares de pacientes con eventos adversos en los dos grupos de tratamiento (88% en el grupo de lanreotida y 90% en el grupo de placebo).
 - La mayoría de estos pacientes tuvieron eventos leves (17%) o eventos moderados (44%).
- La mitad de los pacientes del grupo de lanreotida tuvieron eventos adversos relacionados con el fármaco del estudio (frente al 28% en el grupo de placebo).
 - Más comúnmente diarrea (26% frente al 9 %), hiperglucemia (5% vs 0%) y coleditiasis (10% en el grupo de lanreotida vs 3% en el grupo placebo);
- Seis pacientes tuvieron eventos adversos que llevaron a la retirada del estudio, y se consideró que solo 1 evento estaba relacionado con el fármaco del estudio.
- Un total de 57 pacientes tuvieron 122 eventos adversos graves.
 - Se consideró que 8 eventos (7 en el grupo de lanreotida y 1 en el grupo de placebo) estaban relacionados con el fármaco del estudio.

Los autores concluyeron que lanreotida se asoció con más eventos adversos gastrointestinales y una mayor tasa de eventos adversos relacionados con el fármaco del estudio (50 % frente a 28 % con placebo).

6.3 Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia (CENAFyT)²⁵

El CENAFyT, al 30 de junio de 2022, cuenta con 02 registros que reportaron 03 reacciones adversas asociadas al principio activo Lanreotide inyectable. Las reacciones adversas reportadas fueron a nivel gastrointestinal como dolor abdominal, heces anormales y dispepsia.

6.4 VigiAccess²⁶

La base de datos VigiAccess de la Organización Mundial de Salud (OMS) indica que desde 1997 hasta el 2022 se recuperó un total de 9418 registros que reportaron 21465 tipos de sospechas de reacciones adversas del medicamento Lanreotide.

Nº	WHO-ART TERMINOLOGY	TOTAL
1	SOC: Infecciones e infestaciones	655
2	SOC: Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	2651
3	SOC: Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)	547
4	SOC: Problemas relativos a productos	122
5	SOC: Procedimientos médicos y quirúrgicos	423
6	SOC: Trastornos cardíacos	307
7	SOC: Trastornos congénitos, familiares y genéticos	9
8	SOC: Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	847
9	SOC: Trastornos de la sangre y del sistema linfático	116
10	SOC: Trastornos del aparato reproductor y de la mama	94
11	SOC: Trastornos del metabolismo y de la nutrición	773
12	SOC: Trastornos del oído y del laberinto	65
13	SOC: Trastornos del sistema inmunológico	59
14	SOC: Trastornos del sistema nervioso	1378
15	SOC: Embarazo, puerperio y condiciones perinatales	10
16	SOC: Trastornos endocrinos	87
17	SOC: Trastornos gastrointestinales	4042
18	SOC: Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	4471
19	SOC: Trastornos hepatobiliares	432
20	SOC: Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	934
21	SOC: Trastornos oculares	167

Nº	WHO-ART TERMINOLOGY	TOTAL
22	SOC: Trastornos psiquiátricos	625
23	SOC: Trastornos renales y urinarios	196
24	SOC: Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	401
25	SOC: Trastornos vasculares	577
26	SCO: Investigaciones	1431

²⁵ Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia. DIGEMID. MINSA. [Internet]. [Fecha de consulta: jun 2022]. Disponible en: <https://www.who-umc.org/vigibase/vigilyze/>

²⁶ WHO. Uppsala Monitoring Centre. Lenalidomide. En: VigiAccess [Internet]. [Fecha de consulta: 21 jun 2022]. Disponible en: <http://www.vigiaccess.org/>

27	SOC: Circunstancias sociales	46
	TOTAL	21465

6.5 LEXICOMP²⁷

Las siguientes reacciones adversas a medicamentos e incidencias se derivan de la etiqueta del producto, a menos que se especifique lo contrario.

- >10%:
 - Cardiovascular: Bradicardia (3% a 18%), hipertensión (5% a 14%)
 - Sistema nervioso central: Dolor de cabeza (5% a 16%)
 - Dermatológico: prurito en el lugar de la inyección (≤ 17 %), erupción en el lugar de la inyección (≤ 15 %)
 - Endocrino y metabólico: diabetes mellitus (≤ 14 %), hiperglucemia (≤ 14 %), hipoglucemia (≤ 14 %), pérdida de peso (5 % a 11 %)
 - Gastrointestinales: Diarrea (26% a 65%), dolor abdominal (7% a 34%), coledistitis (2% a 27%), vómitos (5% a 19%), flatulencia (6% a 15%), náuseas (9% a 11%)
 - Hematológico y oncológico: Anemia (3% a 14%)
 - Hepático: Ictericidad (20%)
 - Inmunológico: Desarrollo de anticuerpos (≤ 11 %)
 - Local: inflamación en el lugar de la inyección (≤ 22 %), reacción en el lugar de la inyección (≤ 22 %), dolor en el lugar de la inyección (≤ 22 %), masa residual en el lugar de la inyección (≤ 22 %), induración en el lugar de la inyección (≤ 17 %), nódulo en el lugar de la inyección (≤ 17 %), sangrado en el lugar de la inyección (≤ 15 %), malestar en el lugar de la inyección (≤ 15 %), hematoma en el lugar de la inyección (≤ 15 %), extravasación en el lugar de la inyección (≤ 15 %), granuloma en el lugar de la inyección (≤ 15 %), hinchazón en el lugar de la inyección (≤ 15 %)
 - Neuromuscular y esquelético: dolor musculoesquelético (19 %)
- 1% a 10%:
 - Cardiovascular: bradicardia sinusal (3% a 7%)
 - Sistema nervioso central: Mareos (7% a 9%), depresión (7%)
 - Gastrointestinal: heces sueltas (6% a 9%), estreñimiento (5% a 8%)
 - Neuromuscular y esquelético: Artralgia (7% a 10%), espasmo muscular (5%)
 - Respiratorio: Disnea (6%)
- <1 %, posterior a la comercialización y/o informes de casos: absceso en el lugar de la inyección, anafilaxia, angioedema, insuficiencia aórtica, colecistitis, hipotiroidismo, insuficiencia de la válvula mitral, pancreatitis, esteatorrea.

7. DATOS DE CONSUMO

No existe consumo de Acetato de Lanreotida 120 mg Solución inyectable reportado por los establecimientos de salud del Ministerio de Salud durante el año 2021:

La disponibilidad de Acetato de Lanreotida 120 mg Solución inyectable reportada por los establecimientos de salud del Ministerio de Salud a través de SISMED²⁸, actualizada al

²⁷ Lexicomp. Daratumumab: Drug information. Topic 105443 Version 159.0 [Internet]. [citado 12 jun 2022]. Disponible en: <https://www.uptodate.com>

²⁸ MINSa. SISMED. Lenalidomida. En: Disponibilidad de productos farmacéuticos. [Internet]. [Fecha de actualización: 20 jun 2022; Fecha de consulta: 20 jun 2022]. Disponible en: https://apps.salud.minsa.gob.pe/portal_sismed/

20 julio de 2022, reporta que no hay disponibilidad de este producto farmacéutico en ningún establecimiento farmacéutico público del MINSA.

8. RESUMEN DE LA EVIDENCIA DE COSTOS

Para el análisis se consideró los costos de Acetato de Lanreotida 120 mg Solución inyectable reportados en el Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos, en un establecimiento farmacéutico privado.

Reporte de Precio de Medicamento

Producto Farmacéutico	Unidad de manejo	Precio promedio por unidad
Acetato de lanreotide 120 mg Solución inyectable en jeringa precargada	Solución inyectable	s/. 9735

Costo tratamiento por paciente

Medicamento	Dosis titulable	Costo unitario	Cantidad por 12 mes	Costo tratamiento/paciente/año
Acetato de lanreotide 120 mg Solución inyectable en jeringa precargada	120mg c/28 días	s/. 9735	12 amp	s/. 116 820

9. RESUMEN

Las neoplasias neuroendocrinas que se definen como neoplasias epiteliales con diferenciación neuroendocrina predominante, surgen en todo el cuerpo y pueden presentarse en el páncreas o el tracto gastrointestinal tubular, conociéndose como tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (TNE-GEP). La tasa proliferativa, evaluada por el recuento mitótico y el índice de marcaje Ki-67, tiene importancia pronóstica en TNE bien diferenciados, independientemente del estadio del tumor. Además, sirve para clasificar y graduar con precisión el tumor y proporcionar una mejor guía para la quimioterapia.

Lanreotida es un octapéptido análogo de la somatostatina natural. Presenta una elevada afinidad por los receptores de la somatostatina humana (SSTR) 2 y 5 y menos afinidad por los SSTR 1, 3 y 4. La lanreotida es más activa que la somatostatina natural y muestra una mayor duración de la acción. Lanreotida muestra una acción antisecretora exocrina general, inhibe la secreción basal de motilina, del péptido inhibidor gástrico y del polipéptido pancreático, pero no tiene efectos significativos sobre la secreción en ayunas de secretina o gastrina. Además, disminuye los niveles plasmáticos de cromogranina A y de 5-HIAA (ácido



5-hidroxiindolacético) en orina en pacientes con TNEs-GEP y niveles elevados de estos marcadores tumorales.

Acetato de Lanreotide 120 mg Solución inyectable no se encuentra incluida en la 22da Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS ni en el PNUME para el tratamiento de tumores neuroendocrinos de origen gastroenteropancreáticos de grado 1 y un subgrupo de grado 2 (ki-67 hasta 10%) o tumor primario de origen desconocido, donde se han excluido los lugares de origen no intestinal, con enfermedad localmente avanzada irresecable o metastásica, ni alguna otra indicación

En los sumarios y Guía de práctica clínica de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) y European Society for Medical Oncology (ESMO), se recomienda el uso de acetato de lanreotide en pacientes con tumores neuroendocrinos metastásicos del tracto gastrointestinal y pancreáticos (grado 1/2 bien diferenciado), con carga tumoral clínicamente significativa y con positividad a SSTR para el control de síntomas y/o crecimiento tumoral

- Recomendación basada del ensayo CLARINET que mostró un efecto antitumoral de lanreotide en TNE GEP metastásicos avanzados y bien diferenciados de grado 1 y grado 2 comparado con placebo.

Se encontró 3 evaluaciones de tecnologías sanitarias de acetato de Lanreotide.

- En 2017, CADTH realizó una revisión de evidencia de eficacia clínica y rentabilidad de lanreotide en el tratamiento de tumores neuroendocrinos. Esta ETS tuvo como base el ensayo CLARINET, y dos estudios no aleatorizados, con lo que los autores concluyeron que lanreotide tiene un efecto antiproliferativo y es eficaz para controlar los síntomas del síndrome carcinoide, con un perfil favorable de seguridad y tolerabilidad en pacientes con TNE. Cabe resaltar que esta ETS tiene como limitación el número reducido de estudios empleados, centrándose la evidencia en solo un ECA, mientras que los demás estudios fueron de tipo observacionales o emplearon otro análogo de somatostatina como comparador, lo cual puede generar sesgos de confusión y reducir la calidad de evidencia; debiéndose tomar con cautela estos resultados.
- En 2019 y 2020, el IETSI evaluó la eficacia y seguridad de lanreotide en pacientes adultos con diagnóstico de TNE pancreático bien diferenciado, metastásico o no resecable; y en pacientes con TNE primario gastrointestinal, estadio clínico IV, grado 2, sin tratamiento previo respectivamente. Las GPC evaluadas en ambas ETS, recomiendan el uso de lanreotide para estas indicaciones, según la base de evidencia del ensayo CLARINET; sin embargo, considerando que esta evidencia limitada y de carácter exploratorio para la población de interés solo encontró beneficio clínico en términos de PFS y a la fecha no se ha podido demostrar que este desenlace prediga desenlaces de relevancia clínica como la SG o la calidad de vida, el IETSI no aprobó el uso de lanreotide.

No se encontró revisiones sistemáticas de buena calidad metodológica que evaluaron la seguridad de Acetato de Lanreotide 120mg solución inyectable comparado con placebo en pacientes adultos con diagnóstico de tumores neuroendocrinos de origen gastroenteropancreáticos de grado 1 y un subgrupo de grado 2 (ki-67 hasta 10%) o tumor primario de origen desconocido, donde se han excluido los lugares de origen no intestinal, con enfermedad localmente avanzada irresecable o metastásica.

Se encontró 01 ECA que respondió a nuestra pregunta PICO, el ensayo CLARINET, estudio de fase III aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo que evaluó la eficacia y seguridad de lanreotide en pacientes con tumores neuroendocrinos avanzados, bien diferenciados o moderadamente diferenciados, no funcionales, con receptor de



somatostatina positivo de grado 1 o 2 (un índice de proliferación tumoral Ki-67 <10%) y estado de progresión de la enfermedad documentado.

- Un total de 204 pacientes fueron aleatorizados para recibir lanreotida 120 mg subcutánea cada 28 días o placebo, durante 96 semanas, con una mediana de exposición al fármaco del estudio de 24,0 meses en el grupo de lanreotida y de 15,0 meses en el grupo de placebo.
- Como desenlace primario, se tomó en cuenta la mediana de PFS, el cual no se alcanzó en el grupo con lanreotida frente a 18 meses en el grupo placebo (HR 0,47; IC 95% 0,3-0,73; $p < 0,001$; RRR 53%); mientras que como desenlace secundario se consideró la SG, en el cual solo dos pacientes fallecieron y ninguno se consideró relacionado al tratamiento. Después del estudio ocurrieron 32 muertes, debiéndose interpretar el análisis de supervivencia global con precaución debido al cruce de tratamientos, y la incertidumbre sobre tratamientos recibidos después de la progresión. Así mismo, no se encontró diferencias con respecto a la calidad de vida entre ambos grupos. En términos de seguridad, lanreotida se asoció con más eventos adversos gastrointestinales como diarrea, hiperglucemia y colelitiasis comparado con placebo.
- Cabe resaltar que los resultados de los análisis de seguimiento del ensayo CLARINET, en términos de PFS corroboran el beneficio de lanreotida sobre placebo; estimándose que la mediana de PFS en pacientes que recibieron lanreotida 120 mg fue de 32,8 meses (IC 95 %: 30,9 - 68,0) con una mediana de duración de tratamiento de 40 meses.
- Entre las limitaciones del ensayo de extensión abierta es que no se diseñó específicamente para medir la eficacia y, en contraste con el estudio principal, fue abierto, careció de un grupo control y se basó en estimaciones de PFS en la enfermedad progresiva evaluada localmente en lugar de centralmente. No obstante, la estimación de la mediana de PFS para lanreotida se basó en un análisis de intención a tratar del estudio central controlado aleatorio.

El CENAFyT, al 30 de junio de 2022, cuenta con 02 registros que reportaron 03 reacciones adversas asociadas al principio activo Lanreotida inyectable. Las reacciones adversas reportadas fueron a nivel gastrointestinal como dolor abdominal, heces anormales y dispepsia.

El costo del tratamiento de Acetato de lanreotida 120 mg Solución inyectable en Jeringa precargada para el tratamiento de pacientes con tumores neuroendocrinos de origen gastroenteropancreáticos de grado 1 y un subgrupo de grado 2 (Ki-67 hasta 10%) o tumor primario de origen desconocido, donde se han excluido los lugares de origen no intestinal, con enfermedad localmente avanzada irreseccable o metastásica de un paciente durante 1 año asciende a S/. 116 820 soles. Esta inversión podría llevar a un impacto económico en las instituciones de nuestro país, llevándolas a dejar de invertir en tecnologías más costo-efectivas.

10. CONCLUSIONES

En base a la revisión de la solicitud presentada respecto al medicamento Acetato de lanreotida 120 mg Solución inyectable en Jeringa precargada para el tratamiento de pacientes con tumores neuroendocrinos de origen gastroenteropancreáticos de grado 1 y un subgrupo de grado 2 (Ki-67 hasta 10%) o tumor primario de origen desconocido, donde se han excluido los lugares de origen no intestinal, con enfermedad localmente avanzada irreseccable o metastásica, el Equipo Técnico acuerda **no incluir** este medicamento en la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales vigente.



ANEXO Nº 01: Estrategia de búsqueda de la información.

Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado respuesta pregunta clínica
MEDLINE PUBMED	Árbol de búsqueda Resultados	0 MA 1 ECA
	("lanreotide" [Supplementary Concept] and (neuroendocrine tumor* or "Gastro-enteropancreatic neuroendocrine tumor" [Supplementary Concept])) Fecha de búsqueda: Sin restricciones Resultados: 183 <i>Meta-Analysis, Systematic Review: 4</i> <i>Controlled Clinical Trial, Randomized Controlled Trial: 14</i>	