



Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud

**Efectividad y seguridad de everolimus
en terapia combinada con análogos de
la somatostatina en pacientes con
tumores metastásicos bien
diferenciados de bajo grado o grado
intermedio de origen neuroendocrino**

Reporte N° 131

Diciembre de 2014

El Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, es una corporación sin ánimo de lucro, de participación mixta y de carácter privado, con patrimonio propio, creado según lo estipulado en la Ley 1438 de 2011. Su misión es contribuir al desarrollo de mejores políticas públicas y prácticas asistenciales en salud, mediante la producción de información basada en evidencia, a través de la evaluación de tecnologías en salud y guías de práctica clínica, con rigor técnico, independencia y participación. Sus miembros fundadores son el Ministerio de Salud y Protección Social, el Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación - Colciencias, el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, el Instituto Nacional de Salud - INS, la Asociación Colombiana de Facultades de Medicina - ASCOFAME y la Asociación Colombiana de Sociedades Científicas.

Autores

Esperanza Peña Torres Enfermera, MSc en Administración en Salud, MSc en Epidemiología Clínica. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Ricardo Brugés Maya. Médico internista, Oncólogo Clínico. Instituto Nacional de Cancerología.

Egdda Patricia Vanegas Escamilla. Química Farmacéutica. Especialista en Gerencia en Salud Pública, MSc. en Diseño y Gestión de Procesos, Phd(c) en Ingeniería. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Patricia Tamayo, Fundación SIMMON (Sinergias Integradas para el Mejoramiento del Manejo Oncológico).

Agradecimientos

Los autores expresan sus agradecimientos a Luis Hernando Tocaruncho Ariza del Ministerio de Salud y Protección Social por sus comentarios al documento.

Revisión por pares

Laura Catalina Prieto Pinto MD. Especialista en epidemiología. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Entidad que solicita la evaluación de tecnología

Esta evaluación de tecnología será realizada a pedido del Ministerio de Salud y Protección Social, en el marco de la actualización ordinaria del Plan Obligatorio de Salud para el año 2015.

Fuentes de financiación

Ministerio de Salud y Protección Social e Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, en el marco del Convenio 755.

Conflictos de interés

Los autores de este reporte declararon, bajo la metodología establecida por el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que pueda afectar el desarrollo de esta evaluación de tecnología.

Declaración de independencia editorial

El desarrollo del reporte, así como la formulación de sus conclusiones, se realizarán de manera independiente, transparente e imparcial por parte del grupo desarrollador.

Derechos de autor

Los derechos de propiedad intelectual del contenido de este documento, son de propiedad conjunta del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS y del Ministerio de Salud y Protección Social. Lo anterior, sin perjuicio de los derechos morales y las citas y referencias bibliográficas enunciadas.

En consecuencia, constituirá violación a la normativa aplicable a los derechos de autor, y acarreará las sanciones civiles, comerciales y penales a que haya lugar, su modificación, copia, reproducción, fijación, transmisión, divulgación, publicación o similares, parcial o total, o el uso del contenido del mismo sin importar su propósito, sin que medie el consentimiento expreso y escrito del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS y el Ministerio de Salud y Protección Social.

Citación

Este documento debe citarse de la siguiente manera:

Peña E, Brugés R, Vanegas E, Tamayo P. Efectividad y seguridad de everolimus en terapia combinada con análogos de la somatostatina en pacientes con tumores metastásicos bien diferenciados de bajo grado o grado intermedio de origen neuroendocrino. Reporte N° 131. Bogotá, D.C: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud-IETS y Ministerio de Salud y Protección Social; 2014.

Correspondencia

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS
Autopista Norte 118 - 30 Of. 201
Bogotá, D.C., Colombia.
www.iets.org.co
subdireccion.etes@iets.org.co

© Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, 2014.

Contenido

Introducción:	8
1. Condición de salud y tecnologías de interés	10
1.1. Condición de salud de interés	10
1.2. Tecnologías en salud de interés	12
2. Pregunta de evaluación	16
2.1. Formulación de la preguntas de evaluación	16
2.2. Refinamiento de las preguntas de evaluación	16
2.3. Clasificación de la importancia de los desenlaces	16
3. Métodos	17
3.1 Criterios de elegibilidad	17
3.2 Búsqueda de evidencia	19
3.3 Tamización de referencias y selección de estudios	22
3.4 Evaluación de la calidad de la evidencia	22
3.5 Extracción de datos y síntesis de la evidencia	22
3.6 Análisis estadístico	23
4. Resultados	23
4.1 Búsqueda de evidencia	23
4.4 Síntesis de evidencia	24
5. Discusión	28
Referencias bibliográficas	29
Anexos	32
Anexo 1. Registros sanitarios vigentes para las tecnologías de interés	32
Anexo 2. Clasificación de la importancia de los desenlaces	36
Anexo 3. Reportes de búsqueda de evidencia en bases de datos electrónicas	37
Anexo 4. Diagrama de flujo de la búsqueda, tamización y selección de evidencia (búsqueda <i>de novo</i>)	40
Anexo 5. Listado de estudios incluidos en la evaluación	41

Anexo 6. Listado de estudios excluidos de la evaluación y razones para su exclusión.....	42
Anexo 7. Calidad de las revisiones sistemáticas incluidas en la evaluación (herramienta AMSTAR).	43
Anexo 8. Calidad de los ensayos controlados aleatorizados incluidos en la evaluación (riesgo de sesgo de la Colaboración Cochrane).....	45
Anexo 9. Calidad de los metanálisis de comparaciones indirectas o de múltiples comparaciones incluidos en la evaluación (herramienta ISPOR).....	46
Anexo 10. Características de las revisiones sistemáticas incluidas en la síntesis de evidencia.	47
Anexo 11. Características de los ensayos controlados aleatorizados incluidos en la síntesis de evidencia.	49

Listado de abreviaturas y siglas

ATC	Anatomical, Therapeutic, Chemical Classification System
ECA	Ensayo Clínico Aleatorizad
CUPS	Código Único de Procedimientos en Salud
TNE	Tumores Neuroendocrinos
ASS	Análogos de la somatostatina
E+O	Everolimus más octreotide
P+O	Placebo más octreotide
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumor
OMS	Organización Mundial de la Salud
APR	Acción Prolongada Repetible
SLP	Supervivencia Libre de Progresión
SG	Supervivencia Global
IETS	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud
INVIMA	Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos
MeSH	Medical Subject Headings
NA	No Aplica
POS	Plan Obligatorio de Salud
RSL	Revisión Sistemática de la Literatura

Introducción:

Los tumores neuroendocrinos (TNE), definidos como neoplasias epiteliales con diferenciación neuroendocrina predominante, pueden surgir en cualquier órgano del cuerpo. Algunas de las particularidades clínicas y patológicas de esos tumores son características del órgano de origen, otros atributos son comunes independientemente del sitio anatómico donde se localizan.

Según la Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) la incidencia de estos tumores aumentó de 1,9 a 5,25 casos por 100.000 habitantes entre 1973 y 2004. La prevalencia ha sido estimada en 35 casos por 100.000 habitantes.

El tratamiento estándar de primera línea incluso en enfermedad metastásica, es la resección quirúrgica del tumor primario, el tratamiento con análogos de la somatostatina ha mostrado aceptable efectividad para disminuir la progresión de la enfermedad aunque baja efectividad en respuesta tumoral. Esta terapia está predominantemente dirigida a pacientes con manifestaciones sintomáticas asociadas a la enfermedad en tumores funcionales, y ha mostrado beneficio en supervivencia libre de progresión frente a placebo en tumores bien diferenciados de bajo grado. La terapia específica para los TNE Grado 1 y Grado 2, busca impedir la progresión de la enfermedad independiente del tumor primario y de potenciales metástasis.

Esta evaluación de tecnología tiene como objetivo examinar los beneficios y riesgos del uso de everolimus para el tratamiento de pacientes con tumor de origen neuroendocrino metastásico bien diferenciado (gastrointestinal, pulmonar, pancreático), como uno de los criterios para informar la toma de decisiones relacionada con la posible inclusión de tecnologías en el Plan Obligatorio de Salud, en el marco de su actualización ordinaria para el año 2015.

Resumen ejecutivo

Objetivo: examinar los beneficios y riesgos del uso de everolimus para el tratamiento de pacientes con tumor de origen neuroendocrino metastásico bien diferenciado de grado bajo o grado intermedio (gastrointestinal, pulmonar, pancreático), como uno de los criterios para informar la toma de decisiones relacionada con la posible inclusión de tecnologías en el Plan Obligatorio de Salud, en el marco de su actualización ordinaria para el año 2015.

Metodología: se realizó una búsqueda de evidencia publicada en los últimos 5 años en las bases de datos: MEDLINE, EMBASE, la Librería Cochrane y LILACS, así como consulta a expertos temáticos, productores y comercializadores de la tecnología de interés para la evaluación. Dos evaluadores de manera independiente, tamizaron las referencias obtenidas, resolviendo las discrepancias por consenso.

Resultados: se identificaron 89 publicaciones en las bases de datos consultadas, Fueron incluidas 3 publicaciones: un ensayo una revisión sistemática de la literatura (RSL), un estudio de comparación indirecta ajustada y pareada y un ensayo clínico aleatorizado (ECA). Hasta el momento de la elaboración de este informe, con las estrategias diseñadas para la búsqueda de evidencia, hay un ECA fase 3 que evalúa la intervención de interés para esta evaluación.

Conclusiones: Los nuevos agentes de terapia dirigida se han desarrollado e investigado en estudios recientes, pero la mayoría de estos, en estudios no aleatorizados. De acuerdo con los dos ECA identificados por la RSL incluida en este informe, las tecnologías de interés para esta evaluación son opciones válidas y aplicables en la práctica diaria para pacientes con tumores neuroendocrinos pancreáticos avanzados. Sin embargo, hay todavía varios aspectos no explorados tales como el posicionamiento óptimo de estas drogas entre sí y con respecto a la quimioterapia, a los radiofármacos o análogos de la somatostatina. Con los hallazgos aquí presentados no es posible obtener conclusiones sobre la eficacia comparativa para el tratamiento de pacientes con tumores metastásicos bien diferenciados de bajo grado o grado intermedio de origen neuroendocrino.

Los resultados de seguridad muestran que los eventos adversos serios son más frecuentes en el grupo asignado a everolimus más octreotide APR que en el grupo asignado a placebo más octreotide APR. Los eventos adversos más frecuentes y conducentes al abandono del tratamiento con everolimus más octerotide APR son: fatiga, diarrea, deterioro general del estado físico, enfermedad pulmonar intersticial. Los eventos adversos grado 3 a 4 fue similar para las diferentes clases de agentes. Los agentes de quimioterapia tienen altos niveles de mielosupresión reversible, emesis (especialmente antes del uso de los antieméticos modernos) y toxicidad agente específica. Las terapias dirigidas (sunitib y everolimus tuvieron menos toxicidad grado 3 a 4 comparados con los agentes quimioterapéuticos.

1. Condición de salud y tecnologías de interés

1.1. Condición de salud de interés

Los tumores neuroendocrinos (TNE), definidos como neoplasias epiteliales con diferenciación neuroendocrina predominante, pueden surgir en cualquier órgano del cuerpo. Un aspecto semántico se refiere al uso del término endocrino en lugar de neuroendocrino. Originalmente, el concepto de neoplasia neuroendocrina reflejó la hipótesis que sostenía que estos tumores eran derivados a nivel embriológico de la cresta neural, concepto refutado hace algún tiempo cuando se abogó por el abandono del término neuroendocrino en favor de endocrino, para reflejar que la mayoría de estas neoplasias epiteliales están compuestas por células de origen endodérmico. Sin embargo, las células neoplásicas poseen características de células neurales y epiteliales, por esta razón, la edición más reciente de la OMS sobre la clasificación de los estos tumores, recomienda el uso de neuroendocrino, aunque pueden entenderse los argumentos a favor de uno u otro término, se debe reconocer que son esencialmente sinónimos, y ambos ampliamente conocidos (1). En aras de la uniformidad, se utilizará neuroendocrino para este informe.

Algunas de las particularidades clínicas y patológicas de esos tumores son características del órgano de origen, otros atributos son comunes independientemente del sitio anatómico donde se localizan. El estudio de este tipo de tumores se ha concentrado en órganos específicos. Actualmente, existen varias propuestas de clasificación y nomenclatura de los TNE que difieren principalmente por el uso de términos específicos para definir el estado del tumor. En general, los TNE están divididos en dos categorías: bien diferenciados y mal diferenciados. Hay aspectos sutiles en los conceptos de diferenciación y grado. La diferenciación se refiere a la medida en que las células neoplásicas se parecen a sus homólogas no neoplásicas. Por otra parte, el grado se refiere a la agresividad biológica inherente del tumor.

La Tabla 1., muestra los sistemas de nomenclatura de los tumores neuroendocrinos existentes. Aunque no hay una coincidencia entre estos sistemas de clasificación, cada uno de ellos reconoce tres grados. En cada uno de ellos, adicionalmente, están claramente separados los tumores bien diferenciados de los pobremente diferenciados (1)

Los tumores de interés para esta evaluación son los tumores gastrointestinales, enteropancreáticos y de pulmón, bien diferenciados de bajo grado y grado intermedio.

Tabla 1. Sistemas de nomenclatura para tumores neuroendocrinos

	Pulmón y timo	Tumores neuroendocrinos gastroentero- pancreáticos	Tumores neuroendocrino s gastroentero- pancreáticos	Pulmón y timo	Páncreas
Grado	OMS (2)	ENETS (3, 4)	OMS 2010 (5)	Moran (6)	Hochwald (7)
Bajo grado	Tumor carcinoi de	Tumor neuroendocrino, grado 1 (G1)	Neoplasia neuroendocrina, grado 1	Carcinoma neuroendocr inogrado 1	Neoplasia endocrina pancreática bien diferenciada, bajo grado
Grado intermedi o	Tumor carcinoide atípico	Tumor neuroendocrino, grado 2	Neoplasia neuroendocrina, grado 2	Carcinoma neuroendocr ino, grado 2	Neoplasia endocrina pancreática bien diferenciada, grado intermedio
Alto grado	Carcinoma de células pequeñas	Carcinoma neuroendocrino grado 3 (G3), carcinoma de pequeñas células	Carcinoma neuroendocrino grado 3, carcinoma de células pequeñas	Carcinoma neuroendocr ino grado 3, carcinoma de células pequeñas	Carcinoma endocrino pancreático pobremamente diferenciado, carcinoma de células pequeñas
	Carcinoma neuroendo crino de células grandes	Carcinoma neuroendocrino grado 3 (G3), carcinoma de células grandes.	Carcinoma neuroendocrino grado 3 (G3), carcinoma de células grandes	Carcinoma neuroendocr ino grado 3 (G3), carcinoma de células grandes	Carcinoma endocrino pancreático de células grandes pobremamente diferenciado, carcinoma neuroendocrino de células grandes

Tomado de (1)

Según la Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) la incidencia de estos tumores aumentó de 1,9 a 5,25 casos por 100.000 habitantes entre 1973 y 2004. La prevalencia ha sido estimada en 35 casos por 100.000 habitantes (8).

El Cuadro 1., presenta los casos nuevos registrados en Colombia, durante los años 2009 a 2013, en el Sistema Integral de Información de la Protección Social - SISPRO.

La etiología de estos tumores no ha sido claramente establecida. El diagnóstico se hace por biopsia percutánea con aguja gruesa del órgano afectado. En las personas con TNE gastroenteropáticos la estadificación de la enfermedad se complementa con imágenes

diagnósticas y se define si la enfermedad es micro o macrometastásica. Algunas de ellas son sintomáticas (9).

La resección quirúrgica del tumor es la primera medida de tratamiento para los TNE, en muchos casos, aún con enfermedad metastásica. El tratamiento estándar de primera línea para tumores de cualquier tamaño se hace con análogos de la somatostatina que han mostrado aceptable efectividad para disminuir la progresión de la enfermedad aunque baja efectividad en respuesta tumoral. La terapia específica para los TNE Grado 1 y Grado 2, busca impedir la progresión de la enfermedad independiente del tumor primario y de potenciales metástasis. El pronóstico de los TNE está relacionado con el sitio y el tamaño del tumor. Aquellas personas con TNE susceptibles de resección quirúrgica tienen una supervivencia a los 5 años que oscila entre el 50 y el 65%. Esta cifra se ve sustancialmente disminuida si hay metástasis hepáticas, así como también si hay invasión vascular (10)

Everolimus es un medicamento inmunosupresor inhibidor del crecimiento y proliferación de células tumorales. Su actividad está dada por la inhibición selectiva de mTOR. La terapia antiproliferativa con inhibidores de la actividad enzimática de la tirosin-kinasa específico de mTOR, como el everolimus combinado con análogos de la somatostatina, ha mostrado diferencias significativas en la supervivencia libre de progresión.

Cuadro 1. Casos nuevos de tumores neuroendocrinos registrados en el periodo 2009-2013

Grupo etario	2009	2010	2011	2012	2013	Total
De 0 a 5 años	1	1		1		3
De 06 a 09 años			1			1
De 10 a 14 años	1	4	1			6
De 15 a 18 años	2	2	3	2	1	10
De 19 a 26 años	8	3	8	2	1	22
De 27 a 44 años	16	11	22	26	8	83
De 45 a 59 años	22	21	34	23	11	111
De 55 a 59 años	13	37	44	36	13	143
De 60 y más	63	79	113	90	34	379

Fuente: SISPRO (11).

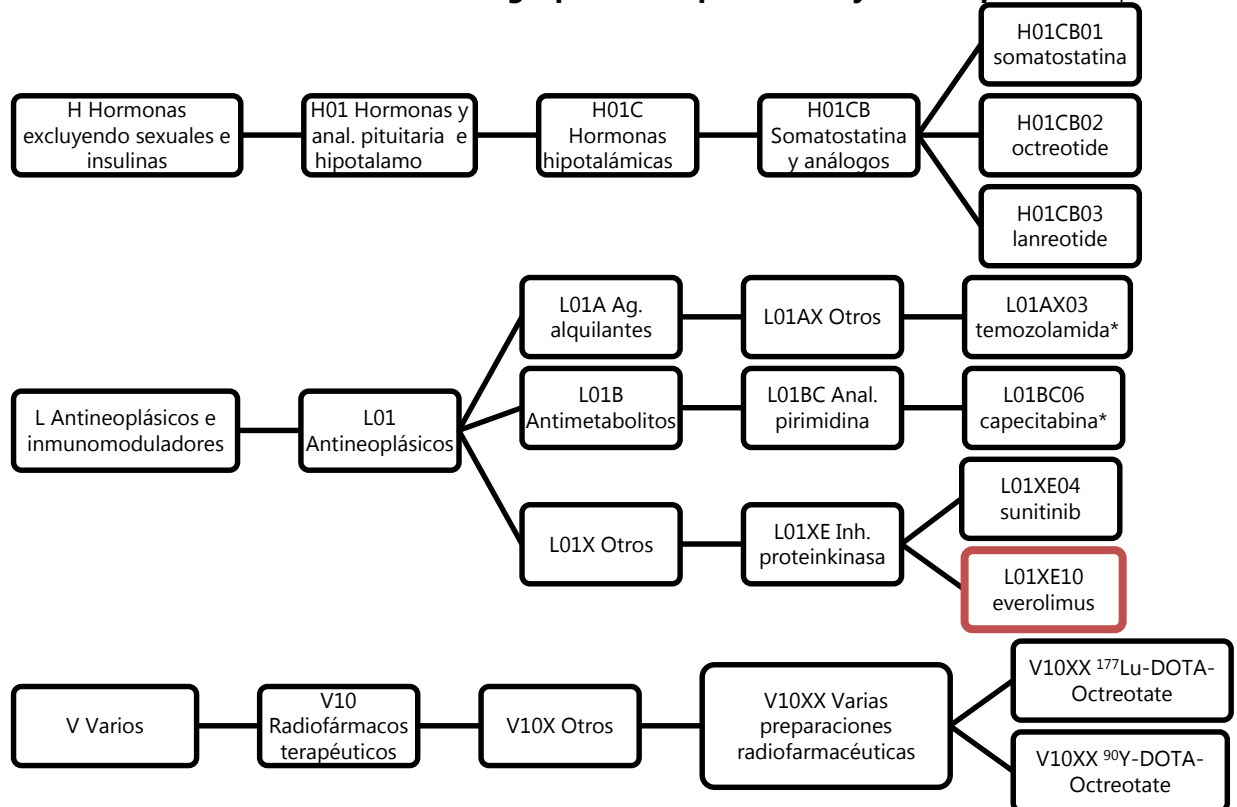
1.2. Tecnologías en salud de interés

Existen diferentes opciones terapéuticas de tratamiento para el caso de los tumores neuroendocrinos, entre ellas se indican la cirugía, quimioterapia (temozolamida + capecitabina; cisplatino más etoposido), terapia hormonal (inhibidores de la somatostatina), quimioembolización y terapia dirigida, en este último grupo se encuentran sunitinib, erlotinib y everolimus (12) y radiofármacos como 177Lu-DOTA-Octreotate ó 90Y-DOTA-Octreotate de acuerdo al tamaño del tumor(13).

1.2.1 Clasificación ATC

Everolimus está clasificado como inmunosupresor y antineoplásico, posee dos códigos ATC. En el caso de antineoplásicos pertenece al grupo de antineoplásicos y agentes inmunomoduladores, específicamente a nivel de los inhibidores de la tirosin quinasa. En la ilustración No. 1, se observa esta tecnología y los comparadores seleccionados para el desarrollo de la evaluación (14).

Ilustración 1. Estructura del grupo terapéutico y comparadores



*Terapia combinada

Fuente : modificado de (14)

1.2.2 Información del medicamento

Mecanismo de acción: es un inhibidor potente del crecimiento y proliferación de las células del tumor, células endoteliales, fibroblastos y células del músculo liso asociadas con vasos sanguíneos y reduce la glicolisis en tumores sólidos in vitro e in vivo.

Forma un complejo al unirse a la proteína intracelular FKBP-12, inhibiendo la actividad del complejo mTOR1. Al inhibir estas señales interfiere con la traducción y síntesis de proteínas reduciendo la actividad de la proteína quinasa ribosomal y la proteína de unión 4E del factor de elongación eucariótico (4EBP-1) que regula las proteínas implicadas en el ciclo celular, la angiogénesis y la glucólisis. Reduce los niveles del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), que potencia los procesos angiogénicos del tumor(15, 16).

Dosificación y forma de administración: en tumores neuroendocrinos la dosis recomendada es 10mg por vía oral al día. Debe administrarse hasta que se observe beneficio clínico o la toxicidad supere el beneficio. Debe ajustarse la dosis de acuerdo a las reacciones adversas presentadas (15, 16).

Precauciones: dentro de las advertencias (Black box warning) relacionadas con el uso en tumores neuroendocrinos se encuentran : la inmunosupresión aumenta del riesgo de infección y el desarrollo de lesiones malignas como linfoma y cáncer de piel; puede producir hiperglicemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia y cambios en los parámetros hematológicos por lo que deben ser monitorizadas; usar en precaución en pacientes con falla hepática, puede requerir ajuste de dosis; se han reportado reacciones de hipersensibilidad incluyendo angioedema y anafilaxis, el riesgo de angioedema puede ser incrementado por el uso concomitante de inhibidores de la ECA; nefrotoxicidad incluyendo elevación de creatinina, proteinuria y falla renal, por lo que requiere monitorización de las pruebas renales; puede producir infertilidad en ambos sexos; en mujeres además amenorrea secundaria, irregularidades menstruales, aumento de la hormona folículo estimulante y la hormona leutinizante; se ha reportado enfermedad pulmonar intersticial y pneumonitis no infecciosa, requiere monitoreo y ajuste del medicamento;; acumulación de fluidos incluyendo : edema periférico, derrames pericardiales y ascitis; usar con cuidado en pacientes con cirugía puede causar problemas en la curación de las heridas; emplear con cuidado en ancianos (mayores a 65 años), se han reportado mayor frecuencia de reacciones adversas; es categoría D (FDA) para uso en embarazo (15, 16).

Contraindicaciones: hipersensibilidad a everolimus o sus excipientes, o derivados de la rapamicina (como sirolimus) (15, 16).

Reacciones adversas: de acuerdo a los estudios clínicos las reacciones adversas más frecuentes¹ fueron : estomatitis, erupción, fatiga, diarrea, infecciones, náusea, disminución del apetito, anemia, disgeusia, neumonitis, disminución de peso, edema periférico, astenia, prurito, epistaxis, hiperglucemia, hipercolesterolemia, cefalea y vómitos. Las reacciones grado 3 -4² : estomatitis, anemia, hiperglucemia, fatiga, infecciones, neumonitis, diarrea, astenia, trombocitopenia, neutropenia, disnea, proteinuria, linfopenia, hipofosfatemia, erupción e hipertensión(15).

Consideraciones de manejo y ámbito de aplicación: debe ser prescrito por un médico especializado (oncólogo clínico), puede ser empleado de forma ambulatoria, debe hacerse seguimiento farmacoterapéutico dadas las características del fármaco. Debe instruirse a los pacientes en la vacunación; uso de protección solar; se aconseja a las mujeres emplear un método anticonceptivo durante su uso, incluso hasta 8 semanas después de terminar el tratamiento.

1.2.3 Información de la agencia sanitaria – INVIMA

Al realizar la búsqueda en la base de datos SIVICOS de INVIMA, se encontraron 11 registros sanitarios: 5 vigentes, 4 en trámite de renovación, 1 cancelado y uno vencido. De los vigentes 3 corresponden a la condición en salud objeto de esta evaluación. Las formas farmacéuticas y concentraciones corresponden a tabletas con o sin recubrimiento que no afectan la liberación del fármaco de 2,5mg, 5mg y 10mg (17).

Indicación aprobada de acuerdo a la presente evaluación: Está indicado *"tumores de pacientes con tumores neuroendocrinos [sic] avanzados de origen gastrointestinal, pulmonar o pancreático (NET por sus siglas en inglés)"* (17).

¹ Incidencia mayor o igual a 1/10.

² Incidencia mayor o igual a 1/100 y menor a 1/10.

2. Pregunta de evaluación

2.1. Formulación de la preguntas de evaluación

Los aspectos a tratar por la presente evaluación y la orientación de todos los pasos de su desarrollo están en el marco de la siguiente pregunta, la cual fue consultada con actores clave incluyendo médicos oncólogos y representantes de pacientes:

En pacientes con tumor de origen neuroendocrino metastásico bien diferenciado de bajo grado o grado intermedio (gastrointestinal, pulmonar, pancreático), ¿cuál es la efectividad y seguridad de everolimus en terapia combinada con análogos de la somatostatina, comparado con sunitinib, temozolamida+capecitabine, radiofármacos, análogos de la somatostatina o placebo?

P	Pacientes con tumor de origen neuroendocrino metastásico bien diferenciado de bajo grado o grado intermedio (gastrointestinal, pulmonar, pancreático)
I	Everolimus + análogos de la somatostatina
C	Sunitinib, temozolamida+capecitabine, Radiofármacos, análogos de la somatostatina, placebo
O	Supervivencia libre de progresión, supervivencia global, progresión de la enfermedad, reducción del tamaño del tumor, enfermedad estable, eventos adversos calidad de vida

Con base en la puntuación media del grupo, cada desenlace se clasificará en una de las tres categorías descritas.

2.2. Refinamiento de las preguntas de evaluación

2.3. Clasificación de la importancia de los desenlaces

La importancia relativa de los desenlaces descritos fue por parte de cada miembro del grupo desarrollador empleando la siguiente escala Likert, de acuerdo con la metodología propuesta por el GRADE Working Group.

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Desenlace no importante para la toma de decisiones (no se incluirá en el perfil de evidencia GRADE).			Desenlace importante pero no crítico para la toma de decisiones (no se incluirá en el perfil de evidencia GRADE).			Desenlace crítico para la toma de decisiones (se incluirá en el perfil de evidencia GRADE).		

Los resultados de la puntuación obtenida se presentan en el Anexo 2.

3. Métodos

3.1 Criterios de elegibilidad

A partir de la pregunta de evaluación validada se definieron los siguientes criterios de elegibilidad de la evidencia:

3.1.1. Criterios de inclusión

Población

Pacientes con tumores metastásicos bien diferenciados de bajo grado o grado intermedio de origen neuroendocrino.

Subgrupos

Pacientes con tumores neuroendocrinos pancreáticos

Tecnología de interés

Everolimus en combinación con análogos de la somatostatina

Comparadores

- Sunitinib
- Temozolamida+capecitabine
- Radiofármacos
- Análogos de la somatostatina
- Placebo

Desenlaces

- Supervivencia libre de progresión
- Supervivencia global
- Progresión de la enfermedad
- Reducción del tamaño del tumor
- Enfermedad estable
- Eventos adversos
- Calidad de vida

Tiempo

Para el desenlace de sobrevida se tuvieron en cuenta los resultados con el mayor tiempo de seguimiento, de acuerdo con lo reportado por los estudios identificados.

Estudios

- Formato de publicación: estudios disponibles como publicación completa. Los estudios publicados únicamente en formato de resumen no fueron considerados.
- Idioma de publicación: inglés o español.
- Estado de publicación: estudios publicados, en prensa o literatura gris.
- Fecha de publicación:
 - Revisiones panorámicas (*overview of reviews*) y revisiones sistemáticas: últimos 5 años.
 - Estudios primarios: sin restricción. En caso de identificar revisiones sistemáticas y que estas requieran de una actualización (ver sección “Actualización de la búsqueda de nuevos ensayos clínicos”), la inclusión de nuevos estudios primarios estuvo restringida a los estudios publicados después de la última fecha de búsqueda reportada por la revisión y la fecha actual.
- Estudios que reportan datos cuantitativos para al menos una comparación y desenlace de interés.
- Diseño: se priorizó la selección de revisiones panorámicas y revisiones sistemáticas de ensayos clínicos. Se tomaron en cuenta los criterios propuestos en el manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones para determinar que el estudio fuera una revisión sistemática. En caso de no identificar evidencia proveniente de las dos fuentes señaladas, se acudirá de forma secuencial (condicional a la disponibilidad de información) a ensayos clínicos, revisiones sistemáticas de estudios observacionales y estudios de cohortes analíticas.

Si aplica la actualización de una revisión sistemática (ver sección “Actualización de la búsqueda de nuevos ensayos clínicos”), la elegibilidad de los nuevos estudios primarios se determinará con base en el listado de estudios incluidos/excluidos y los criterios de inclusión y exclusión de la revisión que sea objeto de la actualización.

3.1.2 Criterios de exclusión

Ninguno.

3.2 Búsqueda de evidencia

Se llevó a cabo una búsqueda sistemática y exhaustiva de literatura. Todo el proceso se acogió a los estándares de calidad internacional utilizados por la Colaboración Cochrane.

3.2.1 Búsqueda en bases de datos electrónicas

Para identificar publicaciones indexadas, se consultaron las siguientes fuentes:

- MEDLINE, incluyendo los repositorios In-Process & Other Non-Indexed Citations y Daily Update (plataforma Ovid)
- EMBASE (plataforma Ovid)
- Cochrane Database of Systematic Reviews - CDSR (plataforma Wiley)
- Database of Abstracts of Reviews of Effects - DARE (plataforma Wiley)
- LILACS (Biblioteca Virtual en Salud - BVS, interfaz iAHx)

Con el objetivo de identificar publicaciones posteriores a los estudios incluidos, fueron consultadas además de las anteriores, las siguientes bases de datos:

- Cochrane Central Register of Controlled Trials - CENTRAL (plataforma Wiley)
- WHO International Clinical Trials Registry Platform ICTRP portal

Se diseñó una estrategia de búsqueda genérica con base en los términos clave “tumores neuroendocrinos” y “everolimus”. La estrategia de búsqueda estuvo compuesta por vocabulario controlado (MeSH, Emtree y DeCS) y lenguaje libre, considerando sinónimos, abreviaturas, acrónimos, variaciones ortográficas y plurales. La sintaxis se complementó con expansión de términos controlados, identificadores de campo, truncadores, operadores de proximidad y operadores booleanos, y se limitó empleando filtros validados (propios de cada base de datos) para revisiones sistemáticas y estudios primarios. Esta estrategia se validó mediante una consulta con expertos temáticos y se adaptó para las diferentes fuentes de información.

La búsqueda de revisiones se limitó a literatura publicada en los últimos 5 años. Para la búsqueda de estudios primarios no se aplicó ninguna restricción en la fecha de publicación, excepto cuando se trató de la actualización de la búsqueda de nuevos ensayos clínicos, la búsqueda se restringió a la última fecha de búsqueda reportada por la revisión y la fecha actual.

Las búsquedas se realizaron sin restricción de idioma. En el proceso de selección de estudio se respetó la consideración explícita en los criterios de elegibilidad de incluir estudios publicados en idioma inglés o español.

3.2.2 Otros métodos de búsqueda

Se envió un listado de los estudios seleccionados al grupo de expertos temáticos, a los productores y comercializadores de la tecnología evaluada y de sus comparadores, indagando sobre la disponibilidad de estudios adicionales (publicados o no publicados) que cumplieran con los criterios de elegibilidad descritos en este protocolo.

Se realizó una búsqueda manual “en bola de nieve” mediante la revisión del listado de referencias bibliográficas de los estudios seleccionados.

3.2.3 Actualización de la búsqueda de estudios primarios para una revisión sistemática

En consideración a lo propuesto por el Manual Metodológico Manual metodológico para la elaboración de evaluaciones de efectividad, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud, la revisión sistemática incluida en este informe, no fue objeto de actualización en razón a los hallazgos obtenidos en la búsqueda de estudios publicados entre la fecha de búsqueda reportada por la RSL (abril de 2012) y la fecha de realización de este informe (diciembre de 2014). Para el cumplimiento del objetivo de actualización se realizó una consulta en las bases de datos WHO International Clinical Trials Registry Platform ICTRP portal y CENTRAL para revisiones sistemáticas de ECA o MEDLINE y EMBASE para revisiones sistemáticas de otro tipo de estudio primarios, sin resultados positivos para nuevos estudios publicados.

3.2.4 Búsqueda de alertas sobre seguridad

Se realizó una búsqueda en diferentes agencias sanitarias respecto a la información acerca de la vigilancia poscomercialización.

Los resultados de esta búsqueda se presentan en la Tabla 2.

Tabla 2. Información relacionada con vigilancia poscomercialización para everolimus

Agencia Sanitaria	Fecha	Observación	Fuente
FDA	Abril 2012	<p>Aumento de la susceptibilidad de causar cánceres como linfomas, cáncer de piel resultado de la inmunosupresión.</p> <p>Aumento del riesgo de causar trombosis arterial y venosa en el riñón resultante en la pérdida del injerto, especialmente en los primeros 30 días del trasplante</p> <p>Al ser empleado como régimen inmunosupresivo con o sin terapia de inducción en pacientes con trasplante de corazón, presentó aumentos de la mortalidad asociada a infecciones severas durante los primeros tres meses de trasplante. No se recomienda emplearlo en trasplante de corazón.</p> <p>Las infecciones ocasionadas por virus del poliovirus en pacientes trasplantados pueden ocasionar resultados complejos y en algunos casos fatales, como nefropatía asociada al poliovirus, virus JC asociado a leuco encefalopatía múltiple progresiva. Este riesgo debe ser considerado por el médico tratante.</p>	http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm303659.htm

Agencia Sanitaria	Fecha	Observación	Fuente
		Se requiere ajuste de dosis de la ciclosporina si se toma concomitantemente con everolimus, dado el riesgo de nefrotoxicidad.	http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm258494.htm
	Octubre de 2012	Se han presentado casos de tromboembolismo pulmonar durante la postcomercialización.	
	Febrero de 2013	Los inhibidores m-TOR ((mammalian Target of Rapamycin) se asocia con un incremento en la trombosis hepática arterial. Everolimus no debe ser administrado antes de completar 30 días del trasplante.	
	Mayo 2011	Se han reportado casos de falla renal incluyendo falla renal aguda, resultando en algunos casos en desenlace fatal.	
	Febrero de 2014	<p>Puede demorar la cicatrización de heridas y aumenta la posibilidad de complicaciones como : dehiscencia, hernia incisional, linfocela y seroma.</p> <p>Puede causar daño fetal, teniendo en cuenta su mecanismo de acción. Debe emplearse un método anticonceptivo adecuado hasta 8 semanas después de haber terminado el tratamiento.</p> <p>En los estudios de tumores neuroendocrinos se aumentó el porcentaje de mujeres con irregularidades menstruales 5 de 46 (11%).</p>	
	Julio de 2014	<p>Debe considerarse el diagnóstico de infecciones oportunistas como Neumonía por <i>Pneumocystis jiroveci</i>; esto puede estar asociado al uso de corticosteroides u otros agentes inmunosupresores. Debe considerarse realizar profilaxis en estos casos.</p> <p>Debe hacerse seguimiento a posibles reacciones adversas como: colecistitis, coledocistitis, eventos trombóticos arteriales y distrofia simpática refleja.</p>	
INVIMA	No se encontró información relacionada		https://www.invima.gov.co/images/pdf/farmacovigilancia_alertas/Consolidado%20alertas_2012.pdf
EMA	No se encontró información relacionada		http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001038/WC500022814.pdf
MHRA	No se encontró información relacionada en las secciones de "Drug alerts" y "Safety warnings and messages for medicines".		http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Safetywarningsandrecalls/DrugAlerts/index.htm

Fuente: Modificado de (15, 18-21)

3.2.5 Gestión documental

Para garantizar la reproducibilidad y transparencia en los métodos de búsqueda de evidencia, el Anexo 3 presenta las estrategias que fueron diseñadas para la obtención de publicaciones, así como los resultados obtenidos en cada base consultada. Las estrategias de búsqueda y sus resultados fueron almacenados en formato electrónico. Los resultados de las búsquedas fueron almacenadas en una biblioteca del programa EndNote X6®, donde se eliminaron las publicaciones duplicadas.

Los resultados de este paso se resumen mediante el diagrama de flujo PRISMA (22).

3.3 Tamización de referencias y selección de estudios

Las referencias fueron tamizadas por dos revisores de forma independiente, examinando los títulos y resúmenes frente a los criterios de elegibilidad predefinidos. En caso de duda sobre el cumplimiento de los criterios de elegibilidad, se revisó el texto completo de los estudios preseleccionados para orientar la decisión. Los desacuerdos entre los revisores fueron resueltos por consenso.

A partir del grupo de referencias preseleccionadas, se realizó la selección de estudios; para esto, un revisor verificó que el estudio cumpliera los criterios de elegibilidad (de inclusión y de no exclusión) mediante la revisión de cada publicación en texto completo. Cuando se identificaron múltiples publicaciones de un mismo estudio, se tomó en cuenta el reporte con fecha de publicación más reciente.

Los resultados de este paso se presentan en el diagrama de flujo PRISMA (22), Anexo 4.

3.4 Evaluación de la calidad de la evidencia

La calidad de los estudios seleccionados fue evaluada por un epidemiólogo clínico, empleando las siguientes herramientas:

- Revisiones panorámicas y revisiones sistemáticas: AMSTAR (23).
- Revisiones sistemáticas con comparaciones indirectas o meta-análisis en red: herramienta ISPOR (24).
- ECA: riesgo de sesgo de la Colaboración Cochrane (25)

3.5 Extracción de datos y síntesis de la evidencia

Los estimadores del efecto fueron extraídos y resumidos a partir de las revisiones sistemáticas sistemática que obtuvo el mayor puntaje en la evaluación con AMSTAR.

Se consideró pertinente incluir más de una revisión si la evidencia provista por cada publicación es complementaria en términos de comparaciones y desenlaces.

No fueron consideradas como válidas las probabilidades de *rankings* de tratamientos, si el efecto ajustado de la tecnología de interés contra placebo no fue significativo.

Las características de los estudios seleccionados fueron resumidas a partir de lo reportado en las publicaciones originales, empleando formatos estandarizados. Los hallazgos para cada comparación y desenlace de interés, se presentan en formato narrativo o en tablas de resumen de evidencia.

Todo el proceso estuvo a cargo de un revisor y se complementó la evaluación de calidad con un segundo revisor, confrontando los resultados incluidos en el reporte de evaluación con los resultados presentados en las publicaciones originales.

3.6 Análisis estadístico

No se identificaron nuevos ensayos clínicos para la revisiones sistemáticas seleccionada como fuente de evidencia, se evaluó la pertinencia de actualizar los estudios integrativos incluidos (revisiones sistemáticas/metanálisis) para las comparaciones y desenlaces de interés, verificando en primera instancia que no existiera heterogeneidad importante entre los estudios a combinar en términos clínicos (población, intervenciones, comparadores y desenlaces) y metodológicos (de diseño de los estudios). Si los estudios incluidos no tuvieron nuevos datos para proceder con la actualización, se presenta el rango de efectos por desenlace, de acuerdo con el estimador presentado en los estudios primarios.

4. Resultados

4.1 Búsqueda de evidencia

Los resultados de la búsqueda de evidencia se presentan en el Anexo 3, después de remover duplicados, se obtuvo un total de 69 estudios.

4.2 Tamización de referencias y selección de estudios

Los resultados de la tamización de referencias y selección de estudios se presentan en el Anexo 4 El listado de los estudios incluidos y excluidos se presenta en los Anexos 5 y 6

4.3 Calidad de la evidencia

La calidad de la evidencia fue realizada por una epidemióloga clínica (EP) y se presenta en los Anexos 7, 8, 9.

4.4 Síntesis de evidencia

Los resultados de las búsquedas realizadas no mostraron resultados de estudios integrativos para la evaluación de interés, por esa razón fue necesario incluir resultados con base en el ECA Fase 3 de Pavel y cols (26), calificado como un estudio con alto riesgo de sesgo de acuerdo con los resultados obtenidos por la evaluación de calidad de con la herramienta de riesgo de sesgo de la Colaboración Cochrane.

Para el subgrupo de pacientes con tumores neuroendocrinos pancreáticos se incluyó la revisión sistemática de Valle y cols (27), calificada como de alta calidad considerando el puntaje obtenido con la herramienta AMSTAR.

Adicionalmente, fue incluido el estudio Signorovitch y cols (28) que realiza una comparación indirecta entre everolimus y sunitib con base en los datos individuales de pacientes incluidos en el estudio de Yao y cols (29) y el estudio de Raymond y cols (30). Este estudio fue calificado como de alta calidad de acuerdo con los aspectos propuestos por la lista de chequeo elaborada ISPOR (24).

4.5 Descripción de los estudios

El estudio de Pavel (26) es un ECA fase 3, realizado entre enero de 2007 y abril de 2010. Enroló 429 participantes, 216 fueron asignados a recibir everolimus más octreotide de acción prolongada repetible (APR) y 213 pacientes asignados a recibir octreotide APR más placebo. El desenlace primario fue supervivencia libre de progresión de acuerdo con los criterios RECIST, definidos como tiempo desde la aleatorización hasta el primer registro de progresión de la enfermedad o muerte por cualquier causa. El análisis de eficacia fue realizado con todos los pacientes asignados a los brazos de tratamiento. En el brazo asignado a la intervención everolimus más octreotide APR 37 pacientes (17%) terminaron el estudio, en el brazo asignado a octreotide APR más placebo 34 pacientes (16%) terminaron el estudio.

4.6 Efectividad y seguridad

La Tabla 3., muestra los resultados de efectividad del estudio de Pavel y cols (26). Para el desenlace principal de interés, la mediana libre de progresión la combinación de everolimus más octreotide APR obtuvo un HR 0.77 (IC 95% 0.59-1.00)

Tabla 3. Efecto del estudio de tratamiento para supervivencia libre de progresión por subgrupos

	Mediana de supervivencia libre de progresión (meses)		
	HR	E+O	P+O
Revisión central (n=429)	0.77	16.4	11.3
Revisión por investigador local	0.78	12.0	8.6
Edad			
<65 años (n=286)	0.78	19.2	13.0

≥65 años (n=143)	0.75	13.9	11.0
Sexo			
Hombre (n=221)	0.85	13.7	13.0
Mujer (n=208)	0.73	17.1	11.1
Estado del tumor según criterios OMS			
OMS=0 (n=251)	0.67	21.8	13.9
OMS >0 (n=176)	0.81	13.6	8.3
Grado histológico del tumor			
Bien diferenciado (n=341)	0.74	18.3	13.0
Moderadamente diferenciado (n=68)	0.82	13.7	7.5
Sitio primario del tumor			
Intestino delgado (n=224)	0.77	18.6	14.0
Pulmón (n=44)	0.72	13.6	5.6
Colon (n=28)	0.39	29.9	13.0
Otro (n=132)	0.77	14.2	11.0
Tratamiento previo con ASS			
Sí (n=339)	0.81	14.3	11.1
No (n=90)	0.63	25.2	13.6
Quimioterapia previa			
Sí(n=130)	0.70	13.9	8.7
No (n=299)	0.78	19.2	12.0

Tomado de (26)

La revisión sistemática de Valle y cols 2014 incluyó 47 estudios con todas las comparaciones de interés para esta evaluación. Terapias dirigidas dos ECA y 6 estudios no comparativos, agentes quimioterapéuticos. Por el mayor nivel de evidencia los resultados son basados en los ECA. La quimioterapia fue analizada a través de dos ECA publicados en 1980 y 1992, el primero establece que una quimioterapia doble (estreptozocina + 5FU) resultó en una tasa de respuesta superior 63% *versus* 36%; supervivencia global 26 *versus* 16,5 comparada contra monoterapia de estreptozocina en 82 pacientes aleatorizados. En el estudio de seguimiento que comparó clorozotocina *versus* estreptozocina/doxorubicina contra estreptozocina/5FU, los pacientes con quimioterapia combinada, de nuevo obtuvieron mejores resultados con tasa de respuesta de 69% y supervivencia general de 2.2 años reportada para la combinación estreptozocina/doxorubicina que fue el régimen más activo aunque se asoció a toxicidad significativa. La quimioterapia fue adoptada como el estándar de cuidado con base en los resultados de estos dos ECA primeros.

Los dos más ECA más recientes controlados evaluaron los agentes de terapia dirigidas sunitinib y everolimus, estos son los primeros y actualmente, los únicos estudios publicados que documentaron mejoría en supervivencia libre de progresión comparada con la mejor terapia de soporte/placebo. Ambos estudios tuvieron un diseño similar: selección de un subgrupo homogéneo de pacientes (TNE pancreáticos bien diferenciados con confirmación patológica y evidencia de enfermedad libre de progresión). Sunitinib contra placebo

demostró una SLP de 11.4 contra 5.5 meses HR 0.42 (IC 95% 0.26-0.66) $p < 0.0001$. Everolimus contra placebo también tuvo un efecto similar en SLP de 11.0 contra 4.6 meses HR 0.35 (0.27-0.45) $p < 0.001$. Aunque ninguno de los agentes de terapia dirigida reportó una mejoría significativa de supervivencia global comparada con el placebo, este desenlace no pudo evaluarse confiablemente debido al gran cruce de placebo a tratamiento activo (69% de los pacientes en el ECA de sunitinib y 74% en el de everolimus). Un análisis exploratorio que trató de corregir el entrecruzamiento de los participantes sugiere un mejoramiento de la SG para sunitinib comparada con placebo.

No fue posible obtener conclusiones sobre la eficacia comparativa de las diferentes intervenciones debido a la heterogeneidad entre los estudios. Hubo variación significativa en la duración del seguimiento entre los estudios lo que limita la evaluación de los desenlaces de supervivencia. La comparabilidad de la efectividad entre los estudios también estuvo limitada por diferencias en los criterios de selección las características de base y los criterios de respuesta usados en estos estudios. La diferencia en la SLP pudo deberse a estudios que no requirieron el criterio de evaluar la enfermedad libre de progresión o que los participantes hubieran estado expuestos a quimioterapia antes de su enrolamiento.

La importancia de los criterios de respuesta en estos estudios fue ilustrada por dos ECA que establecieron la estreptozocina combinada con fluoracilo o doxorubicina como el tratamiento de elección de losTNE pancreáticos con base en "tasas de respuesta" de 45 a 69%, sin embargo estas "respuestas" incluyeron reducción en la hepatomegalia clínica, mejoría bioquímica o regresión radiográfica. En los últimos 30 años los avances en las técnicas de imágenes han resultado en una determinación más precisa de la carga tumoral y han validado criterios para describir la respuesta tumoral como los criterios OMS y más recientemente RECIST. Varios estudios subsiguientes que han usado estas definiciones radiográficas más estrictas de respuesta en lugar de las definiciones clínicas no han podido confirmar las altas tasas de respuesta vistas en los primeros estudios.

En el estudio de comparaciones indirectas de Signorovitch, la comparación apareada y ajustada el everolimus tuvo una SLP similar al sunitinib HR 0.84 (IC 95% 0.46-1.53), $p=0.578$ (28)

En la comparación indirecta apareada y ajustada de supervivencia global, excluyendo los datos de la rama de placebo debido al entrecruzamiento el everolimus se asoció con supervivencia general similar al sunitinib (HR 0.81; IC 95% 0.49-1.31) $p=0.383$ (28).

Calidad de vida relacionada con la salud

A pesar de la importancia cada vez mayor de los desenlaces reportados por pacientes en la evaluación de la eficacia en los tratamientos la calidad de vida relacionada con la salud, rara vez ha sido evaluada en esta población de pacientes. De hecho, solamente dos estudios

sobre sunitinib evaluaron la calidad de vida usando mediciones validadas de desenlaces reportados por pacientes. En ambos estudios a pesar de sus toxicidades inherentes el tratamiento activo no resultó en un detrimento significativo con respecto a la línea de base en las medidas generales de calidad de vida comparado con el mejor tratamiento de soporte.

4.4.2. Seguridad

Los resultados de seguridad para el estudio de Pavel y cols., muestran que se presentaron eventos adversos serios en 122 pacientes (57%) en el grupo asignado a everolimus más octreotide APR *versus* 73 pacientes (35%) en el grupo de placebo más octreotide APR. De estos pacientes 41 (19%) *versus* 9 (4%), reportaron efectos relacionados con el tratamiento. Los eventos adversos más frecuentes y conducentes al abandono del tratamiento con everolimus más octerotide APR fueron: fatiga en 5 pacientes (2%), diarrea en 4 pacientes (2%), deterioro general del estado físico en 4 pacientes (2%), enfermedad pulmonar intersticial en cuatro pacientes (2%) y neumonía en 4 pacientes (2%).

La RSL de Valle y cols (27), muestra que en general la incidencia reportada de eventos adversos grado 3 a 4 fue similar al perfil previamente caracterizado para las diferentes clases de agentes. Los agentes de quimioterapia tienen altos niveles de mielosupresión reversible, emesis (especialmente antes del uso de los antieméticos modernos) y toxicidad agente específica (por ejemplo cardiotoxicidad inducida por doxorubicina y diarrea inducida por la fluoropirimidina). Las terapias dirigidas (sunitib y everolimus tuvieron menos toxicidad grado 3 a 4 comparados con los agentes quimioterapéuticos, experiencia similar de estas drogas con otros tipos de tumores.

5. Discusión

Los resultados aquí presentados indican que la población propuesta en la pregunta de evaluación, incluye una población heterogénea que a la fecha de elaboración de este informe y de acuerdo con los resultados obtenidos en las búsquedas de evidencia, solamente cuenta con un ECA de fase 3 que muestra los resultados obtenidos como efecto de la intervención de interés.

Para el subgrupo de pacientes con tumores neuroendocrinos pancreáticos no es posible concluir la efectividad de las intervenciones bajo comparación debido a que como lo señala el estudio de Valle y cols (27) durante las últimas tres décadas los criterios para evaluar la respuesta en TNE pancreáticos han progresado de respuestas clínicas/biológicas al uso de criterios validados OMS y RECIST. Sin embargo, estos criterios han sido validados para la quimioterapia citotóxica.

Los nuevos agentes de terapia dirigida se han desarrollado e investigado en estudios recientes, pero la mayoría de estos, en estudios no aleatorizados. De acuerdo con los dos ECA identificados por Valle y cols, estos agentes son opciones válidas y aplicables en la práctica diaria para pacientes con tumores neuroendocrinos pancreáticos avanzados. Sin embargo hay todavía varios aspectos no explorados tales como el posicionamiento óptimo de estas drogas entre sí y con respecto a la quimioterapia. La seguridad, viabilidad y efectividad de combinar estos tratamientos con otras modalidades así como su papel en otros estados de la enfermedad (27).

Referencias bibliográficas

1. Klimstra DS, Modlin IR, Coppola D, Lloyd RV, Suster S. The pathologic classification of neuroendocrine tumors: a review of nomenclature, grading, and staging systems. *Pancreas*. 2010;39(6):707-12.
2. Travis W. The concept of pulmonary neuroendocrine tumours. *Pathology and Genetics of tumors of the lung, pleura, thymus and heart*/Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK, Harris CC (eds)—lyon, France: IARC Press. 2004:19-20.
3. Rindi G, Klöppel G, Couvelard A, Komminoth P, Körner M, Lopes J, et al. TNM staging of midgut and hindgut (neuro) endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Archiv*. 2007;451(4):757-62.
4. Rindi G, Klöppel G, Alhman H, Caplin M, Couvelard A, De Herder W, et al. TNM staging of foregut (neuro) endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Archiv*. 2006;449(4):395-401.
5. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND. WHO classification of tumours of the digestive system: World Health Organization; 2010.
6. Moran CA, Suster S, Coppola D, Wick MR. Neuroendocrine Carcinomas of the Lung A Critical Analysis. *American journal of clinical pathology*. 2009;131(2):206-21.
7. Hochwald SN, Zee S, Conlon KC, Colleoni R, Louie O, Brennan MF, et al. Prognostic factors in pancreatic endocrine neoplasms: an analysis of 136 cases with a proposal for low-grade and intermediate-grade groups. *Journal of Clinical Oncology*. 2002;20(11):2633-42.
8. Young J, Percy CL, Asire AJ. Surveillance epidemiology and end results: incidence and mortality data 1973-77. 1981.
9. Medrano-Guzmán R, Ochoa-Carrillo FJ. Guías de diagnóstico y tratamiento de tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos. *pat*. 2009;47(3).
10. Fernández LR, Yero AH, Rivera YP, Quesada MY. Tumores neuroendocrinos: una revisión sobre los aspectos clínicos, diagnóstico y tratamiento.
11. Ministerio de Salud y Protección Social. Sistema Integral de Información de la Protección Social - SISPRO Bogotá D.C.2014. Available from: <http://www.sispro.gov.co/>.
12. cáncer IND. Tumores neuroendocrinos Instituto Nacional del cáncer de los Instituto de Salud de los Estados Unidos2014 [cited 2014 24/11/14]. Available from: <http://www.cancer.gov/espanol/pdq/tratamiento/celulas-de-islotas/patient/page5>.
13. Verdera S, Gómez S. Radiofármacos terapéuticos. Alabasin: 2007.
14. Methodology WCCfDS. WHOCC - ATC/DDD Index 2012 [cited 2013]. Available from: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/.
15. EMA. Ficha técnica del Producto. Everolimus - Afinitor. European Medicines Agency: 2014.
16. Home - MICROMEDEX® [Internet]. 2014 [cited 10/11/14]. Available from: <http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/>.
17. INVIMA. Sistema de Tramites en Linea - Consultas Publicas Instituto de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos2014 [cited 2014 01/05/14]. Available from: http://web.sivicos.gov.co:8080/consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp.
18. INVIMA. Búsqueda por principio activo - Farmacovigilancia 2014 [cited 2014 10 de noviembre]. Available from:

https://www.invima.gov.co/index.php?option=com_content&view=article&id=3620%3AAbusqueda-por-principio-activo&catid=191%3Afarmacovigilancia&Itemid=323.

19. MHRA MaHPRA. Drug Alerts: Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA), Market Towers, 1 Nine Elms Lane, Vauxhall, London, SW8 5NQ, UK. Telephone 020 7084 2000 (weekdays 0900 -1700), 020 7210 3000 (other times), Fax 020 7084 2353, E-mail info@mhra.gsi.gov.uk, Website www.mhra.gov.uk; 2014 [updated 2014-03-06; cited 2014 October 10th]. Available from: <http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Safetywarningsalertsandrecalls/DrugAlerts/index.htm>.

20. FDA. Safety Information - Afinitor (everolimus) Tablets [WebContent]. Office of the Commissioner; 2014 [cited 2014 20 de noviembre]. Available from: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm258494.htm>.

21. FDA. Safety Information - Zortress (Everolimus) Tablets [WebContent]. Office of the Commissioner; 2014. Available from: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm303659.htm>.

22. Liberati A, Altman D, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche P, Ioannidis J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. Journal of clinical epidemiology. 2009 Oct;62(10):e1-34. PubMed PMID: 19631507. Epub 2009/07/28. eng.

23. Shea BJ, Hamel C, Wells GA, Bouter LM, Kristjansson E, Grimshaw J, et al. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. Journal of clinical epidemiology. 2009 Oct;62(10):1013-20. PubMed PMID: 19230606. Epub 2009/02/24. eng.

24. Jansen JP, Fleurence R, Devine B, Itzler R, Barrett A, Hawkins N, et al. Interpreting indirect treatment comparisons and network meta-analysis for health-care decision making: report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices: part 1. Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research. 2011 Jun;14(4):417-28. PubMed PMID: 21669366. Epub 2011/06/15. eng.

25. Higgins J, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions 5.1.0 [updated March 2011]2011.

26. Pavel ME, Hainsworth JD, Baudin E, Peeters M, Hörsch D, Winkler RE, et al. Everolimus plus octreotide long-acting repeatable for the treatment of advanced neuroendocrine tumours associated with carcinoid syndrome (RADIANT-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet [Internet]. 2011; 378(9808):[2005-12 pp.]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/726/CN-00804726/frame.html>.

27. Valle JW, Eatock M, Clueit B, Gabriel Z, Ferdinand R, Mitchell S. A systematic review of non-surgical treatments for pancreatic neuroendocrine tumours. Cancer Treatment Reviews. 2014;40(3):376-89.

28. Signorovitch J, Swallow E, Kantor E, Wang X, Klimovsky J, Haas T, et al. Everolimus and sunitinib for advanced pancreatic neuroendocrine tumors: A matching-adjusted indirect comparison. Experimental Hematology and Oncology [Internet]. 2013; 2(1). Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/009/CN-00960009/frame.html>.

29. Yao JC, Shah MH, Ito T, Bohas CL, Wolin EM, Cutsem E, et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. The New England journal of medicine [Internet]. 2011; 364(6):[514-23 pp.]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/943/CN-00770943/frame.html>.
30. Raymond E, Dahan L, Raoul J-L, Bang Y-J, Borbath I, Lombard-Bohas C, et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. New England Journal of Medicine. 2011;364(6):501-13.

Anexos

Anexo 1. Registros sanitarios vigentes para las tecnologías de interés.

Principio activo	Registro sanitario	Nombre comercial	Consideraciones farmacéuticas	Indicación	Titular registro
EVEROLIMUS (RAD N ESTABILIZADO CON BHT AL 0.2%)	<u>INVIMA 2014M-0015287</u>	AFINITOR 3 MG DISPERSABLES	Forma farmacéutica: TD - Tableta dispersable Concentración: 3mg Vía de administración: Oral Presentación: Caja x 30 tbletas (comprimidos) en blister de PA/AL/PVC.	Pacientes con complejo de esclerosis tuberosa (tsc) asociado a un astrocitoma subependimario de células gigantes (ascg) que no requiere cirugía inmediata.	Novartis
EVEROLIMUS	<u>INVIMA 2011M-0012362</u>	AFINITOR [®] 2.5MG TABLETAS	Forma farmacéutica: TN - TABLETAS CON O SIN RECUBR. QUE NO MODIFIQUEN LIBERACION FARMACO Concentración: 2,5mg Vía de administración: Oral Presentación: Caja x 10 y 30 tabletas en blister de PA/AL/PVC.	Tratamiento de pacientes con carcinoma de células renales en estadio avanzado. Únicamente para pacientes que han fracasado en tratamiento con por lo menos un inhibidor de tirosin quinasa. Tratamiento de pacientes con astrocitoma subependimario de células gigantes (ascg) asociado a esclerosis tuberosa. Tumores de pacientes con tumores neuroendocrinos avanzados de origen gastrointestinal, pulmonar o pancreático (net por sus siglas en inglés). Mujeres postmenopáusicas con cáncer de seno avanzado con receptores hormonales	Novartis

Principio activo	Registro sanitario	Nombre comercial	Consideraciones farmacéuticas	Indicación	Titular registro
				positivos, en combinación con un inhibidor de la aromatasa, después de terapia endocrina previa. Pacientes con complejo de esclerosis tuberosa (tsc) asociado a un angiomiolipoma renal que no requiere cirugía inmediata	

Principio activo	Registro sanitario	Nombre comercial	Consideraciones farmacéuticas	Indicación	Titular registro
EVEROLIMUS	<u>INVIMA</u> <u>2010M-</u> <u>0010986</u>	AFINITOR® 5 MG TABLETAS	Forma farmacéutica: TN - TABLETAS CON O SIN RECUBR. QUE NO MODIFIQUEN LIBERACION FARMACO Concentración: 5mg Vía de administración: Oral Presentación: Caja x 10 y 30 tabletas en blister de PA/AL/PVC.	Tratamiento de pacientes con carcinoma de células renales en estadio avanzado. Únicamente para pacientes que han fracasado en tratamiento con por lo menos un inhibidor de tirosin quinasa. Tratamiento de pacientes con astrocitoma subependimario de células gigantes (ascg) asociado a esclerosis tuberosa. Tumores de pacientes con tumores neuroendocrinos avanzados de origen gastrointestinal, pulmonar o pancreático (net por sus siglas en inglés). Mujeres postmenopáusicas con cáncer de seno avanzado con receptores hormonales positivos, en combinación con un inhibidor de la aromatasa, después de terapia endocrina previa. Pacientes con complejo de esclerosis tuberosa (tsc) asociado a un angiomiolipoma renal que no requiere cirugía inmediata	Novartis

Principio activo	Registro sanitario	Nombre comercial	Consideraciones farmacéuticas	Indicación	Titular registro
EVEROLIMUS	<u>INVIMA</u> <u>2010M-</u> <u>0010704</u>	AFINITOR® 10 MG TABLETAS	Forma farmacéutica: TN - TABLETAS CON O SIN RECUBR. QUE NO MODIFIQUEN LIBERACION FARMACO Concentración: 10mg Vía de administración: Oral Presentación: Caja x 10 y 30 tabletas en blister de PA/AL/PVC.	Tratamiento de pacientes con carcinoma de células renales en estadio avanzado. Únicamente para pacientes que han fracasado en tratamiento con por lo menos un inhibidor de tirosin quinasa. Tratamiento de pacientes con astrocitoma subependimario de células gigantes (ascg) asociado a esclerosis tuberosa. Tumores de pacientes con tumores neuroendocrinos avanzados de origen gastrointestinal, pulmonar o pancreático (net por sus siglas en inglés). Mujeres postmenopáusicas con cáncer de seno avanzado con receptores hormonales positivos, en combinación con un inhibidor de la aromatasas, después de terapia endocrina previa. Pacientes con complejo de esclerosis tuberosa (tsc) asociado a un angiomiolipoma renal que no requiere cirugía inmediata.	Novartis

Fuente: modificado de (17)

Anexo 2. Clasificación de la importancia de los desenlaces.

Desenlace	Puntuación media del grupo
Supervivencia libre de progresión	8
Supervivencia global	8
Progresión de la enfermedad	8
Reducción del tamaño del tumor	8
Enfermedad estable	6
Efectos adversos	8
Calidad de vida	8

Anexo 3. Reportes de búsqueda de evidencia en bases de datos electrónicas.

Reporte de búsqueda electrónica No. 1	
Tipo de búsqueda	Nueva / Actualización
Base de datos	Medline
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	21-11-2014
Rango de fecha de búsqueda	2009-2014
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Filtro de tipo de estudio / Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	1. exp Neuroendocrine Tumors/ 139450 2. (neuroendocrine adj5 tumor\$.tw 7238 3. (gastro\$enteropancreatic adj5 neuroendocrine adj5 tumor).tw.44 4. (intestinal adj5 neoplasm\$.tw 353 5. (pancreatic adj5 neoplasm\$.tw. 2329 6. (stomach adj5 neoplasm\$.tw. 564 7. or/1-6 145051 8. (everolimus).tw.2965 9. 7 and 8 205 10.limit 9 to (yr="2009 - 2014" and "reviews (best balance of sensitivity and specificity)") 24
Referencias identificadas	24
Referencias sin duplicados	22

Reporte de búsqueda electrónica No. 2	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Embase
Plataforma	Elsevier
Fecha de búsqueda	21-11-2014
Rango de fecha de búsqueda	2009-2014
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Filtro de tipo de estudio
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 'neuroendocrine tumor'/exp 14638 #2 (neuroendocrine NEAR/5 tumor\$):ab,ti 4134 #3 'gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor'/exp 387 #4(gastroenteropancreatic NEAR/5 neuroendocrine):ab,ti AND tumor:ab,ti 445 #5 #1 OR #2 OR #3 OR #4 15245 #6 'everolimus' 14815 #7 everolimus:ab,ti 6765 #8 #6 OR #7 14815 #9 #5 AND #8 821 #10 #9 AND ([cochrane review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [systematic review]/lim)AND [2009-2014]/py AND [embase]/lim 17
Referencias identificadas	17
Referencias sin duplicados	15

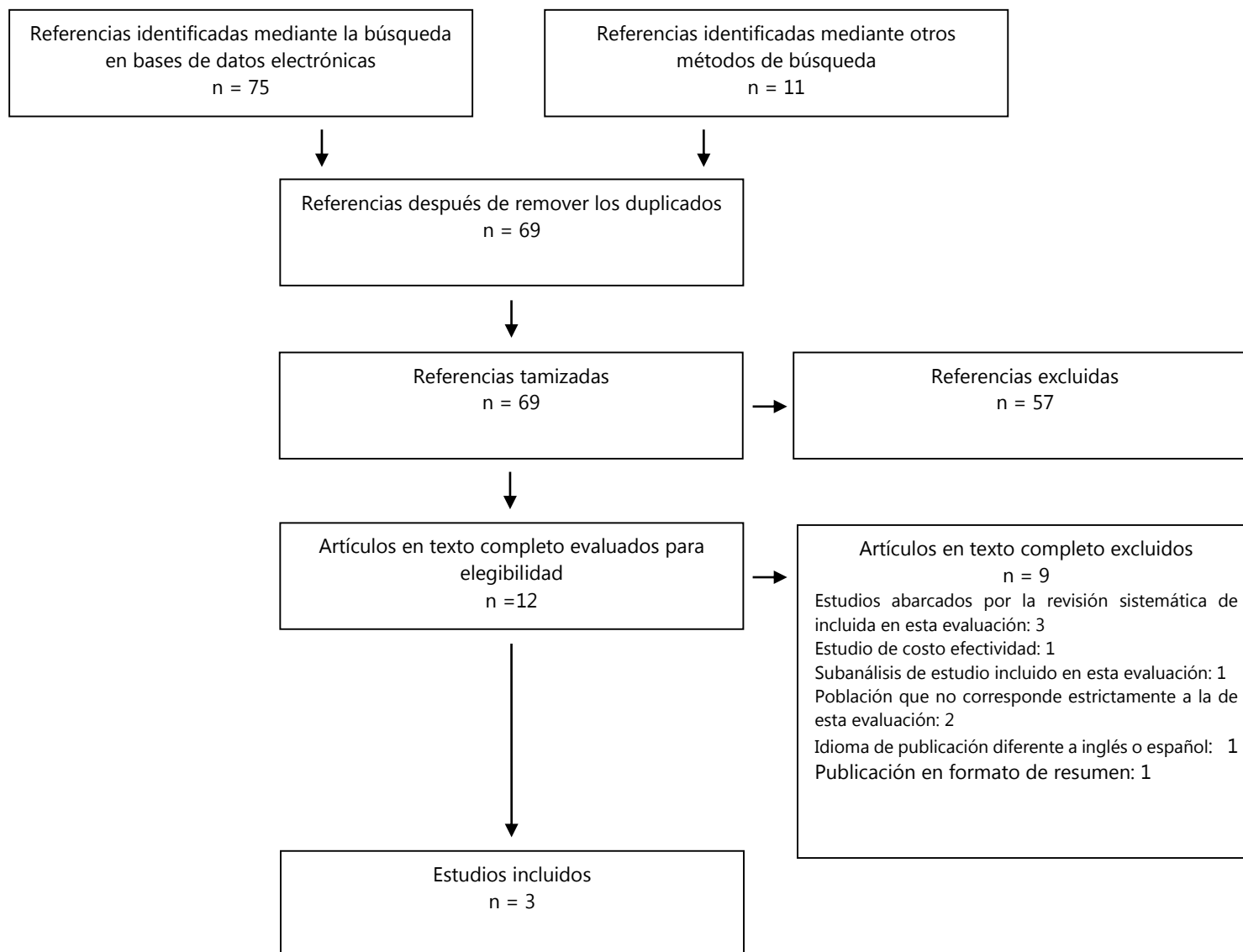
Reporte de búsqueda electrónica No. 3

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Cochane Database of Sistematic Reviews + DARE
Plataforma	Cochrane Library
Fecha de búsqueda	21-11-2014
Rango de fecha de búsqueda	2009-2014
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Filtro de tipo de estudio
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 MeSH descriptor: [Neuroendocrine Tumors] explode all trees 1371 #2 (neuroendocrine near/5 tumor\$):ab,ti 123 #3 gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor 23 #4(gastroenteropancreatic near/5 neuroendocrine):ab,ti and tumor 19 #5 #1 or #2 or #3 or #4 1429 #6 everolimus 695 #7 #5 and #6 14
Referencias identificadas	14
Referencias sin duplicados	12

Reporte de búsqueda electrónica No. 4

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	LILACS
Plataforma	Biblioteca Virtual de la Salud (Búsqueda vía formulario iAH)
Fecha de búsqueda	01-12-2014
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguno
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	(tw:(everolimus)) AND (instance:"regional") AND (db:"LILACS")
Referencias identificadas	20
Referencias sin duplicados	20

Anexo 4. Diagrama de flujo de la búsqueda, tamización y selección de evidencia (búsqueda *de novo*).



Tomado de Liberati A, Altman D, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche P, Ioannidis J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. Journal of clinical epidemiology. 2009 Oct;62(10):e1-34.

Traducción libre realizada por funcionarios de la Subdirección de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Anexo 5. Listado de estudios incluidos en la evaluación.

1. Pavel ME, Hainsworth JD, Baudin E, Peeters M, Hörsch D, Winkler RE, et al. Everolimus plus octreotide long-acting repeatable for the treatment of advanced neuroendocrine tumours associated with carcinoid syndrome (RADIANT-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study.
2. Valle JW, Eatock M, Clueit B, Gabriel Z, Ferdinand R, Mitchell S. A systematic review of non-surgical treatments for pancreatic neuroendocrine tumours. *Cancer Treatment Reviews*. 2014; 40(3):376-89.
3. Signorovitch J, Swallow E, Kantor E, Wang X, Klimovsky J, Haas T, et al. Everolimus and sunitinib for advanced pancreatic neuroendocrine tumors: A matching-adjusted indirect comparison. *Experimental Hematology and Oncology* [Internet]. 2013; 2(1).

Anexo 6. Listado de estudios excluidos de la evaluación y razones para su exclusión.

1. Castellano D, Bajetta E, Panneerselvam A, Saletan S, Kocha W, O'Dorisio T, et al. Everolimus plus octreotide long-acting repeatable in patients with colorectal neuroendocrine tumors: A subgroup analysis of the phase III RADIANT-2 study. Razón: estudio abarcado por la revisión sistemática de incluida en esta evaluación.
2. Fazio N, Granberg D, Grossman A, Saletan S, Klimovsky J, Panneerselvam A, et al. Everolimus plus octreotide long-acting repeatable in patients with advanced lung neuroendocrine tumors: analysis of the phase 3, randomized, placebo-controlled RADIANT-2 study. Razón: Corresponde al subanálisis de un estudio incluido.
3. Funakoshi T, Latif A, Galsky MD. Risk of hematologic toxicities in patients with solid tumors treated with everolimus: A systematic review and meta-analysis. Razón: población de estudio no corresponde
4. Laubner K, Brass V, Weber W, Seufert J. Current diagnostics and therapy of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NET). Razón: publicado en idioma diferente a inglés o español.
5. Neerukonda AR, Koshy S, Wu S. Risk of serious anemia with mTOR inhibitors in cancer patients: A meta-analysis of randomized controlled trials. Razón: población de estudio no corresponde
6. Nihl HSC. Everolimus (Afinitor) for advanced, unresectable or metastatic neuroendocrine tumours (Structured abstract). Razón: estudio de costo-efectividad
7. Shah MH, Ito T, Lombard-Bohas C, Wolin EM, Cutsem E, Sachs C, et al. Everolimus in patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumors (pNET): Updated results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter phase III trial (RADIANT-3). Razón: estudio ncluido en la revision sistemática de Valle 2014.
8. Strosberg JR, Lincy J, Winkler RE, Wolin EM. Everolimus in patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumors (pNET): Updated results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, phase III trial (RADIANT-3). Razón: no corresponde a una publicación en texto complete.
9. Yao JC, Shah MH, Ito T, Bohas CL, Wolin EM, Cutsem E, et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. Razón: estudio incluido en la revisión sistemática de Valle 2014.

Anexo 7. Calidad de las revisiones sistemáticas incluidas en la evaluación (herramienta AMSTAR).

Criterio	Valle 2014 (27)
1. ¿Fue provisto un diseño <i>a priori</i> ? Se establecieron antes de conducir la revisión: <ul style="list-style-type: none"> La pregunta de investigación. Los criterios de inclusión. 	Si
2. ¿La selección de los estudios y la extracción de datos fue duplicada?: <ul style="list-style-type: none"> Existieron por lo menos dos revisores independientes para la extracción de datos. Existió un procedimiento de consenso para resolver los desacuerdos. 	Si
3. ¿Se realizó una búsqueda exhaustiva de literatura?: <ul style="list-style-type: none"> La búsqueda incluyó al menos dos fuentes electrónicas. El reporte incluyó los años y las bases de datos usadas (por ejemplo, CENTRAL, EMBASE y MEDLINE). Las palabras clave, los términos MeSH y la estrategia de búsqueda fueron reportados. Todas las búsquedas fueron complementadas por consulta de revisiones, libros de texto, registros especializados, expertos en el campo de estudio específico y por revisión de las referencias en los estudios identificados. 	Si
4. ¿El estado de la publicación (por ejemplo, literatura gris) fue utilizado como criterio de inclusión?: <ul style="list-style-type: none"> Los autores declararon que se buscó literatura independientemente del estado de la publicación. Se indicó si se excluyó o no algún reporte de la revisión sistemática, con base en su estado de publicación, lenguaje, etc. 	Si
5. ¿Se presentó un listado de estudios incluidos y excluidos?	Si
6. ¿Se presentaron las características de los estudios incluidos?: <ul style="list-style-type: none"> Se presentaron los datos de los estudios originales: participantes, intervenciones y desenlaces. Se reportaron las características de todos los estudios analizados: edad, raza, sexo, nivel socioeconómico, estado, duración y severidad de la enfermedad o comorbilidades. 	Si
7. ¿La calidad de los estudios incluidos fue evaluada y documentada?: <ul style="list-style-type: none"> Se definieron <i>a priori</i> los criterios de evaluación de calidad (por ejemplo, para estudios de efectividad, si los autores decidieron incluir solamente estudios aleatorizados, doble ciego, placebo controlados, o si el ocultamiento de la asignación se empleó como un criterio de inclusión). Se consideraron ítems relevantes para otro tipo de estudios. 	Si

Criterio	Valle 2014 (27)
8. ¿Se utilizó adecuadamente la calidad de los estudios para formular las conclusiones?: ▪ Los resultados del rigor metodológico y la calidad científica se consideraron en el análisis, las conclusiones y explícitamente en la formulación de recomendaciones.	Si
9. ¿Fueron apropiados los métodos para combinar los hallazgos de los estudios?: ▪ Se realizó una prueba para asegurar que los estudios fueran combinables, para evaluar su homogeneidad (por ejemplo, prueba ji cuadrado, I ²). ▪ Si la heterogeneidad existió, se debió usar un modelo de efectos aleatorios o se debió tomar en consideración la pertinencia clínica de combinar los estudios (¿es factible combinarlos?).	NA
10. ¿Se evaluó la probabilidad de sesgo de publicación?: ▪ La evaluación del sesgo de publicación debió incluir una combinación de ayudas gráficas (por ejemplo, gráfico de embudo u otras pruebas disponibles) o pruebas estadísticas (por ejemplo, prueba de Egger).	No
11. ¿Se declaró la existencia de conflictos de interés?: ▪ Las fuentes de financiación o apoyo fueron claramente reconocidas tanto en la revisión, como en los estudios incluidos.	Si
Calidad global †	9/10 Alta

NA: no aplica.

† Calidad global: baja (puntaje entre 0-3), media (puntaje entre 4-7) y alta (puntaje entre 8-11).

Tomado de Shea BJ, Hamel C, Wells GA, Bouter LM, Kristjansson E, Grimshaw J, et al. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *Journal of clinical epidemiology*. 2009 Oct;62(10):1013-20.

Traducción libre realizada por funcionarios de la Subdirección de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Anexo 8. Calidad de los ensayos controlados aleatorizados incluidos en la evaluación (riesgo de sesgo de la Colaboración Cochrane).

Dominio	Pavel 2011
Generación de la secuencia de aleatorización (sesgo de selección)	Bajo
Ocultamiento de la asignación (sesgo de selección)	Bajo
Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización)	Bajo
Cegamiento de los evaluadores del resultado (sesgo de detección)	No claro
Datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste)	Bajo
Reporte selectivo de los resultados (sesgo de notificación)	Bajo
Otras fuentes de sesgo †	Alto
Resumen del riesgo de sesgo ††	Alto

† XXX

†† Resumen del riesgo de sesgo: bajo (bajo riesgo de sesgo para todos los dominios), alto (alto riesgo de sesgo para uno o más dominios) y no claro (riesgo de sesgo no claro para uno o más dominios).

Tomado de Higgins J, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions 5.1.0 [updated March 2011] 2011.

Traducción libre realizada por funcionarios de la Subdirección de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Anexo 9. Calidad de los metanálisis de comparaciones indirectas o de múltiples comparaciones incluidos en la evaluación (herramienta ISPOR).

Criterio		Signorovitch 2013
Introducción	¿La justificación y los objetivos del estudio se presentan con claridad?	Si
Métodos	¿La sección de métodos incluye lo siguiente?: <ul style="list-style-type: none"> Descripción de los criterios de elegibilidad Fuentes de información Estrategias de búsqueda Proceso de selección de los estudios Extracción de datos Evaluación de la calidad de los estudios incluidos 	Si
	¿Las medidas de resultado son descritas?	Si
	¿Existe una descripción de los métodos para el análisis y síntesis de la evidencia? ¿Los métodos descritos incluyen lo siguiente?: <ul style="list-style-type: none"> Descripción de los métodos de análisis/modelos Manejo de sesgos potenciales /inconsistencia Marco de análisis 	Si
	¿Los análisis de sensibilidad son presentados?	No
Resultados	¿Los resultados incluyen un resumen de los estudios incluidos en la red de evidencia? ¿Se incluyen datos de estudios individuales? ¿Se incluye la red de estudios?	Si
	¿El estudio describe una evaluación del ajuste del modelo? ¿Los modelos competidores son comparables?	Si
	¿Los resultados de la síntesis de evidencia (ITC/MTC) son presentados claramente?	Si
	¿Los análisis de sensibilidad/de escenarios son presentados?	No
Discusión	¿La discusión incluye lo siguiente?: <ul style="list-style-type: none"> Descripción/resumen de los hallazgos principales Validez interna del análisis Validez externa Implicaciones de los resultados para la población blanco 	Si
Calidad global		8/10 Alta / Baja

NA: no aplica; ITC: metanálisis de comparaciones indirectas; MTC: metanálisis de comparaciones múltiples.

Tomado de Jansen JP, Fleurence R, Devine B, Itzler R, Barrett A, Hawkins N, et al. Interpreting indirect treatment comparisons and network meta-analysis for health-care decision making: report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices: part 1. Value in health: the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research. 2011 Jun;14(4):417-28.

Traducción libre realizada por funcionarios de la Subdirección de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Anexo 10. Características de las revisiones sistemáticas incluidas en la síntesis de evidencia.

Valle 2014 (27)	
Tipo de revisión	Sistemática
Población	Pacientes con tumores neuroendocrino pancreáticos. Sin restricción por tratamiento previo por cirugía o quimioterapia
Subgrupos	
Comparaciones	<ul style="list-style-type: none"> • Quimioterapia sistémica • Terapias dirigidas (everolimus, bevacizumab, sorafenib, sunitinib, gefitinib) • Análogos de la somatostatina • Interferon/bioterapia • Terapia radionuclear inclusive terapia radionuclear receptora de péptido • Ablación por radiofrecuencia • Quimioembolización • Embolización de la arteria hepática con o sin quimioterapia • Regímenes combinados <p>Sin restricción de dosis, formulación o forma de administración</p>
Desenlaces	<ul style="list-style-type: none"> • Eficacia que incluyó supervivencia global pero no fue restringida a este desenlace • Supervivencia libre de progresión • Respuesta global objetiva • Tiempo hasta la progresión • Duración de la respuesta • Seguridad, incluyendo abandono del tratamiento ocasionado por: <ul style="list-style-type: none"> ○ Cualquier razón ○ Ausencia de eficacia ○ Eventos adversos ○ Calidad de vida relacionada con la salud
Número de estudios (diseño) y pacientes incluidos	<ul style="list-style-type: none"> • 47 estudios (52 publicaciones) • 1972 participantes • 5 ECA, 50 publicaciones correspondientes a intervenciones de un brazo, 2 publicaciones comparativas no aleatorizado
Bases de datos consultadas	<ul style="list-style-type: none"> • Medline • EMBASE • Cochrane Library • BIOSIS, • ISI Web of Knowledge.
Fuentes de literatura gris	<ul style="list-style-type: none"> • Búsqueda manual en archivos de eventos de las siguientes Sociedades científicas : <ul style="list-style-type: none"> ○ Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO por su sigla en inglés), ○ Sociedad Europea de Tumores Neuroendocrinos (ENETS por su sigla en inglés) ○ Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO por su sigla en inglés)
Fecha de búsqueda	Abril de 2012
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Sin restricción

Valle 2014 (27)	
Otros límites empleados	Ninguno
Calidad de los estudios primarios	Heterogenea
Fuentes de financiación	Abacus International, Pfizer
Conclusiones	Se requiere de nuevos estudios para confirmar la eficacia de las terapias evaluadas para definir el tratamiento ideal de los TNE pancreáticos.

Anexo 11. Características de los ensayos controlados aleatorizados incluidos en la síntesis de evidencia.

Pavel 2011 (26)	
Estado de publicación	
Diseño	Ensayo controlado aleatorizado doble ciego, Fase 3
Población	Mayores de 18 años de edad, con tumores neuroendocrinos avanzados, de bajo grado o grado intermedio y progresión de la enfermedad establecida por evaluación de imágenes diagnósticas en los últimos 12 meses.
Lugar	Alemania, Australia, Bélgica, Canadá, República Checa, Eslovaquia, España, Estados Unidos de América, Finlandia, Francia, Grecia, Holanda, Israel, Italia, Suecia, Turquía
Comparaciones	Everolimus +octreotide APR <i>versus</i> Placebo + octreotide APR
Desenlaces	Supervivencia libre de progresión
Hipótesis de investigación y tipo de análisis (por protocolo o intención de tratar)	Evaluar la terapia combinada de everolimus más octreotide en pacientes con tumores neuroendocrinos de bajo grado o grado intermedio
Tamaño de muestra (# de sujetos aleatorizados)	429
Tiempo de seguimiento	2 años
Pérdidas (%)	En el brazo asignado a everolimus más octreotide, el 17% terminó el estudio. En el brazo asignado a octreotide más placebo el 16% terminó el estudio.
Fuentes de financiación	Novartis
Conclusiones	Everolimus más octreotide APR, comparado con octreotide APR más placebo mejora la supervivencia libre de progresión en pacientes con tumores neuroendocrinos asociados a síndrome carcinoide.



Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud



Autopista Norte #118-30, oficina 201
Bogotá D.C.



contacto@iets.org.co



www.iets.org.co



ietscolombia



ietscolombia.blogspot.com



@ietscolombia