



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN – IETSI



**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA
SANITARIA N.º 031-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019
EFICACIA Y SEGURIDAD DE PASIREOTIDE PARA EL
TRATAMIENTO DE ENFERMEDAD DE CUSHING PERSISTENTE,
RECURRENTE O RECIDIVANTE A RESECCIÓN DE TUMOR
HIPOFISARIO, EN PACIENTES CON CONTRAINDICACIÓN DE
ADENECTOMÍA TRANSESEFENOIDAL**



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

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS

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

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD

Agosto, 2019



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

EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga - Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – IETSI - ESSALUD.
2. Verónica Victoria Peralta Aguilar - Sub Gerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias – IETSI - ESSALUD.
3. Paula Alejandra Burela Prado - Directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
4. José Alfredo Zavala Loayza - Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias – IETSI – ESSALUD.
5. Paola Andrea Rivera Ramírez - Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias – IETSI – ESSALUD.

REVISOR CLÍNICO:

Alberto Alejandro Teruya Gibu - Médico Endocrinólogo, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins – ESSALUD.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor y revisor clínico declaran no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al producto farmacéutico evaluado.

FUENTE DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud - EsSalud

CITACIÓN:

IETSI-ESSALUD. Eficacia y seguridad de pasireotide para el tratamiento de enfermedad de Cushing persistente, recurrente o recidivante a resección de tumor hipofisario, en pacientes con contraindicación de adenectomía transesfenoidal. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 031-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2019. Lima-Perú. 2019.

LISTA DE SIGLAS Y ACRÓNIMOS

AACE	American Society of Clinical Endocrinologists.
ACTH	Adrenocorticotropic Hormone.
BRISA	Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas.
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas.
EMA	European Medicines Agency.
EMBASE	Excerpta Medica Database.
ECA	Ensayo Clínico Aleatorizado.
ES	Endocrine Society.
ESE	European Society of Endocrinology.
ETS	Evaluación de tecnología sanitaria.
FDA	Food and Drug Administration.
GPC	Guía de práctica clínica.
GRADE	Del inglés, Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation group.
HRQOL	Del inglés, Health-Related Quality of Life.
IETSI	Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación.
IM	Vía intramuscular
LILACS	Literatura Latinoamericana en Ciencias de la Salud.
MeSH	Medical Sub Heading.
MA	Meta-análisis.
NHS England	National Health Services of England
NICE	National Institute for Health and Care Excellence.
PICO	Acrónimo utilizado para reconocer los componentes de una pregunta de investigación: Población, Intervención, Comparador, y la palabra inglesa <i>Outcome</i>
SC	Vía subcutánea
SE	Society of Endocrinology.
SSTR	Del inglés, somatostatin transmembrane receptor
TSS	Del inglés, Transsphenoidal Surgery.
UFC	Urinary free cortisol

CONTENIDO

I. RESUMEN EJECUTIVO	5
II. INTRODUCCIÓN	9
A. ANTECEDENTES	9
B. ASPECTOS GENERALES	10
C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: PASIREOTIDE	11
III. METODOLOGÍA.....	13
A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	13
B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA.....	14
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS	14
IV. RESULTADOS	15
A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA.....	16
B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA	17
i. Guías de práctica clínica.....	17
ii. Evaluación de tecnologías sanitarias	19
iii. Ensayos clínicos aleatorizados	22
V. DISCUSIÓN.....	27
VI. CONCLUSIONES	31
VII. RECOMENDACIONES	32
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	33
IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO.....	36



I. RESUMEN EJECUTIVO

- La enfermedad de Cushing es causada por un adenoma hipofisario benigno que secreta hormona adrenocorticotrópica (ACTH, por sus siglas en inglés). La enfermedad de Cushing está asociada a problemas sistémicos como: hipertensión, diabetes, obesidad, osteoporosis, enfermedad vascular y menor tiempo de vida. La enfermedad de Cushing es considerada una enfermedad rara cuya prevalencia se encuentra alrededor de 39.1 por cada 1 millón habitantes y su incidencia entre 1.2 y 2.4 casos nuevos por cada 1 millón de habitantes por año.
- El tratamiento curativo de la enfermedad de Cushing es la extracción del adenoma hipofisario mediante cirugía transesfenoidal (TSS, por sus siglas en inglés). La TSS está asociada a 2 % - 10 % de morbilidad y alrededor de 2 % de mortalidad. Las tasas de remisión inmediatas a la TSS varían entre 59 % y 98 % y las tasas de recurrencia entre 3 % y 46 %. En los casos de enfermedad persistente, recurrente o recidivante puede optarse por una segunda TSS. Sin embargo, si el adenoma no puede ser localizado en los exámenes de imágenes en lugar de la adenectomía selectiva mediante TSS puede recurrirse a: la hipofisectomía total o parcial, la radioterapia de la hipófisis, la adrenalectomía bilateral, el tratamiento farmacológico o una combinación de las anteriores opciones terapéuticas.
- Actualmente, en ESSALUD, los pacientes con enfermedad de Cushing persistente, recurrente o recidivante son tratados mediante hipofisectomía total o radioterapia de hipófisis más adrenalectomía bilateral. Estos tratamientos aumentan la tasa de remisión y permiten controlar los niveles de cortisol, pero también aumentan el riesgo de complicaciones y eventos adversos (panhipopituitarismo y síndrome de Nelson). Debido a esto, los especialistas consideran que pasireotide ayudaría a controlar el crecimiento tumoral y los niveles de cortisol, a la vez que se evitarían las complicaciones asociadas al tratamiento quirúrgico, en pacientes adultos con enfermedad de Cushing persistente, recurrente o recidivante a resección de tumor hipofisario y en quienes está contraindicado la adenectomía transesfenoidal (TSS).
- En ese sentido, el presente dictamen preliminar expone la eficacia y seguridad de pasireotide en el tratamiento de pacientes adultos con diagnóstico de enfermedad de Cushing persistente, recurrente o recidivante a resección de tumor hipofisario y tienen contraindicación de TSS.
- Pasireotide es un ciclohexapéptido análogo de la somatostatina que ejerce un efecto anti-proliferativo en los adenomas pituitarios. Pasireotide presenta una gran afinidad por los receptores de somatostatina sst1,2,3 y sst5. Esta afinidad y su actividad funcional confieren a pasireotide un mayor efecto inhibitorio de la



secreción hormonal de la hipófisis. Además, al ser metabólicamente estable (tiempo de vida media en plasma: aproximadamente 12 horas), pasireotide tendría mayor valor terapéutico que somatostatina cuyo tiempo de vida media en plasma alcanza un máximo de 3 minutos.

- La presente evaluación de tecnología sanitaria muestra la evidencia encontrada con respecto a la eficacia y seguridad de pasireotide; comparado con hipofisectomía total o radioterapia de hipófisis más adrenalectomía bilateral en términos de supervivencia global, calidad de vida, eventos adversos, control de síntomas endocrinos e insuficiencia hormonal posquirúrgica en el tratamiento de enfermedad de Cushing persistente, recurrente o recidivante a resección de tumor hipofisario en pacientes con contraindicación de TSS. No se encontró evidencia científica que evalúe el uso de pasireotide en comparación con hipofisectomía total o radioterapia de hipófisis más adrenalectomía bilateral. Sin embargo, se identificaron: una guía de práctica clínica (GPC) elaborada por la Endocrine Society que brinda recomendaciones sobre el tratamiento de pacientes con enfermedad de Cushing refractarios a cirugía o en quienes la cirugía no es una alternativa viable; dos evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS), elaboradas por la Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) y National Health Services of England (NHS England), que evaluaron la eficacia de pasireotide en pacientes con enfermedad de Cushing; y, dos ensayos clínicos aleatorizados (ECA) elaborados por Colao et al. 2012 y Lacroix et al. 2017 que evaluaron la eficacia y seguridad de pasireotide administrado a diferente dosis y por diferente vía. Esta información se utilizó como evidencia indirecta para responder a la pregunta PICO de interés del presente dictamen.
- La GPC de *Endocrine Society* recomienda radioterapia o pasireotide cuando la TSS ha fallado o cuando los pacientes con enfermedad *de novo* no son candidatos para cirugía. La evidencia utilizada para formular la recomendación sobre pasireotide proviene del reporte descriptivo de un solo ensayo clínico (Colao et al. 2012) el cual presenta varias limitaciones que reducen la confianza en sus resultados. La adrenalectomía bilateral es sugerida en pacientes con tumores secretores de ACTH ocultos o metastásicos. En los casos de enfermedad de Cushing recurrente (post TSS), con ausencia de imágenes de lesión hipofisaria evidente, puede sospecharse de un tumor oculto o metástasis; por lo tanto, la adrenalectomía bilateral es una alternativa para estos pacientes.
- Ambas ETS coinciden en reconocer las limitaciones de la evidencia disponible. Sin embargo, difieren en sus decisiones sobre el uso de pasireotide. CADTH decide no incluir pasireotide en la lista de medicamentos a utilizarse en el tratamiento de pacientes con enfermedad de Cushing en quienes la cirugía no es una opción o en quienes la cirugía falló. Por otro lado, NHS England, sí aprueba el uso de pasireotide en pacientes que requieren tratamiento médico pero que no han logrado un control adecuado de la enfermedad o que no toleran



el tratamiento con metirapona o ketoconazol. Además, aclara que pasireotide debe ser administrado solo si hay una terapia definitiva planeada (TSS, radioterapia o adrenalectomía bilateral). Este requisito muestra que pasireotide no sustituye el tratamiento quirúrgico o la radioterapia. Las limitaciones de la evidencia utilizada (Colao et al. 2012) generan incertidumbre sobre la magnitud real de la eficacia de pasireotide para controlar la enfermedad de Cushing. Debido a la incertidumbre del efecto de pasireotide sobre los signos y síntomas de la enfermedad de Cushing es posible entender la decisión de CADTH de no incluir pasireotide en la lista de medicamentos para el tratamiento de esta enfermedad y la decisión de NHS England de utilizar pasireotide solo si hay una terapia definitiva planificada.



- Los ECA de Colao et al. 2012 y Lacroix et al. 2017 evaluaron la eficacia y seguridad de pasireotide subcutáneo e intramuscular, respectivamente. Ambos ECA tuvieron dos brazos de intervención con diferente dosis de pasireotide. Sin embargo, no se realizaron comparaciones entre dosis o con otros tratamientos. Por lo tanto, los resultados reportados son insuficientes para determinar si pasireotide es más eficaz o segura que otros esquemas de tratamiento. Las dosis podían modificarse, de acuerdo con los resultados de cada paciente, pero en el ECA de Colao et al., las dosis utilizadas podían superar la dosis máxima recomendada. Estos cambios en la dosis de pasireotide impiden determinar la eficacia de pasireotide a una dosis determinada. El desenlace primario, en ambos ECA, fue el control de los niveles de cortisol libre en orina (UFC, por sus siglas en inglés *Urinary free cortisol*). Aunque el control de los niveles de cortisol se traduciría en la mejoría de los síntomas de la enfermedad de Cushing, este desenlace, por sí solo, no puede tomarse como signo de mejoría clínica sobre todo al observarse más de 40 % de eventos adversos relacionados a hiperglicemia y más de 20 % de eventos adversos serios en cada grupo de intervención. Para concluir si pasireotide es eficaz, ambos ECA establecieron proporciones esperadas de pacientes que lograban niveles de UFC normales (15 % en Colao et al. 2012 y 30 % en Lacroix et al. 2017). En ambos ECA, los intervalos de confianza del desenlace principal fueron muy amplios y cruzaron el valor de la proporción esperada de pacientes con UFC normal. Por lo tanto, es posible que la eficacia de pasireotide sea menor a lo esperado. Finalmente, ninguno de los ECA explicó los criterios utilizados para elegir los valores de las proporciones esperadas. En otras palabras, se desconoce el beneficio clínico de alcanzar dichas proporciones esperadas. Esto sumado a la incertidumbre de los resultados impide formular conclusiones sobre la magnitud de la eficacia de pasireotide o la superioridad de pasireotide, en comparación con otros tratamientos.



- Hasta la fecha no se ha encontrado evidencia que permita conocer la eficacia y seguridad comparativa de pasireotide frente a la hipofisectomía total o la radioterapia más adrenalectomía bilateral en pacientes con enfermedad de

Cushing persistente, recurrente o recidivante a resección de tumor hipofisario y con contraindicación de TSS. La evidencia disponible hasta el momento, correspondiente a una GPC, dos ETS y dos ECA no disipa la incertidumbre sobre la magnitud del efecto de pasireotide e impide afirmar que pasireotide sea más eficaz o seguro que el tratamiento quirúrgico y/o la radioterapia. En consecuencia, no es posible asumir un perfil de costo-oportunidad favorable en ESSALUD. Esto es importante porque el financiamiento de tecnologías que no cuentan con sustento adecuado de eficacia y seguridad frente a alternativas actualmente disponibles en ESSALUD implicaría poner en riesgo la financiación de otras tecnologías que sí han probado ser eficaces y seguras y que actualmente están disponibles para los asegurados.



- Con respecto a lo expuesto previamente, el equipo técnico del IETSI valoró los siguientes aspectos: i) La enfermedad de Cushing es causada por un adenoma hipofisario benigno que secreta ACTH; por lo tanto, el tratamiento curativo debe estar dirigido a la extracción del tumor y eliminación de las células metastásicas, ii) La evidencia disponible es escasa e insuficiente para disipar la incertidumbre sobre la magnitud del efecto de pasireotide sobre el control de la enfermedad de Cushing, iii) La ausencia de estudios que comparen pasireotide con otros esquemas de tratamiento, impiden formular conclusiones sobre la superioridad de pasireotide, iv) Actualmente, existen otras alternativas de tratamiento disponibles en ESSALUD, tales como la hipofisectomía total y la adrenalectomía bilateral, que han mostrado ser eficaces y forman parte de las recomendaciones para el tratamiento de enfermedad de Cushing persistente, recurrente o recidivante.
- Por todo lo mencionado, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI no aprueba el uso de pasireotide para el tratamiento de pacientes con enfermedad de Cushing persistente, recurrente o recidivante a resección de tumor hipofisario y con contraindicación de TSS.



II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación de la eficacia y seguridad de pasireotide comparado con hipofisectomía total o radioterapia de hipófisis más adrenalectomía bilateral para el tratamiento de pacientes con enfermedad de Cushing persistente recurrente o recidivante a resección de tumor hipofisario y en quienes está contraindicada la adenectomía transesfenoidal.

Así, el Dr. José Luis Paz Ibarra, del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins de la Red Prestacional Rebagliati, de acuerdo con la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**, envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI la solicitud de uso fuera del petitorio de pasireotide según la siguiente pregunta PICO inicial:

Pregunta PICO inicial de la Red Prestacional Rebagliati

Población	Pacientes con enfermedad de Cushing persistente o recaída luego de adenectomía transesfenoidal con RMN ¹ de control negativa para adenoma, con actividad clínica y bioquímica hormonal a pesar de uso de cabergolina (2 mg/semana) y/o ketoconazol (400 mg/día) con RAM ² : Intolerancia o respuesta sub-óptima a cada uno o ambos medicamentos usados fuera de etiqueta.
Intervención	Análogo de somatostatina: Pasireotide 0.6 mg subcutáneo cada 12 horas.
Comparador	No hay fármaco en petitorio farmacológico. Hipofisectomía total/casi total con terapia de reemplazo hormonal de por vida por pan-hipopituitarismo + adrenalectomía bilateral con radioterapia de hipófisis (para disminuir riesgo de síndrome de Nelson) + reemplazo de por vida de hidrocortisona y fluorocortisona vía oral o endovenosa.
Desenlace	Mejor control hormonal. Menos comorbilidades. Mayor expectativa de vida. Mejor calidad de vida.

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO, se realizaron reuniones técnicas con el médico endocrinólogo, Dr. Alberto Alejandro Teruya Gibu, además de los representantes del equipo evaluador del IETSI. Las diferentes reuniones ayudaron en la formulación de la pregunta, estableciéndose como pregunta PICO final, la siguiente:

¹ RMN: Resonancia Magnética Nuclear.

² RAM: Reacción adversa a medicamentos.

Pregunta PICO validada con especialista

Población	Pacientes adultos con enfermedad de Cushing persistente, recurrente o recidivante a resección de tumor hipofisario y en quienes está contraindicada la adenectomía transesfenoidal.
Intervención	Pasireotide.
Comparador	Hipofisectomía total. Radioterapia de hipófisis + adrenalectomía bilateral.
Desenlace	Sobrevida global. Calidad de vida. Eventos adversos. Control de síntomas endocrinos. Insuficiencia hormonal posquirúrgica.



B. ASPECTOS GENERALES

La enfermedad de Cushing es causada por un adenoma hipofisario benigno que secreta hormona adrenocorticotrópica (ACTH, por sus siglas en inglés); la cual estimula las glándulas adrenales para secretar cortisol, andrógenos adrenales y 11-deoxicorticosterona. La enfermedad de Cushing está asociada a problemas sistémicos como: hipertensión, diabetes, obesidad, osteoporosis, enfermedad vascular y menor tiempo de vida (Lonser, Nieman, y Oldfield 2017; Bertagna et al. 2009). La enfermedad de Cushing es considerada una enfermedad rara. En estudios poblacionales, la prevalencia de enfermedad de Cushing se encuentra alrededor de 39.1 por cada 1 millón habitantes, y su incidencia entre 1.2 y 2.4 casos nuevos por cada 1 millón habitantes por año (Etxabe y Vazquez 1994; Lindholm et al. 2001). En Europa, la prevalencia de enfermedad de Cushing es de 4 por cada 100,000 habitantes y su incidencia es 0.5 por cada 100,000 habitantes (Orphanet 2019). No se dispone de datos recientes sobre la prevalencia o incidencia de enfermedad de Cushing en Perú.

El tratamiento curativo de la enfermedad de Cushing consiste en extirpar el adenoma hipofisario, sin embargo, éste no siempre resulta ser curativo. La extracción del adenoma hipofisario se realiza mediante cirugía transesfenoidal (TSS, por sus siglas en inglés). Las tasas de remisión inmediatas a la TSS varían entre 59 % y 98 % y las tasas de recurrencia entre 3 % y 46 % (Huguet et al. 2015; Ramm-Pettersen et al. 2015; Hameed et al. 2013; Kelly 2007). Estas variaciones dependen de los criterios de definición utilizados duración del seguimiento, el número de pacientes estudiados y la inclusión de macroadenomas en el análisis (Huguet et al. 2015). El tratamiento quirúrgico está asociado a 2 % - 10 % de morbilidad y menos del 2 % de mortalidad. Los riesgos son similares a los observados en otras cirugías de hipófisis: pérdida de la visión, lesión de nervios craneales, pérdida de la función hipofisaria, diabetes insípida,



hemorragia, pérdida de líquido céfalo-raquídeo, entre otros (Lonser, Nieman, y Oldfield 2017). En los casos de enfermedad persistente, recurrente o recidivante no hay un adecuado control de los niveles de cortisol, por lo tanto, los pacientes persisten con los signos y síntomas propios de la enfermedad de Cushing. En estos casos puede optarse por una segunda TSS. Sin embargo, hay ocasiones en que el adenoma no puede ser localizado en los exámenes de imágenes. Si el adenoma no puede ser localizado, la adenectomía selectiva mediante TSS no puede llevarse a cabo. En su lugar, puede recurrirse a: la hipofisectomía total o parcial, la radioterapia de la hipófisis, la adrenalectomía bilateral, el tratamiento farmacológico o la combinación de las anteriores (Kelly 2007; Lonser, Nieman, y Oldfield 2017; Biller B.M.K. et al. 2008). El tratamiento farmacológico incluye: inhibidores de la esteroidogénesis, tratamiento dirigido a la hipófisis y antagonistas de los receptores de glucocorticoides (Nieman et al. 2015; Lonser, Nieman, y Oldfield 2017).



Actualmente, en ESSALUD, los pacientes con enfermedad de Cushing persistente, recurrente o recidivante son tratados mediante hipofisectomía total o mediante radioterapia de hipófisis más adrenalectomía bilateral. Estos tratamientos aumentan la tasa de remisión y, en consecuencia, permiten un adecuado control de los niveles de cortisol pero también aumentan el riesgo de complicaciones y eventos adversos propios de cada procedimiento (por ejemplo: pan-hipopituitarismo y síndrome de Nelson) (Kelly 2007; Biller B.M.K. et al. 2008; Lonser, Nieman, y Oldfield 2017). Debido a esto, los especialistas locales consideran que en los pacientes con enfermedad de Cushing persistente, recurrente o recidivante y contraindicación de TSS, pasireotide ayudaría a controlar el crecimiento tumoral y, en consecuencia, los niveles los niveles de cortisol (reduciendo la morbilidad en los pacientes) a la vez que se evitan las complicaciones del tratamiento quirúrgico. Por ello, se ha solicitado al IETSI la evaluación de pasireotide para dicha población.



C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: PASIREOTIDE

Pasireotide (Signifor®; Novartis) es un ciclohexapéptido análogo de la somatostatina (Feelders, Yasothan, y Kirkpatrick 2012). La somatostatina y sus análogos (octreotide y pasireotide) ejercen un efecto anti-proliferativo en los adenomas pituitarios mediante la interacción con uno o más de los cinco receptores transmembrana de somatostatina (SSTR₁₋₅, por sus siglas en inglés) (Zatelli et al. 2007). Pasireotide presenta una gran afinidad por los SSTR_{1,2,3} y SSTR₅; mientras que octreotide tiene mayor afinidad por los SSTR₂. Comparado con octreotide, pasireotide tiene mayor actividad funcional en los SSTR₁, SSTR₃ y SSTR₅, pero menor actividad funcional en los SSTR₂. Las diferencias en la afinidad y la actividad funcional confieren a pasireotide un mayor efecto inhibitorio de la secreción hormonal de la hipófisis, lo cual explicaría, en parte, la poca eficacia de octreotide en el tratamiento de pacientes con enfermedad de Cushing pese a tratarse de un análogo de la somatostatina, como pasireotide. Además, al ser metabólicamente estable (tiempo de vida media en plasma: aproximadamente 12 horas), pasireotide



tendría mayor valor terapéutico que somatostatina, cuyo tiempo de vida media en plasma alcanza un máximo de 3 minutos (Schmid 2008).

En 2012, las agencias reguladoras *Food & Drug Administration* (FDA) y *European Medicines Agency* (EMA) aprobaron el uso de pasireotide para el tratamiento de pacientes adultos con enfermedad de Cushing en quienes la cirugía no es una opción o no ha resultado ser curativa (Food & Drug Administration 2012; European Medicines Agency 2012). La dosis recomendada por FDA es 0.6 o 0.9 mg vía subcutánea, dos veces al día (Food & Drug Administration 2012); por otro lado, EMA refiere que pasireotide puede ser administrado mediante vía subcutánea dos veces al día o mediante vía intramuscular cada cuatro semanas (European Medicines Agency 2012). Actualmente, pasireotide intramuscular cuenta con registro sanitario vigente en Perú. Las presentaciones de 20, 40 y 60 mg tienen vigencia hasta el año 2021, la presentación de 30 mg tiene vigencia hasta el año 2023 y la presentación de 10 mg tiene vigencia hasta el año 2024. Las presentaciones subcutáneas, actualmente, se encuentran en prórroga hasta el pronunciamiento de la autoridad sanitaria (DIGEMID 2019).

Tabla 1. Registro sanitario de pasireotide.

Registro sanitario	Denominación común internacional	Laboratorio	Presentación	Precio
EE00197	Diaspartato de pasireotide (Signifor®)	Novartis Pharma AG	Caja de cartón con 1 y 6 ampollas de vidrio tipo I incoloro de 1mL. Presentaciones de 1.1286 mg y 0.3762 mg para administración subcutánea.	USD 230.27
EE00198				
EE00199				
EE03833	Paomato de pasireotide (Signifor LAR®)	Novartis Pharma AG	Polvo para suspensión inyectable + 2.0 mL de disolvente. Presentaciones de 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg y 60 mg para administración intramuscular.	USD 12,610.33
EE03834				
EE03835				
EE06848				
EE06933				

Fuente: Sitio web de ScriptSave WellRx. Sitio web <https://www.wellrx.com/> Fecha de último acceso: 05 de junio de 2019.

III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se llevó a cabo una búsqueda sistemática de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad de pasireotide en el tratamiento de pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Cushing persistente recurrente o recidivante a resección de tumor hipofisario y tienen contraindicación de adenectomía transesfenoidal (TSS, por sus siglas en inglés).

Se realizó tanto una búsqueda sistemática como una búsqueda manual en las páginas web de grupos dedicados a la investigación y educación en salud que elaboran guías de práctica clínica (GPC) y/o realizan evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS):

- *Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)*
- *Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA)*
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*
- *National Health Service (NHS)*
- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*
- *Scottish Medicines Consortium (SMC)*

Asimismo, se consultaron las páginas web de sociedades especializadas en el estudio de enfermedades endocrinológicas:

- *Endocrine Society (ES)*
- *European Society for Endocrinology (ESE)*
- *American Association of Clinical Endocrinologists (AACE)*
- *Society for Endocrinology (SE)*

Adicionalmente, se realizó una búsqueda en la página web de registro de ensayos clínicos www.clinicaltrials.gov para identificar ensayos clínicos en elaboración o que no hayan sido publicados aún.

Además, se emplearon motores de búsqueda para las bases de datos de PubMed-Medline, EMBASE, the Cochrane Library y LILACS. La búsqueda se enfocó, sobretodo, en GPC, evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) y revisiones sistemáticas (RS) con o sin meta-análisis (MA). Se identificaron términos de búsqueda en lenguaje simple; así como términos controlados relacionados a la población de interés y la intervención según la pregunta PICO especificada.

Las estrategias de búsqueda de evidencia científica utilizadas se encuentran en las Tablas 1, 2, 3 y 4 del Material Suplementario.

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Se utilizaron los siguientes términos relacionados a la población de interés y la fórmula en evaluación. Se emplearon términos controlados y términos generales de lenguaje libre.



Población de interés: Cushing síndrome [MeSH], Cushing, Hypercortisolism.

Intervención: pasireotide, pasireotide, SOM 230, SOM-230, SOM230.

La evidencia encontrada, producto de esta búsqueda, fue elegida manualmente; tal y como se presenta en el diagrama de flujo en la sección IV.

C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS



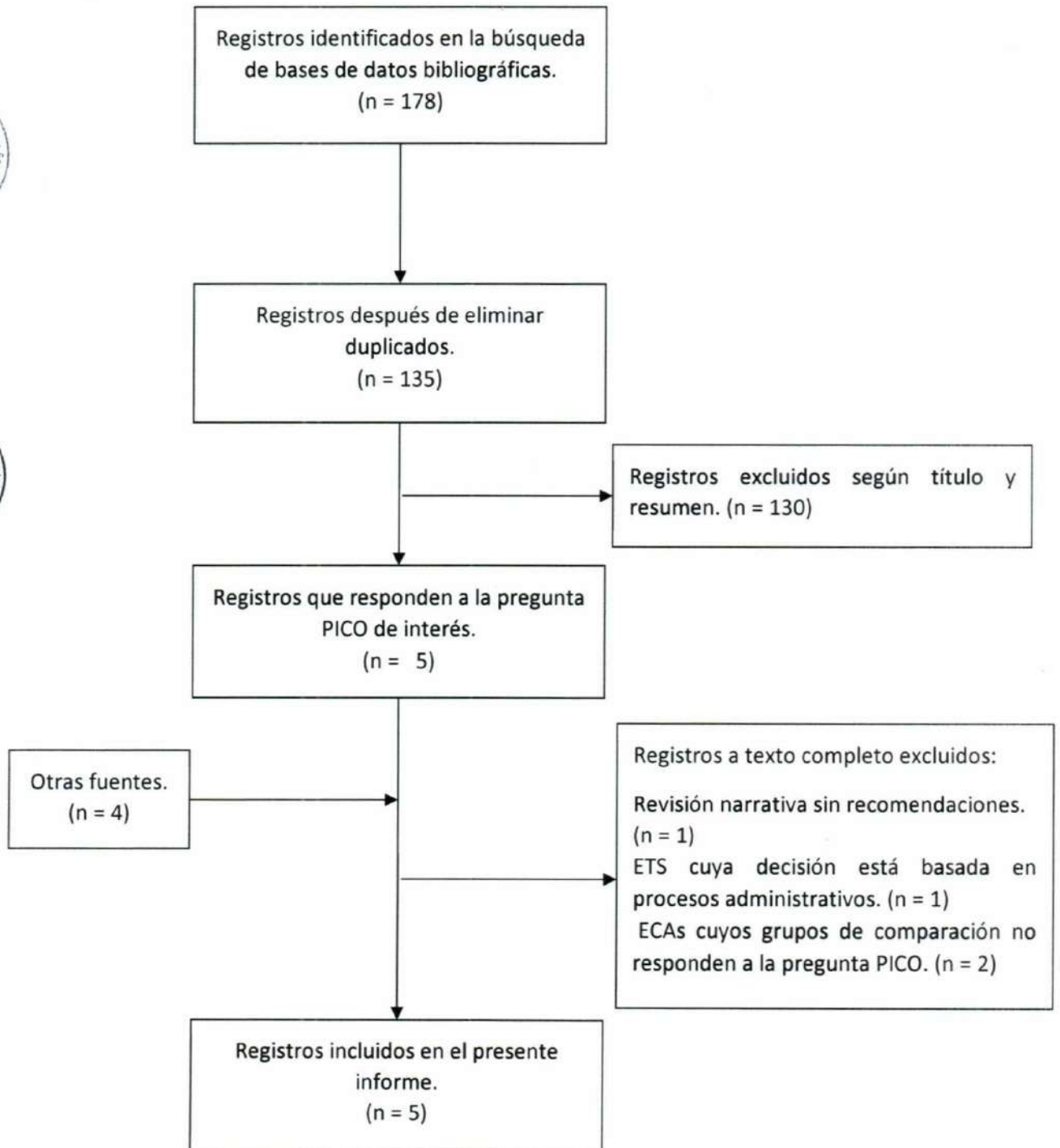
Para esta revisión se incluyeron GPC sobre el tratamiento de pacientes con Enfermedad de Cushing o síndrome de Cushing.

Se excluyeron aquellas GPC publicadas antes de que pasireotide esté disponible en el mercado, ECA publicados solo como resúmenes en conferencias o congresos, así como aquellos ECA realizados en modelos no humanos u otros modelos *in vitro*.



IV. RESULTADOS

Figura 1: Diagrama de flujo de selección de la bibliografía encontrada



A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

En la presente sinopsis se describe la evidencia disponible según el tipo de publicación, siguiendo lo indicado en los criterios de elegibilidad.



Guías de práctica clínica:

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia

- Endocrine Society (2015) – “*Treatment of Cushing’s Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline*” (Nieman et al. 2015).

Publicaciones No incluidas en la evaluación de la evidencia

- Hur et al., 2015 – “*Clinical Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Cushing’s Disease in Korea*” (Hur et al. 2015).

Esta GPC fue excluida del presente dictamen por tratarse de una revisión narrativa en la cual solo se presentan los tratamientos disponibles y no se brindaban recomendaciones sobre las circunstancias en las cuales debe ofrecerse cada tratamiento.

Evaluación de tecnologías sanitarias:

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia

- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (2015) – “*Pasireotide (Signifor): Treatment of Adult Patients with Cushing Disease*” (CADTH 2015).
- National Health Service England (2016) – “*Clinical Commissioning Policy: Pasireotide diaspertate: an injectable medical therapy for the treatment of Cushing’s Disease*” (NHS England 2016).

Publicaciones No incluidas en la evaluación de la evidencia

- Scottish Medicines Consortium (2012) – “*Pasireotide (Signifor)*” (SMC 2012).
Esta ETS fue excluida del presente dictamen porque la evaluación de pasireotide no se realizó. La decisión tomada por el SMC se debe a que el titular de la autorización de comercialización no envió la solicitud al SMC para el uso de pasireotide en el tratamiento de pacientes con Enfermedad de Cushing.

Revisiones sistemáticas:

No se encontraron revisiones sistemáticas que pudiesen incluirse en la revisión.



Ensayos clínicos aleatorizados:

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia

- Colao et al., 2012 – “A 12-month phase 3 study of pasireotide in Cushing’s disease” (Colao et al. 2012).
- Lacroix et al., 2018 – “Efficacy and safety of once-monthly pasireotide in Cushing’s disease: a 12 month clinical trial” (Lacroix A. et al. 2018).

Publicaciones No incluidas en la evaluación de la evidencia

- Webb et al., 2014 – “Treatment effectiveness of pasireotide on health-related quality of life in patients with Cushing’s disease” (Webb et al. 2014).

Este ECA fue excluido porque está enfocado en mostrar la asociación entre la calidad de vida con los niveles de UFC; así como con los signos y síntomas del paciente. No se reportó el puntaje total de calidad de vida en el total de la muestra o según el tratamiento recibido. Solo se reportaron los puntajes de cada uno de los ítems en la medición basal y en la medición de los 12 meses.

- Pivonello et al., 2014 – “Pasireotide treatment significantly improves clinical signs and symptoms in patients with Cushing’s disease: results from a Phase III study” (Pivonello et al. 2014).

Este ECA fue excluido porque está enfocado en mostrar los cambios en los signos y síntomas del hipercortisolismo según el grado de respuesta de los UFC al sexto mes. No se brinda información adicional a la brindada por el estudio principal que permita responder a la pregunta PICO de interés del presente dictamen.

B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. Guías de práctica clínica

Endocrine Society – “Treatment of Cushing’s Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline” (Nieman et al. 2015)

El subcomité de guías clínicas de la ES utilizó la metodología propuesta por el *Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation group* (GRADE) (Swiglo et al. 2008). Esta GPC utilizó un lenguaje consistente y una descripción gráfica para indicar la fortaleza de la recomendación y la calidad de la evidencia, respectivamente. Sobre la fortaleza de las recomendaciones, las recomendaciones con mayor fortaleza empiezan con la frase “nosotros recomendamos” y es calificado con el

número 1; las recomendaciones débiles empiezan con “nosotros sugerimos” y son calificadas con el número 2. La descripción gráfica califica la calidad de la evidencia en: muy baja, baja, moderada y alta. La elaboración de esta GPC fue financiada únicamente por la *Endocrine Society*; sin embargo, cuatro de los siete miembros del grupo de trabajo declararon tener algún tipo de conflicto de interés con Novartis Pharma, laboratorio productor de pasireotide.

Recomendaciones

Esta GPC sugiere que en los pacientes con síndrome de Cushing dependiente de ACTH cuya cirugía no llevó a la curación o en quienes la cirugía no es posible, la decisión del tratamiento a seguir debe ser compartida debido a la variedad de terapias de segunda línea disponibles: repetición de la TSS, radioterapia, tratamiento médico o adrenalectomía bilateral (recomendación débil, calidad de evidencia: baja).

La adrenalectomía bilateral es sugerida en pacientes con tumores secretores de ACTH ocultos o metastásicos o como tratamiento de emergencia en los casos severos que no fueron controlados con quimioterapia (recomendación débil, calidad de evidencia: moderada).

La repetición de la TSS es sugerida a los pacientes con evidencia de resección incompleta o imágenes con evidencia de lesión hipofisaria (recomendación débil, calidad de evidencia: baja).

La radioterapia/radiocirugía es sugerida en aquellos pacientes con TSS fallida o enfermedad recurrente (recomendación débil, calidad de evidencia: baja). Se recomienda radioterapia cuando existe preocupación sobre el efecto de masa o invasión asociados al adenoma corticotrópico (recomendación fuerte, calidad de evidencia: moderada).

El tratamiento médico con inhibidores de la esteroidogénesis es recomendado como tratamiento de segunda línea luego de TSS en pacientes con enfermedad de Cushing y como tratamiento adyuvante para reducir los niveles de cortisol en el carcinoma adrenocortical (recomendación fuerte, calidad de evidencia: moderada). Se sugiere el tratamiento dirigido a la hipófisis (como, por ejemplo: pasireotide) a los pacientes con enfermedad de Cushing que no son candidatos a cirugía o tienen enfermedad persistente después de TSS (recomendación débil, calidad de evidencia: moderada).

Evidencia utilizada para la recomendación de la tecnología de interés

Las recomendaciones sobre el uso de pasireotide provienen de un único ECA fase III (Colao et al. 2012); el cual evaluó la eficacia de pasireotide administrado a dos dosis (600 ug y 900 ug). La eficacia de pasireotide fue valorada mediante la reducción del cortisol libre en orina (UFC, por sus siglas en inglés) a niveles normales. Los resultados de este ECA mostraron que, al tercer mes, los pacientes que recibieron pasireotide a



dosis de 600 µg y 900 µg mostraron reducción de los niveles UFC a niveles normales en el 16 % y 28 % de los casos, respectivamente. Los signos de y síntomas también mostraron mejoría y la seguridad fue similar a la observada con otros análogos de la somatostatina, excepto que pasireotide mostró mayor frecuencia de hiperglucemia. Este ECA será descrito y analizado con mayor profundidad en la sección correspondiente a ensayos clínicos.

Análisis crítico

Se consideró el rigor metodológico de esta GPC de acuerdo con los criterios del dominio III del instrumento de evaluación AGREE II. Así, esta GPC no menciona los métodos utilizados para la búsqueda y selección de la evidencia. Sin esta información no es posible valorar la posible introducción de sesgos en la selección de la evidencia utilizada. Sobre el uso de pasireotide en enfermedad de Cushing, otras GPC y ETS utilizan otros estudios además del ECA utilizado por la *Endocrine Society*. Sin la descripción de la metodología utilizada para la búsqueda y selección de la evidencia, no queda claro el por qué esta evidencia no fue incluida en esta GPC. Por este motivo, el riesgo de sesgo también está presente para las otras tecnologías presentadas en esta GPC. Por otro lado, aunque esta GPC refiere utilizar la metodología GRADE para la formulación de recomendaciones; no describe las fortalezas y limitaciones de la evidencia utilizada para brindar dichas recomendaciones. Sin esta información, no se puede establecer una relación explícita entre las recomendaciones y la evidencia en la cual se basan.

Esta GPC responde a la pregunta PICO del presente dictamen preliminar, recomendando pasireotide como una alternativa de tratamiento para los pacientes con enfermedad Cushing persistente después de TSS.

ii. Evaluación de tecnologías sanitarias

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (2015) – “Pasireotide (Signifor): Treatment of Adult Patients with Cushing Disease” (CADTH 2015).

El objetivo de esta ETS fue evaluar los efectos beneficiosos y dañinos de pasireotide en el tratamiento de pacientes con Enfermedad de Cushing en quienes la cirugía no es una opción de tratamiento o en quienes la cirugía falló. La búsqueda bibliográfica se realizó en las bases de datos: MEDLINE (via Ovid), EMBASE (vía Ovid), y PubMed. No se aplicaron filtros sobre el tipo de estudio, año de publicación o idioma. La evidencia estuvo limitada a la población humana y se excluyeron los resúmenes de conferencias. Además, se identificó literatura gris (literatura que no ha sido publicada comercialmente) mediante la búsqueda en páginas web relevantes y otros motores de búsqueda. Finalmente, la información se complementó con la bibliografía de los estudios más relevantes, el contacto con expertos en el tema y la búsqueda de información de

estudios no publicados. Dos revisores independientes se encargaron de seleccionar los estudios a incluirse en la ETS.

Recomendaciones

Esta ETS recomienda no incluir pasireotide en la lista de medicamentos a utilizarse en el tratamiento de pacientes con enfermedad de Cushing en quienes la cirugía no es una opción de tratamiento o en quienes la cirugía falló.

La evidencia utilizada para la evaluación de pasireotide se limitó a un ensayo clínico no controlado (Colao et al. 2012). De acuerdo con CADTH, las limitaciones de este ensayo clínico (la falta de comparación con otros esquemas de tratamiento, la ausencia de una justificación clara para el umbral de la tasa de respuesta (15 % de los pacientes), la imposibilidad de alcanzar el desenlace principal utilizando la dosis recomendada de pasireotide, y la alta proporción de pacientes que discontinuaron el tratamiento en los primeros 12 meses (60 %) hacen que el beneficio clínico de pasireotide sea incierto.

En el análisis económico presentado por el laboratorio consideró un horizonte de tiempo de dos años. El cálculo del costo esperado anual incluyó el costo de la terapia con pasireotide, el costo de los eventos adversos severos, costos adicionales debidos a la hiperglicemia y costos asociados al monitoreo del paciente. Adicionalmente, el laboratorio estimó otros costos que podrían ser no atribuibles a pasireotide; tales como los costos de radioterapia, una nueva TSS o adrenalectomía bilateral. El costo total estimado por el laboratorio, asociado con el uso de pasireotide, fue \$ 65,497 dólares en el primer año y \$ 130,994 en el segundo año. Sin embargo, CADTH identificó las siguientes limitaciones en el análisis económico presentado por el laboratorio: i) la eficacia clínica y la seguridad fueron inciertas, debido a las limitaciones de la evidencia clínica, ii) los costos de las terapias no atribuibles a pasireotide eran inciertos y transitorios, iii) Los costos asociados con los pacientes que recibieron dosis de pasireotide por encima de lo recomendado no fueron considerados, iv) el análisis presentado contenía una serie de errores computacionales y de transcripción, v) los criterios utilizados para detener el tratamiento no reflejan la práctica clínica usual, y vi) la existencia de terapias no indicadas usadas en la práctica clínica no fueron consideradas. Por lo tanto, la falta de estudios comparativos que permitan realizar una adecuada evaluación de costo-efectividad y la incertidumbre acerca del impacto de los cambios en la UFC sobre los desenlaces clínicamente importantes complican la evaluación de pasireotide.



National Health Service England (2016) – “Clinical Commissioning Policy: Pasireotide diaspartate: an injectable medical therapy for the treatment of Cushing’s Disease” (NHS England 2016)

Los objetivos de esta política son: describir el enfoque de *NHS England* para el uso de pasireotide en el tratamiento de enfermedad de Cushing y garantizar actividades basadas en evidencia con el objetivo de mejorar los resultados para las personas con enfermedad de Cushing. No se reporta la metodología utilizada para la búsqueda y selección de la evidencia.

Recomendaciones

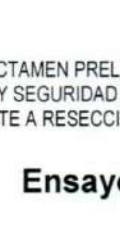
NHS England concluye que existe evidencia suficiente para sustentar la provisión rutinaria de diaspartato de pasireotide en el tratamiento de pacientes con enfermedad de Cushing en quienes no se ha logrado controlar la enfermedad o en quienes no toleran el tratamiento con metirapona y ketoconazol. Adicionalmente, *NHS England* hace dos precisiones: i) pasireotide debe ser utilizada de acuerdo con la dosis autorizada y ii) pasireotide solo puede usarse cuando hay una terapia definitiva planeada (cirugía posterior, radioterapia o adrenalectomía bilateral) y durante un periodo de tiempo definido; por ejemplo, mientras se espera que la radioterapia sea efectiva o para estabilizar al paciente antes de la cirugía.

Esta recomendación se basa principalmente en un ECA fase III que evaluó la eficacia de dos dosis de pasireotide (0.6 mg versus 0.9 mg) (Colao et al. 2012). También se utilizaron dos publicaciones adicionales (Pivonello et al. 2014; Webb et al. 2014) que evaluaron otros desenlaces secundarios y calidad de vida utilizando los datos obtenidos del ECA de Colao et al. 2012. *NHS England* identifica varias limitaciones en el estudio de Colao et al. 2012, como: la falta de comparación con otros esquemas de tratamiento, el cambio de los participantes de estar enmascarados a ser informados del tratamiento que reciben, las diferencias basales de los niveles de UFC (el grupo que recibió pasireotide 600 µg tuvo valores de UFC más altos), el incremento de las dosis de pasireotide en ambos grupos; incluso, sobrepasando el límite recomendado en su etiqueta. Estas limitaciones generan incertidumbre sobre la eficacia real de pasireotide; y esta podría ser la razón por la cual el uso de pasireotide está restringido a pacientes con una terapia definitiva planeada.




iii. Ensayos clínicos aleatorizados


Colao et al., 2012 – “A 12-month phase 3 study of pasireotide in Cushing’s disease” (Colao et al. 2012)



Este estudio tuvo como finalidad comparar la eficacia de pasireotide administrado a dos dosis (660 µg versus 900 µg). Se incluyeron pacientes adultos con diagnóstico confirmado de enfermedad de Cushing persistente, recurrente o casos *de novo* que no son candidatos para cirugía. La enfermedad de Cushing fue definida como: tener valor promedio de cortisol libre en orina en 24 horas (UFC) igual o mayor que 1.5 veces el límite superior del rango normal (ULN, por sus siglas en inglés) y concentración matutina de hormona adrenocorticotrópica (ACTH) igual o mayor que 5 ng/L. Se excluyeron a los pacientes que recibieron irradiación hipofisaria durante los últimos diez años o mitotano durante los últimos seis meses. Además se excluyeron a aquellos pacientes con compresión del quiasma óptico que cause cualquier defecto del campo visual, síndrome de Cushing debido a fuentes no hipofisarias o un síndrome hereditario, aldosteronismo remediable con glucocorticoides, hipotiroidismo no controlado, coleditiasis sintomática, hemoglobina glicosilada mayor a 8 %, función cardiovascular con deterioro significativo, intervalo QT corregido mayor a 480 ms, enfermedad hepática, puntaje de rendimiento funcional de Karnofsky menor de 60 o estado inmunocomprometido. Los pacientes que se encontraban en tratamiento de la enfermedad de Cushing, debieron pasar por una fase de “limpieza” de medicamentos hormonales antes de la evaluación basal.



Los pacientes incluidos en el estudio fueron asignados aleatoriamente, en una razón de 1:1, a recibir pasireotide a dosis de 600 µg o 900 µg, vía subcutánea (SC), dos veces al día. Al tercer mes, los pacientes cuyo UFC no excedía el doble del ULN, pero tampoco excedía el nivel basal continuaron recibiendo la dosis asignada hasta el sexto mes manteniendo el enmascaramiento doble ciego. Al resto de pacientes se les reveló el tratamiento que estuvieron recibiendo y se les agregó 300 µg adicionales de pasireotide dos veces al día. Al sexto mes, los pacientes entraron a una fase de etiqueta abierta que duró hasta el décimo segundo mes. Durante esta fase, si el UFC se encontraba por encima del ULN, la dosis podía incrementarse en 300 µg, dos veces al día, hasta un máximo de 1200 µg, dos veces al día. En caso se presentasen eventos adversos que requiriesen el ajuste de la dosis, esta podía reducirse en intervalos de 300 µg, dos veces al día.



El desenlace principal fue alcanzar valores normales de UFC a los seis meses de tratamiento, sin incrementar la dosis. Otros desenlaces secundarios fueron: niveles normales de UFC al tercer, sexto y duodécimo mes independientemente del ajuste de dosis; control parcial del hipercortisolismo; niveles plasmáticos de corticotropina, UFC, cortisol salival y sérico; cambios en los signos y síntomas clínicos, calidad de vida y seguridad. Aquellos pacientes que no contaban con mediciones válidas, o que discontinuaron el tratamiento antes del tercer mes fueron considerados como casos de hipercortisolismo no controlado. La calidad de vida relacionada a la salud (HRQoL, por

sus siglas en inglés) fue evaluada, usando el cuestionario CushingQoL cuyo rango de puntaje va de cero a cien y cuyos valores más altos indican una mejor calidad de vida.

La proporción de pacientes con UFC por debajo del ULN fue calculada en un análisis por intención de tratar en todas las evaluaciones de seguimiento. La hipótesis nula fue que la proporción de pacientes que lograban niveles de UFC normales era menor al 15 %. Si el límite inferior del intervalo de confianza al 95 %, por cada grupo de tratamiento, era superior al 15 % predeterminado, se consideraba que ese grupo había alcanzado el desenlace primario. El estudio no tuvo el poder para detectar diferencias estadísticas entre los grupos de tratamiento o en los cambios de los desenlaces secundarios dentro de cada grupo de tratamiento. Sin embargo, se realizaron pruebas estadísticas *post-hoc* sin ajuste por multiplicidad para evaluar la significancia estadística dentro de cada grupo y en la muestra total.

El estudio fue financiado por Novartis Pharma AG.

Resultados

Reducción de UFC

Se evaluaron a 162 pacientes, 82 de ellos recibieron 600 µg de pasireotide, dos veces al día y 80 recibieron 900 µg de pasireotide, dos veces al día. Al tercer mes, el 16 % (IC95 %: 8-24) de los pacientes que recibieron 600 µg de pasireotide y 28 % (IC95 %: 18-37) de los pacientes que recibieron 900 µg de pasireotide tuvieron niveles de UFC por debajo del ULN. A 29 (35 %) pacientes del grupo que recibió 600 µg de pasireotide y 16 (20 %) pacientes del grupo que recibió 900 µg de pasireotide se les incrementó la dosis de tratamiento. Al incluirse los pacientes a quienes se les incrementó la dosis de pasireotide, el 16 % (IC95 %: 8-24) de los pacientes que recibieron 600 µg y 29 % (IC95 %: 19-39) de los pacientes que recibieron 900 µg de pasireotide tuvieron niveles de UFC normales.

Al sexto mes, el 15 % (IC95 %: 7-22) de los pacientes que recibieron 600 µg de pasireotide y 26 % (IC95 %: 17-36) de los pacientes que recibieron 900 µg de pasireotide tuvieron niveles normales de UFC sin incrementar la dosis de pasireotide.

Al duodécimo, el 13 % (IC95 %: 6-21) de los pacientes que recibieron 600 µg de pasireotide y 25 % (IC95 %: 16-35) de los pacientes que recibieron 900 µg de pasireotide tuvieron niveles de UFC por debajo del ULN. De los 36 pacientes que tuvieron niveles normales de UFC al sexto mes, 20 mantuvieron valores normales de UFC hasta el duodécimo mes.

Signos y síntomas

Al duodécimo mes, se presentaron los siguientes cambios, respecto a la medición basal: presión arterial sistólica (-6.1 mm Hg, IC95 %: -9.8 a -2.4; P = 0.03); presión arterial diastólica (-3.7 mm Hg, IC95 %: -6.2 a -1.2; P = 0.03); triglicéridos (-2 mg/dL, IC95 %:



-27 a 0 mg/dL; P no reportado); colesterol LDL (-15 mg/dL, IC95 %: -23 a -8 mg/dL; P<0.001); peso (-6.7 kg, IC95 %: -8.0 a -5.4; P<0.001); y HRQOL (11.1 puntos, IC95 %: 6.8 a 15.5; P no reportado).

Eventos adversos

Los eventos adversos más frecuentes, en ambos grupos de tratamiento, fueron: diarrea, náusea, hiperglicemia y coleditiasis. Los eventos adversos de grado tres o cuatro fueron la hiperglicemia y la diabetes mellitus. Cuarenta pacientes presentaron eventos adversos serios. Nueve de ellos estuvieron relacionados con el metabolismo de la glucosa (cinco presentaron diabetes mellitus y cuatro presentaron hiperglicemia). Dos pacientes presentaron eventos adversos serios relacionados al hipercortisolismo. No se presentaron muertes durante el tratamiento.

Los eventos adversos relacionados a hiperglicemia se presentaron en 118 pacientes (73%) y 74 de ellos (63%), iniciaron tratamiento hipoglucemiante. Los niveles de glucosa y hemoglobina glicosilada se incrementaron tan pronto como se inició el tratamiento con pasireotide, pero se controlaron tan pronto se inició el tratamiento hipoglucemiante.

Análisis crítico

Este ECA responde indirectamente a la pregunta de investigación. Aunque presenta resultados de eficacia y seguridad de pasireotide, existen varias limitaciones. Entre estas limitaciones, podemos destacar que los grupos de intervención se forman a partir de la dosis de pasireotide sin compararse con otros esquemas de tratamiento. Por lo tanto, este estudio solo ofrece resultados descriptivos de pasireotide administrado a dos dosis distintas (600 µg o 900 µg, dos veces al día) sin poder concluir si es más eficaz que otros esquemas de tratamiento. Segundo, la intervención dentro de los brazos de comparación no permaneció constante, sino que fue cambiando de acuerdo con los resultados observados, por lo tanto, no se puede concluir cual es la dosis adecuada. Adicionalmente, en varios pacientes se utilizaron dosis mayores a la autorizada lo cual podría explicar la alta frecuencia de eventos adversos, pero también señalaría que la eficacia de pasireotide, utilizando las dosis autorizadas, sería menor a la reportada. Tercero, los intervalos de confianza calculados para la proporción de pacientes que logran niveles normales de UFC son muy amplios lo cual resta utilidad a los resultados. Por otro lado, el estudio no explica por qué la proporción esperada de pacientes que logren niveles normales de UFC es tan baja (15 %), por lo tanto, además de tener una meta relativamente baja, el intervalo de confianza es poco preciso. Cuarto, el estudio señala que no tiene poder estadístico suficiente para evaluar el cambio en el tiempo de los desenlaces secundarios, además la significancia estadística no fue corregida para considerar las múltiples comparaciones que se están realizando, por lo tanto, los resultados de los desenlaces secundarios solo serían exploratorios y la significancia estadística observada, no se traduciría necesariamente en un efecto clínico real.

Lacroix et al., 2018 – “Efficacy and safety of once-monthly pasireotide in Cushing’s disease: a 12 month clinical trial” (Lacroix A. et al. 2018)

Este estudio tuvo como objetivo describir los resultados de pasireotide de acción prolongada. Se incluyeron pacientes de 18 años o más con diagnóstico confirmado de enfermedad de Cushing persistente, recurrente, o *de novo*, no candidatos a cirugía, con UFC promedio (de tres muestras de 24 horas, recolectadas durante las dos semanas previas al ingreso al estudio) de 1.5 a 5 veces el ULN, concentración plasmática matutina de ACTH normal o mayor a lo normal y una fuente hipofisaria del síndrome de Cushing, puntaje de rendimiento funcional de Karnofsky de al menos 60. Se excluyeron a aquellos pacientes con tratamiento previo con pasireotide, que haya recibido mitotano en los últimos seis meses o radiación hipofisaria en los últimos diez años.



Los pacientes fueron asignados aleatoriamente 1:1 en bloques de cuatro a recibir 10 mg o 30 mg de pasireotide, intramuscular cada cuatro semanas durante 12 meses. La aleatorización estuvo estratificada según la concentración basal de UFC (de 1.5 a <2 veces el ULN y de 2 a 5 veces el ULN). La dosis de pasireotide podía aumentarse de 10 mg a 30 mg o de 30 mg a 40 mg al cuarto mes de tratamiento, si la concentración de UFC era mayor de 1.5 veces el ULN. La dosis de pasireotide también podía incrementarse si al séptimo, noveno o duodécimo mes la concentración de UFC era mayor al ULN. Los investigadores, pacientes, personal de los establecimientos donde se realizó el estudio, así como el personal evaluador de los desenlaces permanecieron “ciegos” a la asignación de grupos y dosis hasta que se abren los códigos.



El desenlace primario fue la proporción de pacientes, en cada grupo, con concentración de UFC igual o menor que el ULN al séptimo mes. Los desenlaces secundarios incluyeron: los cambios en los niveles de UFC, la concentración matutina de ACTH plasmática y colesterol sérico, presión arterial, índice de masa corporal, perímetro abdominal, perfil lipídico en ayunas, peso, signos clínicos de hipercortisolismo como presencia de rubor facial, almohadillas de grasa, hirsutismo, estrías, HRQoL en el tiempo y el perfil de seguridad y tolerancia. El perfil de seguridad se basó en la incidencia de eventos adversos presentados hasta el 10 de noviembre de 2015.



El análisis de eficacia fue realizado según intención de tratar. En los casos que el dato de UFC al séptimo mes faltó, se imputaron los datos usando la última medición disponible entre el cuarto y séptimo mes. Los pacientes que descontinuaron antes del cuarto mes fueron considerados como no-respondedores. Ambos grupos de tratamiento fueron evaluados por separado.

El estudio estuvo registrado en ClinicalTrials.gov, con el código NCT01374906 y fue financiado por Novartis Pharma AG.

Resultados

De los 150 pacientes reclutados, 74 fueron asignados para recibir pasireotide 10 mg por vía intramuscular (IM) y 76 para recibir pasireotide 30 mg IM. El desenlace primario (proporción de pacientes con concentración de UFC igual o menor que el ULN al séptimo mes) fue alcanzado por 31 pacientes en cada grupo (41 %, IC95 %: 30 %–53 % en el grupo que recibió 10 mg de pasireotide y 40 %, IC95 %: 29 %–52 % en el grupo que recibió 30 mg de pasireotide). Se observaron mejoras en el peso, perímetro abdominal, índice de masa corporal y HRQoL después de los 12 meses de seguimiento.

Los eventos adversos más frecuentes fueron hiperglicemia (36 [49 %] en el grupo de 10 mg y 36 [47 %] en el grupo de 30 mg), diarrea (26 [35 %] y 33 [43 %]), coleditiasis (15 [20 %] y 34 [45 %]), diabetes mellitus (14 [19 %] y 18 [24 %]) y náusea (15 [20 %] y 16 [21 %]). Los eventos adversos serios se reportaron en el 28 % (21/74) de los pacientes que recibió 10 mg de pasireotide IM, y en 22 % (17/76) de los pacientes que recibieron 30 mg de pasireotide IM. Dos pacientes, en el grupo de 30 mg, fallecieron durante el estudio (uno por trombosis de la arteria pulmonar y el otro por insuficiencia cardio-respiratoria).

Análisis crítico

Este ECA responde indirectamente a la pregunta de investigación porque presenta resultados de eficacia y seguridad de pasireotide, sin embargo, este ensayo clínico presenta varias limitaciones. Al igual que el estudio de Colao et al. 2012, en este ECA los grupos de intervención se forman a partir de la dosis de pasireotide; sin compararse con otros esquemas de tratamiento. Por lo tanto, solo tenemos resultados descriptivos de pasireotide 10 mg y 30 mg IM y no podemos concluir si pasireotide es más eficaz que otros esquemas de tratamiento. Segundo, los intervalos de confianza calculados para la proporción de pacientes que logran niveles normales de UFC son más amplios a los reportados en el ECA de Colao et al. 2012 lo cual aumenta la imprecisión de los resultados y en consecuencia reduce su utilidad. Tercero, este ECA tampoco explica por qué eligen el valor de 30 % para la proporción esperada de pacientes que logren niveles normales de UFC. Cuarto, aunque no se declara de forma explícita en el artículo publicado, el menor tamaño de muestra (comparado con el ECA de Colao et al. 2012) tampoco le daría el poder estadístico suficiente evaluar el cambio de los desenlaces secundarios, además la significancia estadística tampoco fue corregida para considerar las múltiples comparaciones que se están realizando. En consecuencia, este estudio tiene las mismas limitaciones que el ECA de Colao et al. 2012, es decir, sus resultados son descriptivos, no nos permiten comparar la eficacia y/o seguridad de pasireotide contra otros tratamientos, es por ello que los cambios observados en el tiempo no se traducen, necesariamente, en cambios clínicamente relevantes.



V. DISCUSIÓN

La enfermedad de Cushing es causada por un adenoma hipofisario benigno que secreta ACTH. Esta enfermedad se asocia a problemas sistémicos como: hipertensión, diabetes, obesidad, osteoporosis, enfermedad vascular y menor tiempo de vida (Lonser, Nieman, y Oldfield 2017; Bertagna et al. 2009). La Enfermedad de Cushing es rara, su prevalencia está alrededor de los 4 casos por cada 100,000 habitantes y su incidencia alrededor de los 0.5 casos nuevos por cada 100,000 habitantes (Orphanet 2019). No se dispone de datos recientes sobre la prevalencia o incidencia de Enfermedad de Cushing en Perú. Actualmente, los pacientes con Enfermedad de Cushing persistente, recurrente o recidivante son tratados en EsSalud mediante hipofisectomía total o radioterapia de hipófisis más adrenalectomía bilateral. Sin embargo, como todo acto quirúrgico, presenta los riesgos propios de la cirugía además de incrementar el riesgo de eventos adversos post-quirúrgicos. Debido a esto, los especialistas locales consideran que pasireotide podría brindar un beneficio adicional en el tratamiento de la Enfermedad de Cushing persistente, recurrente o recidivante a resección de tumor hipofisario y tienen contraindicación de adenectomía transesfenoidal.



La presente evaluación de tecnología sanitaria muestra la evidencia encontrada con respecto a la eficacia y seguridad de pasireotide; comparado con quimioterapia más adrenalectomía bilateral; en términos de sobrevida global, calidad de vida, eventos adversos, control de síntomas endocrinos e insuficiencia hormonal posquirúrgica en pacientes con enfermedad de Cushing persistente recurrente o recidivante a resección de tumor hipofisario y tienen contraindicación de adenectomía transesfenoidal.

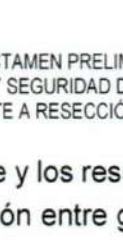


Luego de una búsqueda sistemática, no se encontró evidencia científica que evalúe el uso de pasireotide en comparación con hipofisectomía total o radioterapia de hipófisis + adrenalectomía bilateral. Sin embargo, se identificaron: una GPC que brinda recomendaciones sobre el tratamiento de pacientes con enfermedad de Cushing refractaria a cirugía o en quienes la cirugía no es una alternativa viable, dos ETS que evaluaron la eficacia de pasireotide en pacientes con enfermedad de Cushing y dos ECA que evaluaron la eficacia y seguridad de pasireotide administrada a dos dosis diferentes. Esta información se utilizó como evidencia indirecta para responder a la pregunta PICO de interés del presente dictamen.

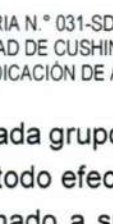
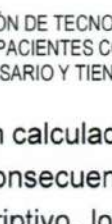


Las recomendaciones brindadas por la GPC sobre el manejo de pacientes con enfermedad de Cushing en la población de interés de este dictamen, tienen grado de recomendación débil y nivel de evidencia bajo. Los tratamientos con radioterapia y pasireotide son recomendados cuando la TSS ha fallado o cuando los pacientes con enfermedad *de novo* no son candidatos para cirugía. Aunque la GPC señala que la recomendación sobre el uso de pasireotide tiene nivel de evidencia moderado, esto no sería correcto dado que la única evidencia utilizada para formular esta recomendación fue el estudio de Colao et al. 2012. Este ECA no se comparó contra placebo u otro tratamiento alternativo, la aleatorización se realizó entre dos dosis diferentes de


pasireotide y los resultados fueron calculados para cada grupo de intervención (no hubo comparación entre grupos). En consecuencia, para todo efecto práctico, los resultados corresponden a un estudio descriptivo, lo cual, sumado a sus limitaciones reduce su nivel de evidencia. La adrenalectomía bilateral es sugerida en pacientes con tumores secretores de ACTH ocultos o metastásicos. En los casos de enfermedad de Cushing recurrente (post TSS), con ausencia de imágenes con lesión hipofisaria evidente, podemos sospechar de un tumor oculto o metástasis. Por lo tanto, la adrenalectomía bilateral es una alternativa para estos pacientes.




Las dos ETS incluidas en el dictamen coinciden en reconocer las limitaciones de la evidencia disponible, sin embargo, difieren en sus decisiones sobre el uso de pasireotide. CADTH decide no incluir pasireotide en la lista de medicamentos a utilizarse en el tratamiento de pacientes con enfermedad de Cushing en quienes la cirugía no es una opción o en quienes la cirugía falló. Por otro lado, *NHS England*, sí aprueba el uso de pasireotide en pacientes que requieren tratamiento médico pero que no han logrado un control adecuado de la enfermedad o que no toleran el tratamiento con metirapona o ketoconazol. Además, aclara que pasireotide debe ser administrado solo si hay una terapia definitiva planificada (TSS, radioterapia o adrenalectomía bilateral). A pesar que las decisiones sobre la adquisición de pasireotide son contradictorias, los requisitos señalados por *NHS England* muestran que pasireotide no sustituye el tratamiento quirúrgico (TSS o adrenalectomía bilateral) o la radioterapia. En otras palabras, todo paciente con enfermedad de Cushing debería recibir tratamiento quirúrgico y/o radioterapia por lo que el uso de pasireotide sería condicional al control de la enfermedad antes de la cirugía. En este escenario, lo más importante es la capacidad de pasireotide para controlar los signos y síntomas de la enfermedad de Cushing, sin embargo, las limitaciones (dosis por encima de lo autorizado, baja precisión en las estimaciones, falta de potencia estadística para detectar cambios en el tiempo, ausencia de comparación con otro tratamiento) de la evidencia utilizada (Colao et al. 2012, Pivonello et al. y Webb et al.) generan incertidumbre sobre magnitud real del efecto de pasireotide. Sin la seguridad que pasireotide tenga efecto sobre los signos y síntomas de la enfermedad de Cushing, es comprensible la decisión de CADTH de no incluir pasireotide en la lista de medicamentos y la decisión de *NHS England* de utilizar pasireotide solo si hay una terapia definitiva planificada.




Ambos ECA reportan los resultados de pasireotide administrada vía subcutánea (Colao et al. 2012) y vía intramuscular (Lacroix et al. 2017) a dos dosis diferentes; sin embargo, no se realizaron comparaciones con otros tratamientos disponibles. Los autores justificaron la ausencia de esta comparación con los problemas éticos de utilizar placebo y la ausencia de un tratamiento médico estándar aprobado para la enfermedad de Cushing. Sin embargo, estos resultados son insuficientes para determinar si pasireotide es más eficaz o segura que otros esquemas de tratamiento. Por otro lado, las limitaciones presentes en ambos estudios generan incertidumbre sobre la magnitud real del efecto de pasireotide. En ambos ECA, los intervalos de confianza de la proporción de pacientes que logra niveles normales de UFC son muy amplios. Esta falta de



precisión afecta la utilidad de los resultados. Por ejemplo, para pasireotide 600 µg SC, el intervalo de confianza va desde valores tan bajos como 8% a valores tan altos como 24%. Las estimaciones puntuales observadas con pasireotide IM (Lacroix et al. 2017) son mayores a las observadas con pasireotide SC, pero sus intervalos de confianza tienen mayor amplitud. Por lo tanto, no puede determinarse si alguna de las dosis o vías de administración ofrece, potencialmente, mejores resultados que las demás. Luego, ninguno de los ECA explica la elección de la proporción esperada de pacientes logran normalizar sus niveles de UFC (15 % en Colao et al. 2012 y 30 % en Lacroix et al. 2017). Aunque la proporción esperada utilizada por Lacroix et al. fue más exigente, el tamaño de muestra utilizado fue menor lo cual se ve reflejado en sus intervalos de confianza de mayor amplitud. En ambos ECA, los intervalos de confianza del desenlace principal cruzaron el valor de la proporción esperada de pacientes que logran normalizar sus niveles de UFC, por lo tanto, es posible que la magnitud real de la eficacia de pasireotide sea menor a lo esperado. Solo el intervalo de confianza de pasireotide 900 µg SC fue superior al punto de corte (IC95 %: 19-39), sin embargo, el aumento en la dosis de pasireotide incluso por encima de lo autorizado genera más incertidumbre sobre el efecto real de pasireotide. Finalmente, la ausencia de comparaciones entre pasireotide y otros tratamientos impide formular conclusiones sobre la superioridad de pasireotide.



En resumen, a la fecha, no se ha encontrado evidencia que permita conocer la eficacia y seguridad comparativa de pasireotide frente a la hipofisectomía total o la radioterapia + adrenalectomía bilateral en pacientes con enfermedad de Cushing persistente, recurrente o recidivante a resección de tumor hipofisario y con contraindicación de TSS. La evidencia disponible hasta el momento, correspondiente a una GPC, dos ETS y dos ECAs, no disipa la incertidumbre sobre la magnitud del efecto de pasireotide e impide afirmar que pasireotide sea más eficaz o seguro que el tratamiento quirúrgico y/o la radioterapia. La evidencia recolectada y las recomendaciones recogidas, no proporcionan la confianza suficiente para proponer a pasireotide como esquema de tratamiento para la enfermedad de Cushing. El IETSI toma esto como un costo de oportunidad importante para ESSALUD ya que invertir en pasireotide para el tratamiento de pacientes con enfermedad de Cushing persistente, recurrente o recidivante a resección de tumor hipofisario y con contraindicación de TSS resultaría en pérdida de oportunidades para brindar otros servicios de atención médica. Sobre todo, porque actualmente, existen alternativas de tratamiento, como la hipofisectomía total o la adrenalectomía bilateral, las cuales han mostrado ser eficaces y forman parte de las recomendaciones brindadas en las GPC para el tratamiento de pacientes con enfermedad de Cushing persistente, recurrente o recidivante a resección de tumor hipofisario y tienen contraindicación de adenectomía transesfenoidal.



Con lo mencionado, no se cuenta con argumentos técnicos para concluir que pasireotide sea más eficaz y/o seguro que la hipofisectomía total o la radioterapia + adrenalectomía bilateral en pacientes con enfermedad de Cushing persistente, recurrente o recidivante a resección de tumor hipofisario y con contraindicación de TSS. Siendo que pasireotide no ha probado ofrecer beneficios adicionales a los esquemas de tratamiento usados

actualmente en términos de eficacia y seguridad, el tratamiento quirúrgico persiste como mejor alternativa disponible para el tratamiento de la población mencionada.



VI. CONCLUSIONES

- En la presente evaluación de tecnología sanitaria se presenta la evidencia recabada sobre la eficacia y seguridad pasireotide en el tratamiento de pacientes con enfermedad de Cushing persistente, recurrente o recidivante a resección de tumor hipofisario y con contraindicación de TSS. Se identificó e incluyó la evidencia de una GPC, dos ETS y dos ECA.
- El equipo técnico del IETSI valoró los siguientes aspectos: i) La enfermedad de Cushing es causada por un adenoma hipofisario benigno que secreta ACTH; por lo tanto, el tratamiento curativo debe estar dirigido a la extracción del tumor y eliminación de las células metastásicas ii) La evidencia disponible es escasa e insuficiente para disipar la incertidumbre sobre la magnitud del efecto real de pasireotide sobre el control de la enfermedad de Cushing, iii) La ausencia de estudios que comparen pasireotide con otros esquemas de tratamiento impiden formular conclusiones sobre la superioridad de pasireotide y iv) Actualmente, existen otras alternativas disponibles en ESSALUD, tales como la hipofisectomía total y la adrenalectomía bilateral, que han mostrado ser eficaces y forman parte de las recomendaciones para el tratamiento de enfermedad de Cushing persistente, recurrente o recidivante.
- Por todo lo mencionado, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI no aprueba el uso de pasireotide para el tratamiento de pacientes con enfermedad de Cushing persistente, recurrente o recidivante a resección de tumor hipofisario y con contraindicación de TSS.



VII. RECOMENDACIONES

Se recomienda el tratamiento quirúrgico (hipofisectomía total) o el tratamiento quirúrgico combinado con radioterapia (radioterapia más adrenalectomía bilateral); las cuales están disponibles actualmente en EsSalud, como tratamiento de los pacientes con enfermedad de Cushing persistente, recurrente o recidivante a resección de tumor hipofisario y con contraindicación de TSS. Estas alternativas de tratamiento están en línea con las recomendaciones de GPC internacionales. Los médicos especialistas, de conocer mejores alternativas a las existentes en el mercado peruano para este tipo de procedimientos, pueden enviar sus propuestas para ser evaluadas por el IETSI, en el marco de la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016.



VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Bertagna, Xavier, Laurence Guignat, Lionel Groussin, y Jérôme Bertherat. 2009. «Cushing's Disease». *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 23 (5): 607-23. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2009.06.001>.

Billir B.M.K., Grossman A.B., Stewart P.M., Melmed S., Bertagna X., Bertherat J., Buchfelder M., et al. 2008. «Treatment of Adrenocorticotropin-Dependent Cushing's Syndrome: A Consensus Statement». *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 93 (7): 2454-62. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-2734>.

CADTH, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. 2015. *Pasireotide (Signifor): Treatment of Adult Patients with Cushing Disease*. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.

Colao, A, S Petersenn, J Newell-Price, JW Findling, F Gu, M Maldonado, U Schoenherr, D Mills, LR Salgado, y BM Biller. 2012. «A 12-month phase 3 study of pasireotide in Cushing's disease». *New England journal of medicine* 366 (10): 914-924. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1105743>.

DIGEMID, Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. 2019. «Registro de Productos Farmacéuticos». 2019. <http://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx>.

Etxabe, J., y J. A. Vazquez. 1994. «Morbidity and Mortality in Cushing's Disease: An Epidemiological Approach». *Clinical Endocrinology* 40 (4): 479-84.

European Medicines Agency. 2012. «Signifor». Text. European Medicines Agency. 2012. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/signifor>.

Feelders, Richard A., Uma Yasothan, y Peter Kirkpatrick. 2012. «Pasireotide». *Nature Reviews Drug Discovery* 11 (8): 597-98. <https://doi.org/10.1038/nrd3788>.

Food & Drug Administration. 2012. «Drug Approval Package: Pasireotide». 2012. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2012/200677Orig1s000TOC.cfm.

Hameed, Nadia, Chris G. Yedinak, Jessica Brzana, Sakir H. Gultekin, Nicholas D. Coppa, Aclan Dogan, Johnny B. Delashaw, y Maria Fleseriu. 2013. «Remission Rate after Transsphenoidal Surgery in Patients with Pathologically Confirmed Cushing's Disease, the Role of Cortisol, ACTH Assessment and Immediate Reoperation: A Large Single Center Experience». *Pituitary* 16 (4): 452-58. <https://doi.org/10.1007/s11102-012-0455-z>.

Huguet, Isabel, Georgia Ntali, Ashley Grossman, y Niki Karavitaki. 2015. «Cushing's Disease – Quality of Life, Recurrence and Long-term Morbidity». *European Endocrinology* 11 (1): 34-38. <https://doi.org/10.17925/EE.2015.11.01.34>.

Hur, Kyu Yeon, Jung Hee Kim, Byung Joon Kim, Min-Seon Kim, Eun Jig Lee, y Sung-Woon Kim. 2015. «Clinical Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Cushing's Disease in Korea». *Endocrinology and Metabolism* 30 (1): 7. <https://doi.org/10.3803/EnM.2015.30.1.7>.

Kelly, Daniel F. 2007. «Transsphenoidal Surgery for Cushing's Disease: A Review of Success Rates, Remission Predictors, Management of Failed Surgery, and Nelson's Syndrome». *Neurosurgical Focus* 23 (3): E5. <https://doi.org/10.3171/foc.2007.23.3.7>.

Lacroix A., Gu F., Gallardo W., Pivonello R., Yu Y., Witek P., Boscaro M., et al. 2018. «Efficacy and Safety of Once-Monthly Pasireotide in Cushing's Disease: A 12 Month Clinical

Trial». *The Lancet Diabetes and Endocrinology* 6 (1): 17-26. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30326-1](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30326-1).

Lindholm, J., S. Juul, J. O. Jørgensen, J. Astrup, P. Bjerre, U. Feldt-Rasmussen, C. Hagen, et al. 2001. «Incidence and Late Prognosis of Cushing's Syndrome: A Population-Based Study». *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 86 (1): 117-23. <https://doi.org/10.1210/jcem.86.1.7093>.

Lonser, Russell R., Lynnette Nieman, y Edward H. Oldfield. 2017. «Cushing's Disease: Pathobiology, Diagnosis, and Management». *Journal of Neurosurgery* 126 (2): 404-17. <https://doi.org/10.3171/2016.1.JNS152119>.

NHS England, National Health Service England. 2016. «Clinical Commissioning Policy: Pasireotide diaspertate: an injectable medical therapy for the treatment of Cushing's Disease».

Nieman, Lynnette K., Beverly M. K. Biller, James W. Findling, M. Hassan Murad, John Newell-Price, Martin O. Savage, y Antoine Tabarin. 2015. «Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline». *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 100 (8): 2807-31. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-1818>.

Orphanet. 2019. *Prevalencia de las enfermedades raras: datos bibliográficos*. Informes periódicos de Orphanet, serie enfermedades raras. http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/ES/Prevalencia_de_las_enfermedades_raras_por_prevalencia_decreciente_o_casos.pdf.

Pivonello, R, S Petersenn, J Newell-Price, JW Findling, F Gu, M Maldonado, A Trovato, et al. 2014. «Pasireotide treatment significantly improves clinical signs and symptoms in patients with Cushing's disease: results from a Phase III study». *Clinical endocrinology* 81 (3): 408-417. <https://doi.org/10.1111/cen.12431>.

Ramm-Petersen, Jon, Helene Halvorsen, Johan Arild Evang, Pål Rønning, Per Kristian Hol, Jens Bollerslev, Jon Berg-Johnsen, y Eirik Helseth. 2015. «Low Immediate Postoperative Serum-Cortisol Nadir Predicts the Short-Term, but Not Long-Term, Remission after Pituitary Surgery for Cushing's Disease». *BMC Endocrine Disorders* 15 (octubre): 62. <https://doi.org/10.1186/s12902-015-0055-9>.

Schmid, Herbert A. 2008. «Pasireotide (SOM230): Development, Mechanism of Action and Potential Applications». *Molecular and Cellular Endocrinology* 286 (1-2): 69-74. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2007.09.006>.

SMC, Scottish Medicines Consortium. 2012. «Pasireotide (Signifor)». https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2120/pasireotide_signifor.pdf.

Swiglo, Brian A., M. H. Murad, Holger J. Schünemann, Regina Kunz, Robert A. Vigersky, Gordon H. Guyatt, y Victor M. Montori. 2008. «A Case for Clarity, Consistency, and Helpfulness: State-of-the-Art Clinical Practice Guidelines in Endocrinology Using the Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation System». *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 93 (3): 666-73. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-1907>.

Webb, Susan M, John E Ware, Anna Forsythe, Min Yang, Xavier Badia, Lauren M Nelson, James E Signorovitch, et al. 2014. «Treatment Effectiveness of Pasireotide on Health-Related Quality of Life in Patients with Cushing's Disease». *European Journal of Endocrinology* 171 (1): 89-98. <https://doi.org/10.1530/EJE-13-1013>.

Zatelli, Maria Chiara, Daniela Piccin, Cristina Vignali, Federico Tagliati, Maria Rosaria Ambrosio, Marta Bondanelli, Vincenzo Cimino, et al. 2007. «Pasireotide, a Multiple

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 031-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019
EFICACIA Y SEGURIDAD DE PASIREOTIDE EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE CUSHING PERSISTENTE, RECURRENTE O
RECIDIVANTE A RESECCIÓN DE TUMOR HIPOFISARIO Y TIENEN CONTRAINDICACIÓN DE ADENECTOMÍA TRANSESEFENOIDAL.

Somatostatin Receptor Subtypes Ligand, Reduces Cell Viability in Non-Functioning Pituitary
Adenomas by Inhibiting Vascular Endothelial Growth Factor Secretion». *Endocrine-Related
Cancer* 14 (1): 91-102. <https://doi.org/10.1677/ERC-06-0026>.



IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO

Tabla 1. Estrategia de Búsqueda Bibliográfica en PUBMED

Búsqueda	Descriptorios	Resultados
#1	"pasireotide" [Supplementary Concept] Sort by: [pubsolr12]	310
#2	SOM-230	514
#3	SOM 230	514
#4	SOM230	527
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	535
#6	pasireotide[Title/Abstract]	430
#7	#5 OR #6	535
#8	recurrence[Title/Abstract]	265453
#9	refractory[Title/Abstract]	40
#10	refractory[Title/Abstract]	115931
#11	relaps*[Title/Abstract]	168263
#12	recurr*[Title/Abstract]	531025
#13	recurrence[MeSH Terms]	175675
#14	recidiv*[Title/Abstract]	5109
#15	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	832554
#16	Search "Cushing Syndrome"[Mesh] Sort by: [pubsolr12]	12034
#17	Search Cushing Syndrome[Title/Abstract]	2005
#18	Search Cushing Syndrome[MeSH Terms]	12042
#19	Search "Cushing Syndrome"[Mesh]	12042
#20	Search cushing[Title/Abstract]	3842
#21	Search Hypercortisolism[Title/Abstract]	2445
#22	#18 OR #20 OR #21	15066
#23	#7 AND #15 AND #22	21

Tabla 2. Estrategia de Búsqueda Bibliográfica en EMBASE

Búsqueda	Descriptorios	Resultados
#1	'cushing disease'/exp OR 'cushing disease'	8,967
#2	'cushing syndrome'/exp OR 'cushing syndrome'	16,564
#3	cushing:ti,ab	19,126
#4	'hypercortisolism'/exp OR 'hypercortisolism'	5,498
#5	'hypercortisolism':ab,ti	3,370
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	29,394
#7	'pasireotide'/exp OR 'pasireotide'	1,553
#8	'som 230'/exp OR 'som 230'	1,480

#9	som AND 230	411
#10	'som230'/exp OR som230	1,486
#11	#7 OR #8 OR #9 OR #10	1,628
#12	'recurrent disease'/exp OR 'recurrent disease'	181,207
#13	refractory:ab,ti	128
#14	refractory:ab,ti	187,594
#15	recidivant:ab,ti	177
#16	relap*:ab,ti	294,412
#17	recurr*:ab,ti	801,713
#18	recidiv*:ab,ti	7,256
#19	#12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	1,250,021
#20	#6 AND #19	2,402
#21	#11 AND #20	126

Tabla 3. Estrategia de Búsqueda Bibliográfica en *the Cochrane Library*

Búsqueda	Descriptor	Resultados
#1	pasireotide	182
#2	SOM-230	1
#3	SOM 230	17
#4	SOM230	38
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	199
#6	Cushing	616
#7	recurren*	65697
#8	recidiv*	1301
#9	persist*	37635
#10	#7 OR #8 OR #9	99079
#11	#5 AND #6 AND #10	27

Tabla 4. Estrategia de Búsqueda Bibliográfica en LILACS

Búsqueda	Descriptor	Resultados
#1	Pasireotide	1
#2	SOM-230	4
#3	SOM 230	4
#4	SOM230	4
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	4