



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 023-DETS-IETSI-2025
EFICACIA Y SEGURIDAD DE PASIREOTIDE LAR EN PACIENTES
CON ENFERMEDAD DE CUSHING PERSISTENTE, RECURRENTE O
RECIDIVANTE A RESECCIÓN DE TUMOR HIPOFISARIO Y A
TRATAMIENTO MÉDICO CON CONTRAINDICACIÓN PARA
INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA**

Documento elaborado según Resolución N.º 000136-IETSI-ESSALUD-2025

**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

Junio, 2025



EQUIPO REDACTOR

1. Silvana Yanire Sam Zavala – gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
2. Lida Esther Hildebrandt Pinedo – subgerente (e), Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias, IETSI – EsSalud.
3. William Alexander Barzola Farfán - profesional que presta servicios especializados para el IETSI.
4. Jhonatan Ricardo Mejía Santiváñez - profesional que presta servicios especializados para el IETSI.
5. Lucy Jesús Gendrau Castillo – profesional parte del equipo técnico de la Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias, IETSI – EsSalud.

CONSULTOR CLÍNICO

- Carmen Cecilia Quiroa Alfaro, médico especialista en endocrinología del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren – EsSalud.

CONFLICTO DE INTERÉS

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

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.

CITACIÓN

IETSI - EsSalud. Eficacia y seguridad de pasireotide LAR en pacientes con enfermedad de Cushing persistente, recurrente o recidivante a resección de tumor hipofisario y a tratamiento médico con contraindicación para intervención quirúrgica. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 023-DETS-IETSI-2025. Lima, Perú: IETSI – EsSalud; 2025.

RESUMEN EJECUTIVO

I. ANTECEDENTES

En el contexto de la metodología ad hoc establecida para la evaluación de solicitudes de tecnologías sanitarias, aprobada mediante la Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N.º 111-IETSI-ESSALUD-2021 y ampliada por la Resolución N.º 000136-IETSI-ESSALUD-2025, se ha elaborado el presente dictamen. Este documento presenta la evaluación de la eficacia y seguridad del pasireotide LAR en pacientes con enfermedad de Cushing (EC) persistente, recurrente o recidivante a resección de tumor hipofisario y a tratamiento médico, en quienes una intervención quirúrgica está contraindicada.

De acuerdo con la Directiva N.º 003-IETSI-ESSALUD-2016, la Dra. Carmen Cecilia Quiroa Alfaro, médica especialista en endocrinología del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, presentó al IETSI una solicitud para el uso de pasireotide LAR, un medicamento que no está incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud. Según la especialista clínica, este medicamento podría representar una alternativa de tratamiento para la población objetivo contemplada en este dictamen, mejorando el control de la enfermedad y la sobrevida global.

Con el objetivo de precisar los componentes de la pregunta PICO, se organizó una reunión técnica con la médica especialista en endocrinología, Dra. Carmen Cecilia Quiroa Alfaro, y los representantes del equipo evaluador del IETSI. Como resultado, la pregunta PICO final se formuló de la siguiente manera:

Tabla 1. Pregunta PICO validada con el especialista

Población	Pacientes adultos con diagnóstico de enfermedad de Cushing persistente, recurrente o recidivante a resección de tumor hipofisario ^a y a tratamiento médico ^b con contraindicación para intervención quirúrgica ^c
Intervención	Pasireotide LAR ^d
Comparador	Mejor terapia de soporte ^e
Desenlaces	• Control de signos y síntomas de hipercortisolismo^f • Control metabólico de hipercortisolismo^g • Sobrevida global • Eventos adversos • Calidad de vida

^aReaparición de signos, síntomas y alteraciones bioquímicas de hipercortisolismo, sumado a la evidencia de una masa tumoral compatible en la resonancia magnética luego de una adenomectomía hipofisiaria transesfenoidal y un procedimiento de radiocirugía.

^bAusencia de normalización de valores de cortisol a pesar de tratamiento con ketoconazol 200 mg y cabergolina 0.5 mg.

^cAdenomectomía hipofisiaria, hipofisectomía total y adrenalectomía bilateral.

^dPasireotide LAR 10 mg administrado por inyección intramuscular cada 4 semanas (28 días). Luego de 4 meses, si el paciente no ha logrado normalizar el cortisol libre en orina de 24 horas y tolera bien la dosis inicial, se podrá incrementar a una dosis máxima de 40 mg cada 4 semanas. El tratamiento se deberá continuar indefinidamente mientras se mantengan los beneficios.

^eKetoconazol 200 mg y cabergolina 0.5 mg los cuales, a pesar de no presentar mejoría, se continúan brindando a los pacientes, según la especialista.

^fControl de síntomas (rubor facial, almohadillas de grasa, hirsutismo, estrías violáceas, etc.) y signos de hipercortisolismo (mejoría de presión arterial, índice de masa corporal, peso corporal, circunferencia abdominal, glicemia y perfil lipídico).

^gNormalización de valores de cortisol libre en orina de 24 horas, prueba de cortisol sérico matutino o la prueba nocturna de cortisol en saliva.

II. ASPECTOS GENERALES

La enfermedad de Cushing (EC) se caracteriza por un estado de hipercortisolismo crónico o síndrome de Cushing (SC) causado por un tumor hipofisiario secretor de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) (Fleseriu et al., 2021; Gadelha et al., 2023; Pivonello et al., 2020). Si bien es una enfermedad endocrina poco frecuente, la EC es la principal causa del SC endógeno y se asocia con una alta morbilidad, lo que posee un impacto significativo en la calidad de vida de los pacientes (Albani & Theodoropoulou, 2021; Gilis-Januszezowska et al., 2022; Pivonello et al., 2020).

El SC endógeno es una condición rara, con una incidencia aproximada de 0,7 a 2,4 casos por millón de habitantes al año y una prevalencia de 39 a 79 casos por millón de personas (Gilis-Januszezowska et al., 2022). En este grupo de pacientes, entre el 80% y 85% presentan hipercortisolismo dependiente de la secreción de ACTH, siendo el 75 al 80% de estos casos atribuidos a un adenoma pituitario, lo que define a la EC (Gilis-Januszezowska et al., 2022). La relación entre hombres y mujeres es de 1 a 4 o 5, y la edad promedio de diagnóstico suele oscilar entre los 30 y 40 años (Reincke & Fleseriu, 2023). Este tumor neuroendocrino hipofisiario se origina de la expansión monoclonal de las células corticotrópicas de la adenohipófisis (Gilis-Januszezowska et al., 2022; Reincke & Fleseriu, 2023). Aproximadamente el 90% de estos tumores son microadenomas, caracterizados por un tamaño menor a 10 mm de diámetro, mientras que el 10% restante son macroadenomas (Gilis-Januszezowska et al., 2022; Reincke & Fleseriu, 2023).

En pacientes con EC, se han identificado mutaciones somáticas activadoras en el gen de la proteasa específica de la ubiquitina 8 (USP8) en el 21% al 60% de adenomas, y en el gen USP48 en el 6% al 12% de estos tumores (Reincke & Fleseriu, 2023). Se cree que estas mutaciones están asociadas con una mayor expresión y actividad de los receptores del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), lo que podría contribuir a la tumorigénesis de las células corticotrópicas y a la sobreproducción de ACTH (Capatina et al., 2020). En consecuencia, la EC se caracteriza por una secreción autónoma exagerada de ACTH, lo que altera el ritmo circadiano de secreción de cortisol y deteriora la retroalimentación negativa del cortisol sobre ACTH, resultando en un estado permanente de hipercortisolemia (Capatina et al., 2020; Reincke & Fleseriu, 2023).

La EC se manifiesta clínicamente con síntomas como rostro redondeado, rubor facial, estrías violáceas mayores a 1 cm, adelgazamiento de la piel, debilidad muscular proximal, y acumulación de grasa en las regiones dorsales y supraclaviculares (Gadelha et al., 2023; Pivonello et al., 2020; Reincke & Fleseriu, 2023). Esta condición se asocia con comorbilidades como la obesidad visceral, hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2 y dislipidemia (Reincke & Fleseriu, 2023). Asimismo, se ha reportado su asociación con alteraciones reproductivas y sexuales, como la oligomenorrea o amenorrea y la disminución de la libido; trastornos neuropsiquiátricos, como depresión y trastornos del sueño; y trastornos esqueléticos, como osteopenia, osteoporosis o

fracturas por fragilidad (Pivonello et al., 2020; Reincke & Fleseriu, 2023). Es importante señalar que la variabilidad en la presentación clínica y la superposición con otras comorbilidades a menudo retrasan el diagnóstico, lo que puede afectar gravemente la condición de los pacientes (Gadelha et al., 2023; Pivonello et al., 2020).

Para diagnosticar la EC, es necesario descartar un SC de origen exógeno debido al uso de glucocorticoides (Gadelha et al., 2023; Reincke & Fleseriu, 2023). Se disponen de pruebas bioquímicas para el tamizaje del hipercortisolismo como la prueba de cortisol salival nocturno (CSN), la prueba de cortisol libre en orina de 24 horas (CLO), y la prueba de supresión nocturna con dexametasona de 1 mg (SND) (Gadelha et al., 2023). La elección de la prueba dependerá de la disponibilidad local, la experiencia del centro o país, y las consideraciones específicas de cada paciente (Fleseriu et al., 2021; Gadelha et al., 2023; Reincke & Fleseriu, 2023). Sin embargo, se recomienda obtener de dos a tres mediciones alteradas para confirmar el hipercortisolismo (Gadelha et al., 2023).

Ante un resultado positivo, se deberán evaluar los niveles séricos matutinos de ACTH para determinar si el origen de la enfermedad es dependiente de esta hormona (Gadelha et al., 2023; Reincke & Fleseriu, 2023). Una concentración superior a 20 pg/ml confirma un SC endógeno dependiente de ACTH, lo que requiere una resonancia magnética nuclear (RMN) para distinguir entre un origen hipofisiario y uno ectópico (Fleseriu et al., 2021; Gadelha et al., 2023). La presencia de una lesión visible mayor a 6 o 10 mm en la RMN, sumado a alteraciones bioquímicas previamente descritas, permite establecer el diagnóstico de EC (Fleseriu et al., 2021). En caso de que la imagen sea menor a 6 mm de diámetro o no detectar lesiones, se puede realizar el muestreo de senos petrosos inferiores bilaterales, considerado la prueba de oro para el diagnóstico de EC (Gadelha et al., 2023; Reincke & Fleseriu, 2023). Sin embargo, debido al carácter invasivo de esta prueba, se pueden considerar alternativas como la estimulación con la hormona corticotropina (CRH) o la prueba de supresión con dexametasona a altas dosis en casos dudosos (Fleseriu et al., 2021).

El tratamiento de la EC se centra en la resección completa del tumor hipofisiario, la restauración de los niveles normales de secreción de cortisol, la reversión de signos, síntomas y comorbilidades, y la reducción de la mortalidad (Gilis-Januszewska et al., 2022; Pivonello et al., 2020; Reincke & Fleseriu, 2023). La cirugía pituitaria transesfenoidal con adenomectomía selectiva es el tratamiento de elección para esta enfermedad (Reincke & Fleseriu, 2023). Se ha descrito que, en centros especializados y con neurocirujanos experimentados, las tasas de remisión bioquímica rondan el 80% en casos de microadenomas y el 60% en macroadenomas con resultados similares tanto con abordajes microscópicos como endoscópicos (Gadelha et al., 2023; Gilis-Januszewska et al., 2022; Reincke & Fleseriu, 2023). Asimismo, luego de la cirugía, se recomienda un monitoreo anual de la remisión clínica y bioquímica, el cual debe comenzar una vez que se haya recuperado el eje hipotálamo-hipofisiario-adrenal postoperatorio. (Fleseriu et al., 2021; Gadelha et al., 2023; Reincke & Fleseriu, 2023).

Adicionalmente, existen opciones terapéuticas consideradas de segunda línea. Entre las terapias no farmacológicas, la radioterapia ha demostrado eficacia al lograr la remisión bioquímica en el 66% al 80% de pacientes con EC, así como al reducir o estabilizar el volumen tumoral en aproximadamente el 95% de los casos (Fleseriu et al., 2021). En cuanto a las opciones farmacológicas, la cabergolina es un agonista dopaminérgico que reduce la secreción de ACTH y cortisol al unirse al subtipo 2 del receptor de dopamina ubicado en la mayoría de adenomas corticotrópicos (Godbout et al., 2010; Nieman et al., 2015). Se ha descrito en estudios retrospectivos que este agente permitió alcanzar remisión bioquímica en un 30% a 40% de pacientes con EC, quienes mantuvieron niveles de CLO dentro de los parámetros normales luego de 2 a 3 años de tratamiento (Nieman et al., 2015). Por otra parte, el ketoconazol corresponde a un agente antifúngico con actividad inhibitoria de la esteroidogénesis adrenal, incluyendo al cortisol, al actuar sobre las enzimas 11- β -hidroxilasa y la 17,20-liasa (Nieman et al., 2015). Se ha descrito que este agente logró normalizar los niveles de CLO en aproximadamente el 64% de pacientes tras más de un año de seguimiento (Fleseriu et al., 2021). Por último, la adrenalectomía bilateral corresponde a un procedimiento quirúrgico que permite controlar de manera inmediata el exceso de los niveles de cortisol, con una tasa de remisión por encima del 90%. Sin embargo, esta intervención conlleva a una tasa de complicaciones que oscila entre el 10% y el 18% de pacientes asociadas a la insuficiencia adrenal y la necesidad de terapia de sustitución hormonal (Fleseriu et al., 2021).

No obstante, en determinados subgrupos de pacientes, la respuesta terapéutica podría ser parcial y/o transitoria. Se ha descrito una tasa de recurrencia entre el 15% y 30% de pacientes con EC pese a una intervención quirúrgica inicialmente exitosa (Braun et al., 2020; Gillis-Januszcwska et al., 2022; Pivonello et al., 2020). Esta recurrencia suele manifestarse en la mitad de casos dentro de los primeros cinco años y se caracteriza por la reaparición de signos clínicos y bioquímicos de hipercortisolismo luego de una remisión inicial (Fleseriu et al., 2021; Gadelha et al., 2023). En pacientes con EC recurrentes tras la cirugía hipofisiaria o en quienes no es posible una intervención quirúrgica, se pueden considerar otras opciones terapéuticas, como la terapia médica, la radioterapia o la adrenalectomía bilateral (Albani & Theodoropoulou, 2021; Pivonello et al., 2020; Reincke & Fleseriu, 2023). Sin embargo, se ha reportado que la respuesta terapéutica puede no mantenerse a largo plazo en algunas de estas alternativas. En el caso de la cabergolina, se ha identificado que pese a obtener una normalización inicial del CLO, únicamente el 23% de los pacientes mantuvo esta respuesta luego de una mediana de 32,5 meses (Fleseriu et al., 2021). De manera similar, con el uso de ketoconazol, se ha descrito que entre el 15% y el 23% de los pacientes que inicialmente respondieron al tratamiento presentaron una pérdida del control bioquímico de la remisión (Fleseriu et al., 2021).

Se ha descrito que la ausencia de remisión bioquímica, es decir, la falta de normalización de los niveles de cortisol en los parámetros laboratoriales, puede conducir a desenlaces negativos en los pacientes con EC. Un estudio identificó que en pacientes

con EC que recibieron tratamiento médico y lograron normalizar sus niveles de CLO, experimentaron una mayor disminución promedio desde la medición basal en la presión arterial sistólica (Diferencia de medias [DM] -8,4 mmHg, intervalo de confianza al 95% [IC 95%]: -13,2 a -2,9) y diastólica (DM -6 mmHg, IC 95%: -10 a -2) en comparación con aquellos que no alcanzaron dicho objetivo (DM -1,9 mmHg, IC 95%: -6,9 a 3,2, y DM -0,8, IC 95%: -4,3 a 2,8) (Lacroix et al., 2020). Además, un estudio de cohorte prospectivo en pacientes con SC identificó la hipertensión arterial como factor predictivo significativo tanto de complicaciones cardiovasculares ($p=0,011$) como de mortalidad ($p=0,0039$) (Mondin et al., 2023). En consecuencia, la falta de normalización de los niveles de cortisol puede aumentar el riesgo de complicaciones y mortalidad, lo que resalta la necesidad de contar con alternativas terapéuticas para estos pacientes.

Entre los agentes farmacológicos se encuentra el pasireotide. Este fármaco es un ligando de múltiples receptores de somatostatina, una hormona hipotalámica que modula la función de la glándula pituitaria (Pivonello et al., 2020). A partir de estudios experimentales, se conoce que este fármaco inhibe la secreción pituitaria de ACTH mediante la activación de los receptores de somatostatina subtipo 1, 2, 3 y 5, los que se encuentran en altas concentraciones en las células corticotrópicas (Capatina et al., 2020). Asimismo, este agente cuenta con la capacidad de inducir la reducción del tamaño del tumor pituitario al unirse con gran afinidad a estos receptores (Albani & Theodoropoulou, 2021; Fleseriu et al., 2021; Pivonello et al., 2020). Actualmente, el pasireotide de liberación prolongada (*long-acting release*, LAR), la forma del medicamento administrado por vía intramuscular y objeto de evaluación en el presente dictamen, es el único fármaco de su clase aprobado por la Agencia Europea de Medicamentos desde julio de 2017 (*European Medicines Agency*, EMA) y por la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE.UU desde junio de 2018 (*Food and Drug Administration*, FDA) para el manejo de pacientes con EC en quienes la cirugía no es viable o no ha logrado una curación completa (European Medicines Agency, 2024; Food and Drug Administration, 2024).

En Perú, el pasireotide LAR está registrado y aprobado por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) bajo el nombre comercial de Signifor LAR®, e indicado para pacientes con EC para los cuales la cirugía hipofisaria no es una opción o no ha resultado curativa. Según su ficha técnica, el tratamiento con pasireotide para pacientes con EC comienza con una dosis de 10 mg administrada por inyección intramuscular cada 4 semanas (28 días). Luego de 4 meses, si el paciente no ha logrado normalizar el cortisol libre en orina de 24 horas y tolera bien la dosis inicial, se puede incrementar a una dosis máxima de 40 mg administrada cada 4 semanas. El tratamiento se debe continuar indefinidamente mientras se mantengan los beneficios observados (Dirección General de Medicamentos, 2024). Los detalles del registro sanitario de Signifor LAR® en DIGEMID se muestran en la **Tabla 2**.

Tabla 2. Registro sanitario de pasireotide LAR en la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID)

Nombre	Registro Sanitario/ vigencia	Titular de registro	Laboratorio/ Fabricante	Presentación	Costo unitario*	Costo anual
Signifor LAR	EE03834/ 13-08- 2026	VARIFARMA PERU S.A.C.	NOVARTIS PHARMA AG	Polvo para suspensión inyectable + 2,0 mL de disolvente. Presentación de 40 mg para administración intramuscular.	S/ 7,000.00	S/ 84,000.00
	EE03835/ 13-08- 2026	VARIFARMA PERU S.A.C.	NOVARTIS PHARMA AG	Polvo para suspensión inyectable + 2,0 mL de disolvente. Presentación de 20 mg para administración intramuscular.	ND	ND

Registro sanitario encontrado en la página web de Consulta de Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos (<https://www.digemid.minsa.gob.pe/rsProductosFarmaceuticos/>) el día 16 de junio de 2025. ND: No disponible.

(*) El precio se obtuvo del observatorio de precios de DIGEMID y hace referencia al precio unitario de cada vial de pasireotide. (Fecha de consulta 16 de junio de 2025)

Según el observatorio de precios de DIGEMID, el precio unitario de pasireotide LAR de 40 mg es de S/ 7,000.00 por vial (datos consultados el 16 de junio de 2025). Basado en las indicaciones de uso establecidas por DIGEMID, el costo anual de tratamiento asciende a S/ 84,000.00, equivalente a 12 viales de 40 mg de pasireotide LAR.

En el contexto de EsSalud, los pacientes con EC cuentan con opciones terapéuticas de primera línea como la cirugía transesfenoidal, y de segunda línea, como el tratamiento farmacológico con ketoconazol y cabergolina, radioterapia o adrenalectomía bilateral. Sin embargo, un subgrupo de pacientes presenta EC persistente, recurrente o recidivante a resección de tumor hipofisiario, radioterapia y tratamiento médico, quienes además presentan contraindicación para intervención quirúrgica. Según los especialistas, estos pacientes reciben la mejor terapia de soporte, que consiste en la administración de ketoconazol a 200 mg o cabergolina a 0,5 mg. Sin embargo, estos tratamientos, a pesar de continuar siendo utilizados, no ofrecen una mejoría clínica en este subgrupo de pacientes. En ese sentido, de acuerdo con la especialista clínica, el uso de pasireotide LAR podría ser una alternativa terapéutica para el control de la enfermedad, mejorando la sobrevida global y la calidad de vida de estos pacientes.

Por consiguiente, el objetivo de este dictamen preliminar fue evaluar de manera exhaustiva la evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de pasireotide LAR en pacientes adultos con EC persistente, recurrente o recidivante a resección de tumor hipofisiario y a tratamiento médico con contraindicación para intervención quirúrgica.

III. METODOLOGIA

Se realizó una búsqueda bibliográfica exhaustiva para identificar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de pasireotide LAR en comparación con la mejor terapia de soporte en pacientes con EC persistente, recurrente o recidivante a resección de tumor hipofisiario y a tratamiento médico con contraindicación para intervención quirúrgica. La búsqueda se realizó en las bases de datos de Pubmed, *The Cochrane Library* y LILACS. Adicionalmente, se amplió la búsqueda revisando la evidencia generada por grupos internacionales que realizan revisiones sistemáticas (RS), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC). Estos incluyen a el *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), la *Canada's Drug Agency* (CDA-AMC), el *Scottish Medicines Consortium* (SMC), la *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN), la *International Database of GRADE Guidelines*, el *Institute for Quality and Efficiency in Health Care* (IQWiG), la *Agency for Healthcare Research and Quality* (AHRQ), el *National Health and Medical Research Council* (NHMRC), la *Guidelines International Network* (G-I-N), la *Haute Autorité de Santé* (HAS), el *Institute for Clinical and Economic Review* (ICER), la *Comissão nacional de incorporação de tecnologías no sus* (CONITEC), la *Canadian Medical Association* (CMA), las *American College of Physicians Clinical Practice Guidelines*, el Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC), la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA), el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS), el Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS), la Organización Mundial de la Salud (OMS), el Instituto de Evaluaciones Tecnológicas en Salud e Investigación (IETSI), el Ministerio de Salud del Perú (MINSA) y el repositorio institucional de la DIGEMID.

Asimismo, se realizó una búsqueda manual de GPC en las páginas web de sociedades especializadas en EC como la *Endocrine Society* (ES), la *European Society for Endocrinology* (ESE), la *American Association of Clinical Endocrinologists* (AAACE), y la *Society for Endocrinology* (SE). Finalmente, se realizó una búsqueda manual en el portal *ClinicalTrials.gov* de los *National Institutes of Health* (NIH) y en la *International Clinical Trials registry platform* (ICTRP) de la OMS para identificar ensayos clínicos en desarrollo o cuyos resultados aún no hayan sido publicados.

Las búsquedas realizadas en bases de datos y sitios web incluyeron términos controlados y de lenguaje libre relacionados con la población y la intervención de interés. La estrategia de búsqueda se elaboró de manera específica para cada base de datos utilizada (Tabla 1-3, Material suplementario).

Para la selección de estudios, se priorizó la inclusión de GPC, ETS, RS de ensayos clínicos con metaanálisis (MA), y ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECA) de fase III que respondan a la pregunta PICO del presente dictamen. Se incluyeron documentos en idioma español e inglés. En el caso de las GPC, se incluyeron aquellas publicadas luego de la aprobación de comercialización de pasireotide LAR por la EMA

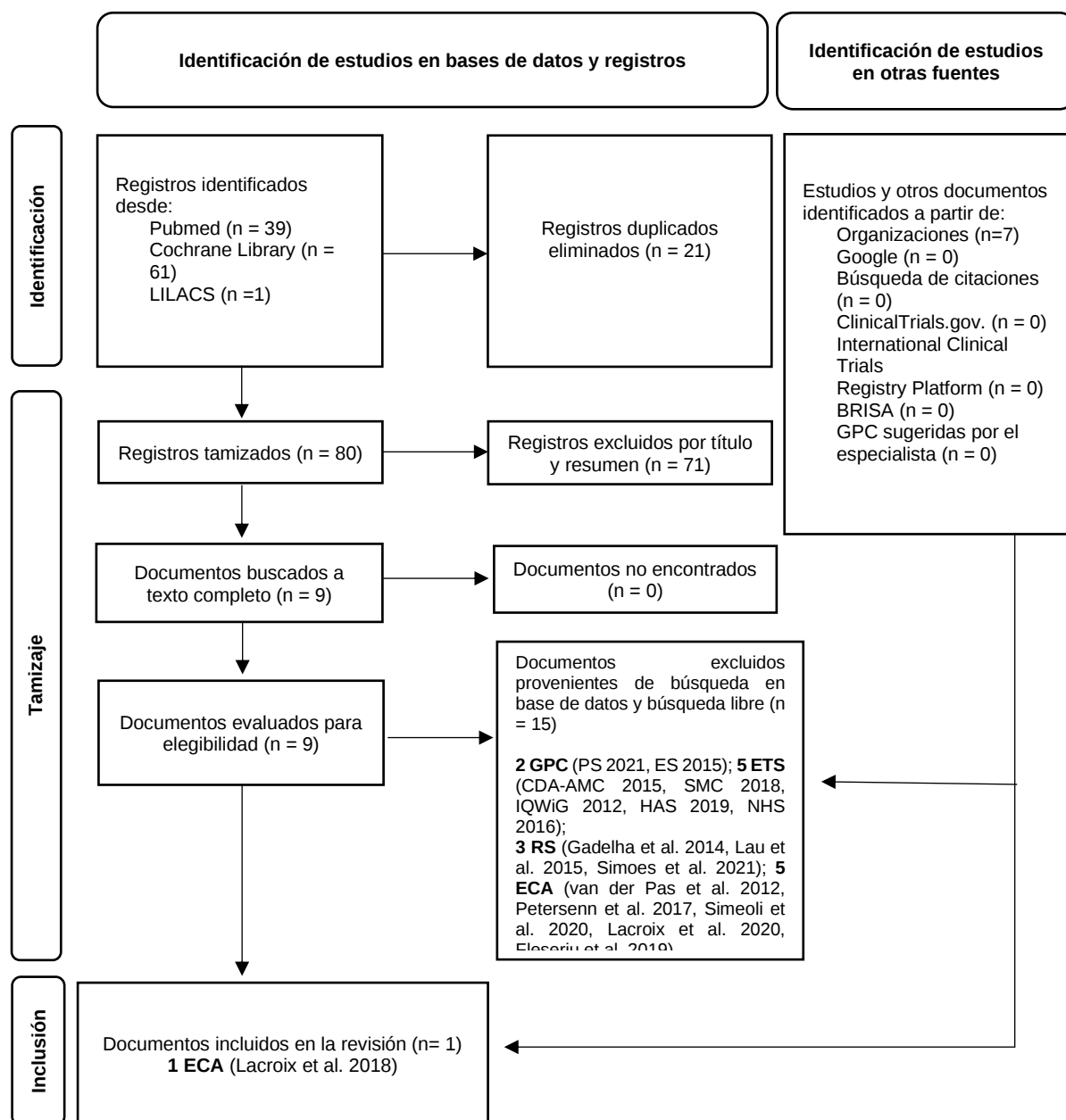
en julio del 2017 (European Medicines Agency, 2024). Asimismo, se consideraron GPC que utilizaron sistemas de gradación para el nivel de evidencia y el grado de las recomendaciones proporcionadas. Se excluyeron las series de casos, los reportes de casos, las cartas al editor, los comentarios, las editoriales y los resúmenes de congresos.

Los registros obtenidos se importaron a un programa de gestión de referencias para eliminar duplicados. Posteriormente, los registros filtrados fueron importados al aplicativo web Rayyan (<http://rayyan.dcri.org/>). La selección de documentos se realizó en dos fases. En la primera fase, dos evaluadores del equipo técnico de IETSI revisaron de manera independiente los títulos y resúmenes de las publicaciones para preseleccionar los estudios a incluir o aquellos que requerían más información. En caso de discrepancias, se buscó alcanzar un consenso entre ambos para resolver los conflictos. En la segunda fase, uno de los evaluadores realizó la revisión a texto completo de los estudios preseleccionados para determinar la selección final de documentos incluidos en el presente dictamen. El proceso de la selección final de la evidencia se describe en el flujograma de selección bibliográfica en la sección de resultados (Figura 1).

Se utilizó el dominio 3 y 6 del *Appraisal of Guidelines Research & Evaluation II* (AGREE-II) para evaluar las GPC, la herramienta *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews 2* (AMSTAR 2) para las RS, y la herramienta *Risk of Bias 2* (RoB 2) de Cochrane para los ECA como parte del análisis crítico de los documentos incluidos. Además, se examinaron las limitaciones metodológicas principales de cada uno de estos documentos y se evaluó su aplicabilidad en el contexto específico de EsSalud.

IV. RESULTADOS

Figura 1. Flujograma de selección de bibliografía encontrada



GPC: guía de práctica clínica; RS: revisión sistemática; ECA: Ensayo clínico aleatorizado; LILACS: Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud; ETS: evaluación de tecnología sanitaria; BRISA: Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas; CDA-AMC: Canada's Drug Agency; ES: Endocrine Society; HAS: Haute Autorité de Santé; IQWiG: International Database of GRADE Guidelines, Institute for Quality and Efficiency in Health Care; NHS: National Health Service; PS: Pituitary Society; SMC: Scottish Medicines Consortium. Flujograma adaptado de: Page MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71.

La búsqueda bibliográfica realizada el 23 de mayo de 2025 identificó un ECA (Lacroix et al., 2018). Este estudio primario no brinda evidencia comparativa directa para responder a la pregunta PICO de interés debido al comparador empleado. Sin embargo, este estudio constituye la única pieza de evidencia que brindaría información sobre la intervención y los desenlaces de interés para la presente ETS, dado que no se encontraron otros ECA ni estudios observacionales comparativos que respondan a la pregunta PICO planteada en este dictamen. Por este motivo, se procederá a su análisis como parte del cuerpo de evidencia de la ETS. No se identificaron GPC ni ETS que respondan a la pregunta PICO de interés.

V. ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA

El ECA de fase III (Lacroix et al., 2018) tuvo el objetivo de comparar la eficacia y seguridad de pasireotide LAR de 10mg frente a una dosis de 30mg de la misma molécula en pacientes con EC persistente o recurrente a cirugía pituitaria, así como en aquellos con EC *de novo* que no eran candidatos a cirugía. Este estudio, registrado en Clinicaltrials.gov bajo el código NCT01374906, fue doble ciego y multicéntrico, abarcando 57 centros en 19 países. Los criterios de selección comprendieron pacientes de 18 años o más con diagnóstico de EC, definido como un valor promedio de CLO entre 1,5 a 5 veces el límite superior normal (LSN) y confirmado a partir de tres muestras de 24 horas obtenidas dentro de las 2 semanas previas al ingreso al estudio. Para ello, se consideró un rango normal de CLO entre 15,9 a 166,5 nmol en 24 horas, equivalente a 5,8 a 60,3 µg en 24 horas. Adicionalmente, los pacientes debían contar con una concentración normal o elevada de ACTH matutino, la confirmación del origen pituitario del SC, la exclusión de la enfermedad de pseudo-Cushing, un puntaje mínimo de 60 en la escala de capacidad funcional de Karnofsky, y, por último, contar con un periodo de “wash-out” apropiado para pacientes que hayan recibido tratamiento médico. En pacientes que emplearon previamente ketoconazol o metirapone, este periodo debía ser de 1 semana y, en el caso de cabergolina, 4 semanas. Se excluyeron pacientes con mal control glicémico (HbA1c¹ >8%), aquellos con factores de riesgo para torsade de pointes², mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, mujeres en edad fértil que no utilicen un método anticonceptivo eficaz, pacientes con tratamiento previo con pasireotide, aquellos que recibieron mitotane en los últimos 6 meses o radiación pituitaria en los últimos 10 años.

Los pacientes fueron asignados aleatoriamente en una proporción de 1:1 para recibir pasireotide intramuscular de 10 mg o este mismo fármaco a dosis de 30 mg cada 4 semanas durante 12 meses. La dosis podía ser aumentada (de 10 mg a 30 mg, o de 30 mg a 40 mg) en el mes 4 si la concentración de CLO era mayor a 1,5 veces el LSN, y en los meses 7, 9 o 12 (hasta un máximo de 40 mg) si la concentración de CLO era mayor al LSN, siempre que no hubiera problemas de tolerabilidad. Los investigadores,

¹ Hemoglobina glicosilada

² Intervalo QT prolongado, hipocalcemia, hipotiroidismo mal controlado, antecedente familiar de síndrome de QT prolongado o uso concomitante de medicamentos que prolongan el intervalo QT.

los pacientes, el personal de cada centro de evaluación y los encargados de evaluar los desenlaces estuvieron enmascarados en torno a la asignación de los participantes hasta la apertura de códigos. El desenlace principal del estudio fue la proporción de pacientes que alcanzaron una concentración de CLO menor o igual al LSN en el mes 7. Adicionalmente, los investigadores evaluaron el efecto de la intervención en la presión arterial sistólica (PAS) y diastólica (PAD), el peso, la circunferencia abdominal (CA), el índice de masa corporal (IMC), el perfil lipídico, los signos clínicos de hipercortisolismo (rubor facial, almohadillas de grasa, hirsutismo, estrías violáceas), la calidad de vida relacionada con la salud mediante el Cuestionario de Calidad de Vida de Cushing (*Cushing's Quality of Life questionnaire*, HRQoL), así como el perfil de seguridad y tolerabilidad.

Se incluyeron 150 pacientes en el estudio: 74 (49%) recibieron pasireotide LAR de 10 mg y 76 (51%) pasireotide LAR de 30 mg. La edad promedio de los participantes fue de 38,5 años y la mayoría eran mujeres (79%). De los pacientes, 123 (82%) contaron con EC persistente o recurrente tras la cirugía transesfenoidal, mientras que el 18% restante tenía EC *de novo* y había rechazado o presentaban contraindicaciones al tratamiento quirúrgico. De los 150 pacientes, 123 (82%) reportaron antecedente quirúrgico como tratamiento de la EC, y 62 (41%) algún tipo de tratamiento médico, el cual no se precisa. En el análisis final, 134 participantes (89%) completaron el tratamiento hasta el mes 4, 116 (77%) hasta el mes 7, y 104 (69%) hasta el mes 12. Durante el estudio, 99 (66%) individuos requirieron un aumento en la dosis, mientras que 41 (27%), una reducción de la misma.

Respecto al desenlace principal, en el grupo de pasireotide 10 mg, 31 (41,9%) participantes alcanzaron un valor promedio de CLO menor o igual al LSN en el mes 7 (IC 95%: 30,5 a 53,9), mientras que en el grupo de pasireotide 30 mg, 31 (40,8%) pacientes lograron el mismo resultado (IC 95%: 29,7 a 52,7). En el mes 12, 26 (35,1%) de los 74 pacientes en el grupo de 10 mg presentaron un valor promedio de CLO menor o igual al LSN (IC 95%: 24,4 a 47,1), mientras que, en el grupo de 30 mg, 19 (25%) de 76 pacientes también normalizaron sus valores de cortisol (IC 95%: 15,8 a 36,3). De los pacientes que normalizaron los valores de CLO en el mes 7, 20 (65%) de 31 pacientes del grupo de 10 mg y 15 (48%) de 31 participantes del grupo de 30 mg mantuvieron esta condición en el mes 12.

Por otra parte, el cambio promedio desde la medición basal hasta el mes 12 en la PAS fue de -4,6 mmHg (IC 95%: -9,9 a 0,7) en el grupo de pasireotide de 10 mg y de -5,0 mmHg (IC 95%: -8,8 a -1,3) en el grupo de pasireotide de 30 mg. En cuanto a la PAD, los cambios fueron de -3,4 mmHg (IC 95%: -7,3 a 0,4) y -3,1 mmHg (IC 95%: -5,7 a -0,5), respectivamente. La CA se redujo en -4,5 cm (IC 95%: -7,2 a -1,8) y -6,2 cm (IC 95%: -8,7 a -3,6), el IMC disminuyó en -1,3 kg/m² (IC 95%: -1,8 a -0,8) y -2,6 kg/m² (IC 95%: -3,3 a -1,9), mientras que, el peso se redujo en -3,4 kg (IC 95%: -4,8 a -2,0) frente a -6,5 kg (IC 95%: -8,3 a -4,7). Adicionalmente, la puntuación en el HRQoL mejoró en 6,4 puntos (IC 95%: 1,3 a 11,6) y 7,0 puntos (IC 95%: 3,0 a 10,9) y se observaron

mejoras en el rubor facial, depósitos de grasa y otros signos clínicos de la EC desde la medición basal hasta los meses 7 y 12.

Respecto al perfil de seguridad, 73 de 74 pacientes (99%) del grupo de pasireotide de 10 mg y la totalidad de los 76 pacientes del grupo de pasireotide 30 mg presentaron al menos un evento adverso. Los eventos adversos más frecuentes, para el grupo de 10 mg y de 30 mg de pasireotide, fueron la hiperglicemia (36 [49%] y 36 [47%], respectivamente), diarrea (26 [35%] y 33 [43%], respectivamente), coleditiasis (15 [20%] y 34 [45%], respectivamente), diabetes mellitus (14 [19%] y 18 [24%], respectivamente), y náuseas (15 [20%] y 16 [21%], respectivamente). Se reportaron eventos adversos serios (EAS) en 21 (28%) pacientes en el grupo de 10 mg y en 17 (22%) pacientes en el grupo de 30 mg. Según los investigadores, los EAS asociados al fármaco ocurrieron en 8 (11%) pacientes en el grupo de 10 mg y en 4 (5%) en el grupo de 30 mg. La coleditiasis que requirió colecistectomía fue el EAS más frecuente, con un 3% de casos (2 pacientes) en cada grupo. Asimismo, 2 (3%) pacientes en el grupo de 30 mg fallecieron durante el estudio, aparentemente por causas no relacionadas con la intervención (trombosis arterial pulmonar y falla cardiorrespiratoria) según los investigadores.

El estudio de Lacroix et al. fue un ECA en pacientes con EC persistente o recurrente a cirugía transesfenoidal, así como EC *de novo* quienes no tenían indicación o no deseaban optar por el manejo quirúrgico. Cabe resaltar que el 41% de pacientes en este ECA contaba con antecedentes de tratamiento médico. Sin embargo, el estudio no precisa si estos pacientes habían fracasado en sus tratamientos previos, lo que genera incertidumbre sobre si la población de este estudio es representativa de nuestra población objetivo. En el presente ECA, se observó una normalización en los valores bioquímicos de cortisol en un porcentaje considerable de participantes, así como una mejoría en la presión arterial tanto sistólica como diastólica, la circunferencia abdominal, el índice de masa corporal, el peso y la calidad de vida relacionada con la salud. Sin embargo, los brazos de intervención de este estudio se formaron a partir de dos diferentes dosis de pasireotide LAR, por lo que careció de un grupo comparador adecuado para evaluar la eficacia de la intervención. Esta importante limitación impide poder asegurar que los efectos observados sean directamente atribuibles a la administración de pasireotide intramuscular y no al azar. Es relevante mencionar que casi la totalidad de participantes presentó al menos un evento adverso, y alrededor de un cuarto presentó un evento adverso serio. Si bien el estudio no fue comparativo y no se puede atribuir con certeza estos eventos al tratamiento, estos hallazgos podrían plantear preocupaciones sobre la tolerabilidad del fármaco. Además, el estudio fue patrocinado por Novartis Pharma, la compañía farmacéutica fabricante de pasireotide, lo que podría introducir un sesgo de publicación al modificar el efecto atribuido al brazo de intervención. En conjunto, las limitaciones mencionadas dificultan la generalización de los resultados a la población de interés de este dictamen.

En términos generales, el ECA de Lacroix et al. evaluó el efecto de pasireotide intramuscular con dos dosis diferentes en pacientes con EC recurrente o persistente a cirugía transesfenoidal, así como aquellos *de novo* en quienes la cirugía no era una opción. Aunque alrededor del 40% de pacientes habían recibido un tratamiento médico previo (distinto de pasireotide LAR), no queda claro si estos pacientes eran refractarios a estas opciones terapéuticas. Asimismo, no se cuenta con una comparación directa entre la intervención de interés y el grupo comparador considerado en este dictamen (la mejor terapia de soporte), ni con otras alternativas terapéuticas. Estos aspectos dificultan poder asegurar la representatividad del estudio con respecto a nuestra población objetivo, e impide determinar el efecto real de la intervención frente a un comparador, como la mejor terapia de soporte (de interés para la presente evaluación). Por otro lado, este estudio genera incertidumbre sobre la seguridad y tolerabilidad de pasireotide en estos pacientes. Esto se debe a una importante proporción de eventos adversos descritos, incluyendo algunos eventos serios, que demandan una especial atención durante el uso de esta tecnología. Sin embargo, el perfil de seguridad no fue considerado desfavorable, pero sí requeriría una estricta farmacovigilancia para discontinuar su uso ante la aparición de eventos adversos serios.

A pesar de las limitaciones mencionadas, la evidencia sugiere que la administración de pasireotide LAR en pacientes con EC recurrente a cirugía transesfenoidal o con contraindicación para intervención quirúrgica resultó en la normalización de los niveles de cortisol en al menos un tercio de los participantes luego de 12 meses. Adicionalmente, se reportaron mejorías en otros desenlaces, incluyendo la presión arterial tanto sistólica como diastólica, la circunferencia abdominal, el índice de masa corporal, el peso, y la calidad de vida relacionada con la salud. Sin embargo, algunos de estos cambios podrían generar incertidumbre sobre su relevancia clínica, como la calidad de vida, la que no alcanzó la diferencia mínima clínicamente importante de 10,1 puntos propuesto en un estudio previo para el cuestionario de calidad de vida en pacientes con EC (*Cushing's Quality-of-Life questionnaire*, CushingQOL) (Nelson et al., 2013), pero que sí fue estadísticamente significativo. Es importante considerar que el reducido tamaño de muestra y el corto periodo de seguimiento podrían limitar la observación de diferencias significativas, las cuales podrían hacerse evidentes en estudios con mayor tamaño muestral y mayor duración.

Por otra parte, la normalización de los valores de CLO podría brindar beneficios clínicamente significativos para esta población. En un análisis posthoc del ECA incluido en el presente dictamen, se observó que en pacientes con EC que recibieron pasireotide LAR y lograron normalizar sus niveles de CLO, la reducción promedio desde la medición basal en la presión arterial sistólica y diastólica (DM -8,4 mmHg, IC 95%: -13,2 a -2,9, y DM -6 mmHg, IC 95%: -10 a -2) fue mayor en comparación con aquellos que no lograron este objetivo (DM -1,9 mmHg, IC 95%: -6,9 a 3,2, y DM -0,8, IC 95%: -4,3 a 2,8) (Lacroix et al., 2020). Esto indica que ciertos desenlaces favorables podrían derivarse de limitar la exposición del paciente a niveles excesivos de corticoides. Asimismo, un estudio de cohortes prospectivo en pacientes con SC identificó la hipertensión arterial como un

importante predictor tanto de complicaciones cardiovasculares ($p=0,011$) como de mortalidad ($p=0,0039$) luego de un seguimiento de 20 años (Mondin et al., 2023). Por lo tanto, considerando que los eventos cardiovasculares son la principal causa de muerte en esta población (Lacroix et al., 2020), la falta de normalización en los niveles de cortisol podría conllevar a serias complicaciones cardiovasculares, además de aumentar el riesgo de mortalidad.

En el contexto de EsSalud, actualmente no se dispone de una alternativa terapéutica para pacientes con EC recurrente, persistente o recidivante a resección de tumor hipofisiario y a tratamiento médico con contraindicación para intervención quirúrgica. En consecuencia, estos pacientes reciben la mejor terapia de soporte que, según refieren los especialistas de EsSalud, consiste en la administración de ketoconazol a 200 mg o cabergolina a 0,5 mg. Estos tratamientos, a pesar de continuar siendo utilizados, no proporcionarían una mejoría clínica significativa en este subgrupo de pacientes, según los especialistas de EsSalud. Es importante destacar que brindar tratamientos sin eficacia clínica podría aumentar la mortalidad en esta población. Según una RS de estudios de cohortes (Van Haalen et al., 2015), la razón de mortalidad estandarizada en pacientes con EC sometidos a una cirugía transesfenoidal no curativa fue de 4,6 (IC 95%: 2,9 a 7,3) en comparación con la población general luego de 1 año de seguimiento. Para esto, la curación se definió como la resolución de los signos y síntomas de hipercortisolismo y la normalización de la prueba de CLO y/o SND. Asimismo, la metaregresión realizada en este estudio indicó que el riesgo de mortalidad en pacientes con EC recurrente a cirugía pituitaria fue 1,8 veces el riesgo de aquellos pacientes que sí lograron curarse con dicho tratamiento (IC 95%: 0,9 a 3,7). Esto sugiere que no brindar un tratamiento eficaz podría conllevar irremediablemente a un incremento en la mortalidad en esta población.

En conclusión, con todo lo mencionado previamente se consideraron los siguientes aspectos: i) la enfermedad de Cushing, causada por un tumor hipofisiario que secreta ACTH y, por ende, una producción excesiva de cortisol, es una afección de baja frecuencia pero que conlleva una alta morbimortalidad; ii) actualmente, en EsSalud, los pacientes con EC persistente, recurrente o recidivante a resección de tumor hipofisiario y a tratamiento médico con contraindicación para intervención quirúrgica no disponen de alternativas terapéuticas efectivas, por lo que continúan recibiendo un tratamiento médico considerado ineficaz por los especialistas; iii) el ECA incluido, aunque con ciertas limitaciones, sugiere que pasireotide LAR podría ofrecer beneficios en el control del hipercortisolismo y la calidad de vida en la población de estudio. Asimismo, aunque se reportaron eventos adversos serios, estos se dieron bajo un diseño no comparativo que no indicó un perfil de seguridad desfavorable de pasireotide LAR. Por otro lado, los pacientes que solo recibirían el mejor tratamiento de soporte estarían expuestos a no controlar sus niveles de cortisol. iv) una RS y un estudio de cohortes sugieren que no controlar los niveles de cortisol mediante un tratamiento farmacológico o quirúrgico activo podría incrementar el riesgo de complicaciones cardiovasculares y la mortalidad en pacientes con EC; v) en ese sentido, ante un contexto de vacío terapéutico, un riesgo

incrementado de mortalidad en la población de estudio y la evidencia de beneficio en el control del hipercortisolismo y la calidad de vida, el IETSI consideró que pasireotide LAR sería necesario en la población objetivo del presente dictamen. Sin embargo, ante la evidencia de eventos adversos serios, se recomienda una estricta farmacovigilancia para suspender su uso en caso de presentarse estos eventos.

VI. CONCLUSIÓN

Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) aprueba el uso de pasireotide LAR en pacientes con enfermedad de Cushing persistente, recurrente o recidivante a resección de tumor hipofisiario y a tratamiento médico con contraindicación para intervención quirúrgica, según lo establecido en el Anexo N°1. La vigencia del presente dictamen preliminar es de un año a partir de la fecha de publicación. Asimismo, la continuación de aprobación de uso estará sujeta a la evaluación de los resultados obtenidos y de la nueva evidencia que surja en el tiempo.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Albani, A., & Theodoropoulou, M. (2021). Persistent Cushing's Disease after Transsphenoidal Surgery: Challenges and Solutions. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes: Official Journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association*, 129(3), 208–215. <https://doi.org/10.1055/A-1220-6056>
- Braun, L. T., Rubinstein, G., Zopp, S., Vogel, F., Schmid-Tannwald, C., Escudero, M. P., Honegger, J., Ladurner, R., & Reincke, M. (2020). Recurrence after pituitary surgery in adult Cushing's disease: a systematic review on diagnosis and treatment. *Endocrine*, 70(2), 218–231. <https://doi.org/10.1007/S12020-020-02432-Z>
- Capatina, C., Hinojosa-Amaya, J. M., Poiana, C., & Fleseriu, M. (2020). Management of patients with persistent or recurrent Cushing's disease after initial pituitary surgery. *Expert Review of Endocrinology & Metabolism*, 15(5), 321–339. <https://doi.org/10.1080/17446651.2020.1802243>
- Dirección General de Medicamentos, I. y D. (2024). *Signifor LAR*. https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTecnicas/EspecialidadesFarmaceuticas/2021/EE03834_FT_V01.pdf
- European Medicines Agency. (2024). *Signifor*. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/signifor>
- Fleseriu, M., Auchus, R., Bancos, I., Ben-Shlomo, A., Bertherat, J., Biermasz, N. R., Boguszewski, C. L., Bronstein, M. D., Buchfelder, M., Carmichael, J. D., Casanueva, F. F., Castinetti, F., Chanson, P., Findling, J., Gadelha, M., Geer, E. B., Giustina, A., Grossman, A., Gurnell, M., ... Biller, B. M. K. (2021). Consensus on diagnosis and management of Cushing's disease: a guideline update. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 9(12), 847–875. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00235-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00235-7)
- Food and Drug Administration. (2024). *Signifor LAR*. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/203255s008lbl.pdf

- Gadelha, M., Gatto, F., Wildemberg, L. E., & Fleseriu, M. (2023). Cushing's syndrome. *Lancet*, 402(10418), 2237–2252. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)01961-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01961-X)
- Gilis-Januszczyńska, A., Bogusławska, A., Rzepka, E., Ziąja, W., & Hubalewska-Dydejczyk, A. (2022). Individualized medical treatment options in Cushing disease. *Frontiers in Endocrinology*, 13. <https://doi.org/10.3389/FENDO.2022.1060884>
- Godbout, A., Manavela, M., Danilowicz, K., Beauregard, H., Bruno, O. D., & Lacroix, A. (2010). Cabergoline monotherapy in the long-term treatment of Cushing's disease. *European Journal of Endocrinology*, 163(5), 709–716. <https://doi.org/10.1530/EJE-10-0382>
- Lacroix, A., Bronstein, M. D., Schopohl, J., Delibasi, T., Salvatori, R., Li, Y., Barkan, A., Suzaki, N., Tauchmanova, L., Ortmann, C. E., Ravichandran, S., Petersenn, S., & Pivonello, R. (2020). Long-acting pasireotide improves clinical signs and quality of life in Cushing's disease: results from a phase III study. *Journal of Endocrinological Investigation*, 43(11), 1613–1622. <https://doi.org/10.1007/S40618-020-01246-0>
- Lacroix, A., Gu, F., Gallardo, W., Pivonello, R., Yu, Y., Witek, P., Boscaro, M., Salvatori, R., Yamada, M., Tauchmanova, L., Roughton, M., Ravichandran, S., Petersenn, S., Biller, B. M. K., Newell-Price, J., Arnaldi, G., Asha, H. S., Bandgar, T., Barkan, A., ... Yamada, S. (2018). Efficacy and safety of once-monthly pasireotide in Cushing's disease: a 12 month clinical trial. *The Lancet. Diabetes & 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)
- Mondin, A., Ceccato, F., Voltan, G., Mazzeo, P., Manara, R., Denaro, L., Scaroni, C., & Barbot, M. (2023). Complications and mortality of Cushing's disease: report on data collected over a 20-year period at a referral centre. *Pituitary*, 26(5), 551–560. <https://doi.org/10.1007/S11102-023-01343-2>
- Nelson, L. M., Forsythe, A., McLeod, L., Pulgar, S., Maldonado, M., Coles, T., Zhang, Y., Webb, S. M., & Badia, X. (2013). Psychometric evaluation of the Cushing's Quality-of-Life questionnaire. *The Patient*, 6(2), 113–124. <https://doi.org/10.1007/S40271-013-0012-5>
- Nieman, L. K., Biller, B. M. K., Findling, J. W., Murad, M. H., Newell-Price, J., Savage, M. O., & Tabarin, A. (2015). Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 100(8), 2807–2831. <https://doi.org/10.1210/JC.2015-1818>
- Pivonello, R., Ferrigno, R., De Martino, M. C., Simeoli, C., Di Paola, N., Pivonello, C., Barba, L., Negri, M., De Angelis, C., & Colao, A. (2020). Medical Treatment of Cushing's Disease: An Overview of the Current and Recent Clinical Trials. *Frontiers in Endocrinology*, 11, 648. <https://doi.org/10.3389/FENDO.2020.00648>
- Reincke, M., & Fleseriu, M. (2023). Cushing Syndrome: A Review. *JAMA*, 330(2), 170–181. <https://doi.org/10.1001/JAMA.2023.11305>
- Van Haalen, F. M., Broersen, L. H. A., Jorgensen, J. O., Pereira, A. M., & Dekkers, O. M. (2015). Management of endocrine disease: Mortality remains increased in Cushing's disease despite biochemical remission: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Endocrinology*, 172(4), R143–R149. <https://doi.org/10.1530/EJE-14-0556>

VIII. ANEXOS

Anexo N.º 1. Condiciones de Uso

El paciente considerado para recibir pasireotide LAR debe cumplir con los siguientes criterios clínicos. Estos criterios deben ser acreditados por el médico tratante* al momento de solicitar la aprobación del medicamento al Comité Farmacoterapéutico correspondiente en cada paciente específico (Directiva N.º 003-IETSI-ESSALUD-2016):

Diagnóstico/condición de salud	Pacientes adultos con diagnóstico de enfermedad de Cushing persistente, recurrente o recidivante a resección de tumor hipofisiario y a tratamiento médico** con contraindicación para intervención quirúrgica***
Grupo etario	18 años o más
Tiempo máximo que el Comité Farmacoterapéutico puede aprobar el uso del medicamento en cada paciente	6 meses
Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el tratamiento[§]	Se debe acreditar con documentos de la historia clínica todos los siguientes criterios: - Paciente con el diagnóstico de base de enfermedad de Cushing mediante pruebas de laboratorio y resonancia magnética. - Reporte de recurrencia, persistencia o recidiva** a resección de tumor hipofisiario y a tratamiento médico. - Ausencia de contraindicación[€] de uso de pasireotide LAR, según lo estipulado en el inserto del medicamento aprobado por DIGEMID.
Presentar la siguiente información en los reportes de seguimiento[§] utilizando el Anexo N.º 7	Presentar la siguiente información después de iniciado el tratamiento: - Evolución del cuadro clínico del paciente por el médico tratante* (respuesta clínica[£]) - Notificación de sospecha de reacción adversa registrada en el ESSI (ítem de notificación de RAM[∂]) y con resultado de la evaluación de causalidad como definitivo o probable por el Comité de Farmacovigilancia[†] del centro asistencial de corresponder.
Criterios para la suspensión del medicamento	- Intolerancia, reacción alérgica o sospecha de reacción adversa seria al producto. - Falta de respuesta clínica[£]. - Otros según información de la etiqueta del producto.

* El médico especialista solicitante debe pertenecer a la especialidad de endocrinología.

** Recurrencia, persistencia o recidiva: Reaparición o persistencia de signos, síntomas y alteraciones bioquímicas de hipercortisolismo, sumado a la evidencia de una masa tumoral compatible en la resonancia magnética luego de una adenomectomía hipofisiaria transesfenoidal, un procedimiento de radiocirugía, y tratamiento médico con ketoconazol 200 mg y cabergolina 0,5 mg.

***Contraindicación para adenomectomía hipofisiaria, hipofisectomía total y adrenalectomía bilateral.

€ Contraindicaciones: Según lo establecido en la ficha técnica aprobada por DIGEMID (Dirección General de Medicamentos, 2024).

£ Respuesta clínica: control de signos y síntomas clínicos de hipercortisolismo y/o control de niveles bioquímicos de cortisol según la evaluación del médico tratante.

§ El solicitante se responsabiliza de la veracidad de la información, la cual puede ser verificable en la historia clínica digital o física.

† Según lo establecido en la Directiva N.º 002-IETSI-ESSALUD-2019 V.01 "Directiva que Regula el Sistema de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de EsSalud".

∂ RAM: reacción adversa a medicamentos. DIGEMID: Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas.

IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO

ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

Tabla 1. Estrategia de Búsqueda para PubMed

Base de datos	PubMed Fecha de búsqueda: 23 de mayo de 2025		Resultado
Estrategia	#1	(Cushing Syndrome[Mesh] OR Cushing[tiab] OR Hypercortisolism[tiab] OR "High Cortisol"[tiab:~2]) AND (Pasireotide[Supplementary Concept] OR Pasireotide[tiab] OR Signifor[tiab]) AND (Systematic Review[sb] OR Systematic Review[tiab] OR Meta-Analysis[pt] OR Meta-Analys*[tiab] OR "Cochrane Database Syst Rev"[ta] OR Metaanalysis[tiab] OR Metanalysis[tiab] OR (MEDLINE[tiab] AND Cochrane[tiab]) OR Guideline[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Guideline*[ti] OR Guide Line*[tiab] OR Consensus[tiab] OR Recommendation*[ti] OR Randomized Controlled Trial[pt] OR Random*[ti] OR Controlled Trial*[tiab] OR Control Trial*[tiab] OR Technology Assessment, Biomedical[Mesh] OR Technology Assessment[tiab] OR Technology Appraisal[tiab] OR HTA[tiab] OR Overview[ti] OR (Review[ti] AND Literature[ti]))	39

Tabla 2. Estrategia de Búsqueda para Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Library Fecha de búsqueda: 23 de mayo de 2025		Resultado
Estrategia	#1	MH Cushing Syndrome	27
	#2	Cushing:ti,ab,kw	632
	#3	Hypercortisolism:ti,ab,kw	169
	#4	(High NEAR/2 Cortisol):ti,ab,kw	142
	#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	866
	#6	Pasireotide:ti,ab,kw	211
	#7	Signifor:ti,ab,kw	12
	#8	#6 OR #7	211
	#9	#5 AND #8	61

Tabla 3. Estrategia de Búsqueda para LILACS

Base de datos	LILACS Fecha de búsqueda: 23 de mayo de 2025		Resultado
Estrategia	#1	((mh:(cushing syndrome) OR (cushing) OR (hypercortisolism) OR (hipercortisolismo) OR (high level of cortisol) OR (alto nivel de cortisol)) AND ((pasireotide) OR (signifor))) AND (db:("LILACS"))	1