



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 021-DETS-IETSI-2026
EFICACIA Y SEGURIDAD DE PASIREOTIDE LAR EN PACIENTES
ADULTOS CON ACROMEGALIA ACTIVA PERSISTENTE O
RECURRENTE TRAS CIRUGÍA, TRATAMIENTO MÉDICO Y
RADIOTERAPIA CONVENCIONAL O RADIOCIRUGÍA
ESTEREOTÁCTICA**

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

Mayo, 2026



EQUIPO REDACTOR

1. Marco Miguel Soto Barba, gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
2. Jenner Iván Solís Ricra, subgerente de la Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias, IETSI–EsSalud.
3. Juana Gómez Morales, directora de la Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias, IETSI–EsSalud.
4. Equipo Técnico Evaluador y Revisor de la Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias, IETSI–EsSalud.

CONSULTOR CLÍNICO

- Jesús Carlos Ticona Bedía, médico especialista en Endocrinología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins de EsSalud.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor y el consultor clínico 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 adultos con acromegalia activa persistente o recurrente tras cirugía, tratamiento médico y radioterapia convencional o radiocirugía estereotáctica. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 021-DETS-IETSI-2026. Lima, Perú: IETSI – EsSalud; 2026.

RESUMEN EJECUTIVO

I. ANTECEDENTES

De acuerdo con la metodología *ad hoc* para evaluar solicitudes de tecnologías sanitarias, aprobada mediante Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N.º 111-IETSI-ESSALUD-2021, y ampliada mediante Resolución N.º 000136-IETSI-ESSALUD-2025, se elaboró el presente documento técnico. Este dictamen tiene por objetivo evaluar la eficacia y seguridad de pasireotide de liberación prolongada (pasireotide LAR, por sus siglas en inglés) en pacientes adultos con acromegalia activa persistente o recurrente tras cirugía, tratamiento médico y radioterapia convencional o radiocirugía estereotáctica.

En cumplimiento de lo dispuesto en la Directiva N.º 003-IETSI-ESSALUD-2016, el Dr. Jesús Carlos Ticona Bedía, médico especialista en Endocrinología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, presentó al IETSI una solicitud para el uso de pasireotide LAR. Este medicamento, que no forma parte del Petitorio Farmacológico de EsSalud para la condición de interés, fue propuesto como una alternativa terapéutica para la población contemplada en el presente dictamen. Según el especialista, pasireotide LAR posee el potencial de alcanzar la normalización de los niveles séricos del factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1, por sus siglas en inglés), disminuir el volumen tumoral, reducir las complicaciones asociadas a la enfermedad y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Con la finalidad de precisar los componentes de la pregunta PICO, se llevó a cabo una reunión técnica entre el Dr. Carlos Ticona Bedía, y los miembros del equipo evaluador del IETSI. Como resultado, se formuló la siguiente pregunta PICO:

Tabla 1. Pregunta PICO validada con el especialista

Población	Pacientes adultos con acromegalia activa* persistente o recurrente tras cirugía**, tratamiento médico† y radioterapia convencional o radiocirugía estereotáctica
Intervención	Pasireotide LAR‡
Comparador	Mejor terapia de soporte§
Desenlaces	<ul style="list-style-type: none">• Sobrevida global• Normalización de IGF-1 ††• Complicaciones asociadas¶• Síntomas asociados• Calidad de vida †††• Eventos adversos• Volumen tumoral

*Signos y síntomas de acromegalia asociado a una concentración sérica elevada del IGF-1 y una masa tumoral compatible en la resonancia magnética.

**Incluyendo a pacientes que no son candidatos para intervención quirúrgica.

†Octreotide acetato de liberación lenta (octreotide LAR) con o sin cabergolina.

‡ Pasireotide LAR administrado por inyección intramuscular una vez cada 28 días (dosis inicial recomendada de 40 mg, con posibilidad de incremento a 60 mg), de acuerdo con la ficha técnica aprobada por DIGEMID (DIGEMID, 2021).

§ Los pacientes reciben actualmente octreotide LAR con o sin cabergolina, así como el manejo de las comorbilidades asociadas.

†† Normalización de la concentración sérica del IGF-1.

¶ Complicaciones como hipertensión arterial, diabetes mellitus, entre otras.

‡‡ Calidad de vida medida con el cuestionario AcroQoL, SF-36 (DMI: 5 puntos según Migliorini et al. 2024) (Migliorini et al., 2024), entre otros.

Siglas: AcroQoL (Acromegaly Quality of Life Questionnaire), IGF-1 (Insulin-like Growth Factor 1), DMI (Diferencia mínima importante), SF-36 (Short Form-36 Health Survey).

II. ASPECTOS GENERALES

La acromegalia es una enfermedad endocrina crónica y poco frecuente, caracterizada por la hipersecreción de la hormona de crecimiento (GH, por sus siglas en inglés) y el consecuente incremento del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1, por sus siglas en inglés) (Bolanowski et al., 2019; Fleseriu et al., 2022). En aproximadamente el 95 % de los casos, la acromegalia es causada por un tumor benigno de la hipófisis, denominado tumor neuroendocrino hipofisario secretor de GH (Balinisteanu et al., 2024). La exposición crónica a niveles elevados de GH e IGF-1 induce cambios somáticos progresivos y el desarrollo de múltiples complicaciones sistémicas que afectan la calidad de vida y la supervivencia de los pacientes (Fleseriu et al., 2022). La enfermedad suele diagnosticarse en la quinta década de la vida, con un retraso diagnóstico promedio de 5 a 10 años desde el inicio de los síntomas (Fleseriu et al., 2022).

La acromegalia presenta una prevalencia global estimada entre 2,8 y 13,7 casos por 100 000 habitantes, con una tasa de incidencia aproximada de 0,2 a 1,1 casos por 100 000 personas-año, según estudios realizados entre 1955 y 2013 (Fleseriu et al., 2022). Además, una revisión sistemática con metaanálisis que incluyó estudios publicados entre 1955 y 2016 estimó una prevalencia global de 5,9 casos por 100 000 personas y una tasa de incidencia de 0,38 casos por 100 000 personas-año (Crisafulli et al., 2021). En Latinoamérica, específicamente en México y Ecuador, se ha reportado una prevalencia de 1,3 y 1,87 casos por 100 000 habitantes, respectivamente (Lopez Gavilanez et al., 2018). Por otra parte, no se disponen de datos sobre la epidemiología de la acromegalia en el Perú.

Clínicamente, la acromegalia se caracteriza por un inicio insidioso y progresivo, con manifestaciones somáticas y sistémicas secundarias a la acción sostenida de GH e IGF-1 (Fleseriu et al., 2022). Los signos y síntomas más frecuentes incluyen el crecimiento acral de manos y pies, cambios faciales progresivos, engrosamiento de tejidos blandos, visceromegalia, hiperhidrosis, artralgias y el síndrome del túnel carpiano (Bolanowski et al., 2019; Fleseriu et al., 2022). Asimismo, son frecuentes las complicaciones cardiovasculares, respiratorias, metabólicas, osteoarticulares y neoplásicas, las cuales contribuyen a la morbimortalidad asociada a la enfermedad (Fleseriu et al., 2022; Giantini-Larsen et al., 2022).

El diagnóstico de la acromegalia se establece sobre la base de criterios bioquímicos. En pacientes con signos clínicos compatibles, una concentración sérica elevada de IGF-1

constituye el principal criterio diagnóstico, mientras que, en casos dudosos, la ausencia de supresión de GH tras una carga oral de glucosa durante la prueba de tolerancia oral a la glucosa permite confirmar el diagnóstico bioquímico (Fleseriu et al., 2022). Posteriormente, el diagnóstico se complementa con una resonancia magnética de hipófisis para identificar y caracterizar el adenoma subyacente (Ershadinia & Tritos, 2022).

El tratamiento de la acromegalia tiene como objetivo principal la normalización de los niveles de GH e IGF-1, con la finalidad de mejorar la esperanza de vida y la calidad de vida de los pacientes, y como objetivo secundario la remoción tumoral, lo que disminuiría los síntomas relacionados con el efecto de masa tumoral (Bolanowski et al., 2019). La cirugía transesfenoidal con resección del adenoma pituitario constituye el tratamiento de primera línea y se asocia con el control bioquímico de los niveles de IGF-1 aproximadamente 70-90 % de los pacientes con microadenomas y 30-50 % de aquellos con macroadenomas (Bolanowski et al., 2019; Giantini-Larsen et al., 2022).

En pacientes con enfermedad persistente o no candidatos a cirugía curativa, se opta por el tratamiento médico, el que incluye agentes como los análogos de somatostatina como octreotide acetato de liberación lenta (octreotide LAR), agonistas dopaminérgicos como cabergolina, entre otros, empleados de manera individual o en combinación (Bolanowski et al., 2019; Ershadinia & Tritos, 2022). La radioterapia se reserva como una opción de tercera línea en pacientes con enfermedad persistente y puede administrarse como radioterapia convencional o radioterapia estereotáctica (Ershadinia & Tritos, 2022). Sin embargo, se ha documentado que entre el 20 % y el 70 % de pacientes no alcanzan el control bioquímico con análogos de la somatostatina (Gadelha et al., 2014), lo que ha motivado la consideración de estrategias terapéuticas alternativas, como el cambio de agente dentro de la misma clase farmacológica, el cambio de clase terapéutica o la combinación de ambas estrategias (Melmed et al., 2025).

Pasireotide LAR es un análogo de la somatostatina con alta afinidad por cuatro de los cinco receptores de somatostatina, particularmente por los subtipos 2 y 5, los que se expresan de manera predominante en los adenomas somatotropos (Colao et al., 2014). La unión de pasireotide LAR a estos receptores se asocia con la inhibición de la secreción de GH (FDA, 2014). Pasireotide LAR recibió su aprobación de comercialización el 15 de diciembre de 2014 por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (Food and Drug Administration, FDA) bajo el nombre de Signifor LAR®, con la indicación de uso en adultos con acromegalia que han tenido una respuesta inadecuada a la cirugía y/o para quienes la cirugía no es una opción (FDA, 2014). Por otro lado, la Agencia Europea de Medicamentos (European Medicines Agency, EMA) aprobó la comercialización de este fármaco bajo el mismo nombre el 19 de noviembre de 2014, con la indicación de uso en adultos con acromegalia para quienes la cirugía no es una opción o no ha sido curativa, y que presentan un control inadecuado con el tratamiento con otro análogo de la somatostatina (EMA, 2014).

En el Perú, pasireotide LAR cuenta con registro sanitario de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) bajo el nombre comercial de Signifor LAR® (DIGEMID, 2021). De acuerdo con su ficha técnica, se encuentra indicado para el tratamiento de adultos con acromegalia que han presentado una respuesta inadecuada a la cirugía y/o para quienes la cirugía no es una opción. La dosis inicial recomendada es de 40 mg administrados por vía intramuscular una vez cada 28 días con la posibilidad de incrementarse hasta un máximo de 60 mg en pacientes cuyas concentraciones de GH y IGF-1 ajustados por edad y sexo no se normalicen luego de tres meses del inicio de tratamiento y que toleren dicha dosis. Asimismo, en caso de reacciones adversas relacionadas con pasireotide LAR y los efectos terapéuticos excesivos¹, la ficha técnica indica que puede reducirse la dosis temporal o permanentemente en fracciones de 20 mg. La **Tabla 2** presenta el detalle de los registros sanitarios vigentes de pasireotide LAR en DIGEMID.

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

Nombre	Registro Sanitario y vigencia	Titular de registro	Laboratorio/ Fabricante	Presentación
Signifor LAR® 20 mg	EE03835 13-08-2026	VARIFARMA PERU S.A.C.	RECORDATI AG RARE DISEASES BRANCH	Vial de 20 mg para administración intramuscular
Signifor LAR® 40 mg	EE03834 13-08-2026	VARIFARMA PERU S.A.C.	RECORDATI AG RARE DISEASES BRANCH	Vial de 40 mg para administración intramuscular
Signifor LAR® 60 mg	EE03833 13-08-2026	VARIFARMA PERU S.A.C.	RECORDATI AG RARE DISEASES BRANCH	Vial de 60 mg para administración intramuscular

Fuente: Consulta en el Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos (DIGEMID) realizada el día 20 de enero de 2026. Disponible: <https://www.digemid.minsa.gob.pe/rsProductosFarmaceuticos/>

El monto correspondiente a pasireotide LAR fue estimado a partir de la información obtenida del Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos, consultado el 20 de enero de 2026, identificándose un costo unitario de S/ 7,000.00 por vial de 40 mg. La **Tabla 3** presenta los detalles de los costos referenciales de pasireotide LAR.

Tabla 3. Costos de adquisición referenciales de pasireotide LAR

Nombre	Costo unitario*	Costo anual**
Signifor LAR® 20 mg	NR	NA
Signifor LAR® 40 mg	S/ 7,000.00	S/ 91,000.00
Signifor LAR® 60 mg	NR	NA

*Los precios se obtuvieron del Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos y hace referencia al precio unitario de cada vial de pasireotide LAR de 40 mg (Fecha de consulta: 20 de enero de 2026). Esta fuente fue considerada ante la ausencia de información sobre costos de adquisición en otras fuentes institucionales como el sistema SAP de EsSalud o el Sistema Electrónico de Contrataciones del Estado (SEACE).

**Considerando un esquema de tratamiento de un vial cada 28 días (equivalente a 13 viales para un año calendario de 365 días), según lo recomendado en la etiqueta aprobada por DIGEMID para pasireotide LAR (DIGEMID, 2021).
NR: No reportado; NA: No aplica.

¹ IGF-1 ajustado por edad y sexo inferior al límite inferior de la normalidad

En el contexto de EsSalud, los pacientes adultos con acromegalia activa persistente o recurrente tras cirugía, tratamiento médico y radioterapia convencional o radiocirugía estereotáctica reciben la mejor terapia de soporte, la que consiste en continuar recibiendo octreotide LAR con o sin cabergolina a pesar de contar con enfermedad persistente o recurrente, así como el manejo de las comorbilidades asociadas. Sin embargo, según el especialista, el uso de pasireotide LAR podría ofrecer mejores resultados clínicos en la población objetivo del presente dictamen.

Por estos motivos, el objetivo del presente dictamen fue evaluar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de pasireotide LAR en pacientes adultos con acromegalia activa persistente o recurrente tras cirugía, tratamiento médico y radioterapia convencional o radiocirugía estereotáctica.

III. METODOLOGÍA

Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica exhaustiva para identificar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de pasireotide LAR en pacientes adultos con acromegalia activa persistente o recurrente tras cirugía, tratamiento médico y radioterapia convencional o radiocirugía estereotáctica. La búsqueda se realizó en las bases de datos de Pubmed, *The Cochrane Library* y LILACS. Además, 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). Entre estos grupos se incluyen al *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*, la *International Network of Agencies for Health Technology Assessment* (INAHTA), 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 *Trip Database*, 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 Tecnologias no Sistema Único de Saúde* (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 Ministerio de Salud del Perú (MINSa) y el repositorio institucional de la DIGEMID.

Adicionalmente, se llevó a cabo una búsqueda manual de GPC en los sitios web de sociedades especializadas en Endocrinología, como la *American Association of Clinical Endocrinologists* (AACE), la *Endocrine Society* (ES) y la *Pituitary Society* (PS). Finalmente, se realizó una búsqueda manual en los portales *ClinicalTrials.gov* de los *National Institutes of Health* (NIH) y en la *International Clinical Trials registry platform*

(ICTRP) de la OMS, con el objetivo de identificar ensayos clínicos en desarrollo o cuyos resultados aún no hayan sido publicados. Las búsquedas realizadas en bases de datos y sitios web incluyeron tanto términos controlados como términos de lenguaje libre, relacionados con la población y la intervención de interés. Además, la estrategia de búsqueda fue diseñada de manera específica para cada base de datos utilizada (**Material suplementario, Anexo A: Estrategia de búsqueda, Tabla S1-S3**).

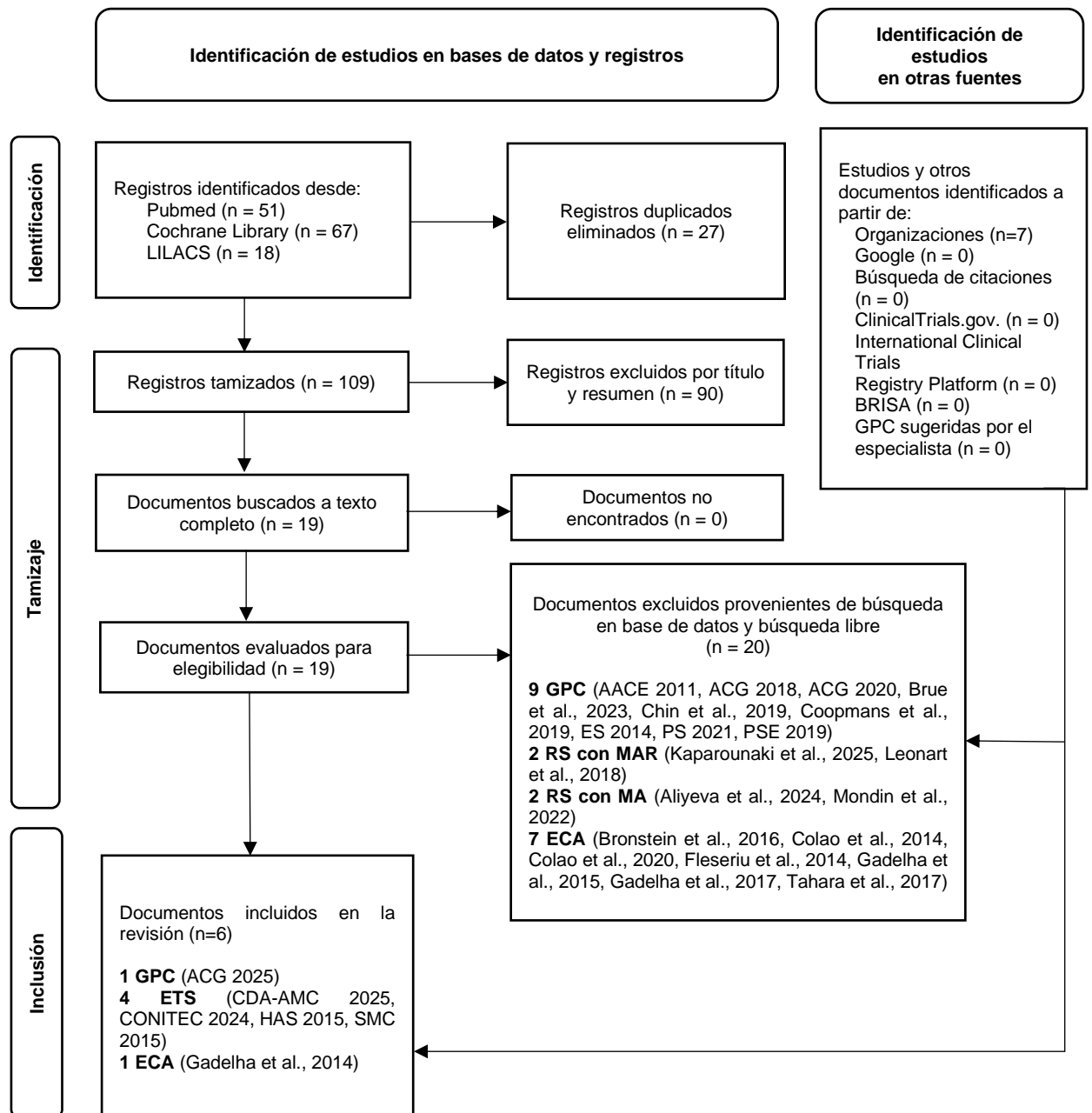
Para la selección de estudios, de acuerdo con los criterios de elegibilidad, se priorizó la inclusión de GPC, ETS, RS de ensayos clínicos con o sin metaanálisis (MA), y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III. Se incluyeron documentos sin restricción de idioma. En el caso de las GPC, se incluyeron aquellas publicadas luego de la aprobación de comercialización de pasireotide LAR por la EMA en noviembre de 2014 siempre que emplearan sistemas de gradación para el nivel de evidencia y proporcionaran el grado de las recomendaciones. Respecto a las RS, se priorizaron aquellas que incluían MA de comparaciones directas en lugar de metaanálisis en red (MAR). Se excluyeron las series y 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.orq/>). 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. En la segunda fase, uno de los evaluadores revisó a texto completo los registros preseleccionados y realizó la selección final de los estudios. La secuencia para la selección de la evidencia incluida en el presente dictamen se muestra en la Figura 1 de la sección de resultados (**Figura 1**). Los motivos de exclusión de los documentos revisados a texto completo se presentan en la Tabla S4 (**Material Suplementario, Anexo B: Estudios excluidos a texto completo, Tabla S4**).

Para el análisis crítico de los documentos incluidos, se utilizaron los dominios 3 y 6 del *Appraisal of Guidelines Research & Evaluation II* (AGREE-II) para las GPC y la herramienta Risk of Bias (RoB) 1.0 de la colaboración Cochrane para los ECA (**Material suplementario, Anexo C: Resultados de las herramientas utilizadas para la evaluación de la calidad de la evidencia, Tablas S5-S6**). 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; ETS: evaluación de tecnología sanitaria; RS: revisión sistemática; MA: Metaanálisis; MAR: Metaanálisis en red; ECA: Ensayo clínico aleatorizado; LILACS: Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud; AACE: *American Association of Clinical Endocrinologists*; ACG: *Acromegaly Consensus Group*; BRISA: Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas; CDA-AMC: *Canada's Drug Agency*; CONITEC: *Comissão nacional de incorporação de tecnologias no sus*; ES: *Endocrine Society*; HAS: *Haute Autorité de Santé*; PS: *Pituitary Society*; PSE: *Polish Society of Endocrinology*; 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 se realizó el 09 de enero de 2026. Luego del proceso de selección, se identificó una GPC que brindó recomendaciones dirigidas a la población de interés (Melmed et al., 2025) y cuatro ETS que evaluaron pasireotide LAR en la población objetivo (CDA-AMC, 2025; CONITEC, 2024; HAS, 2015; SMC, 2015). Por otro lado, se encontró un ECA comparativo que evaluó el efecto de pasireotide LAR frente a la continuación del tratamiento con análogos de la somatostatina, incluyendo a octreotide LAR, en pacientes con acromegalia persistente o recurrente a cirugía y tratamiento médico (Gadelha et al., 2014).

V. ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA

La GPC del Grupo de Consenso sobre Acromegalia (ACG, por sus siglas en inglés) fue elaborada en 2025 con el objetivo de sintetizar la mejor evidencia disponible sobre el manejo médico de la acromegalia (Melmed et al., 2025). En este marco, el ACG recomendó el uso de pasireotide LAR en pacientes con acromegalia que no alcanzan un control adecuado de la enfermedad, definido como la normalización de los niveles de IGF-1, pese al uso de análogos de la somatostatina, especialmente en aquellos con adenomas hipofisarios relevantes o en crecimiento y con bajo riesgo de hiperglicemia (recomendación fuerte²).

Para sustentar esta recomendación, el grupo elaborador de la GPC consideró un ECA que comparó pasireotide LAR frente a octreotide LAR en pacientes con acromegalia con cirugía previa no exitosa o no candidatos a intervención quirúrgica, y sin tratamiento médico previo (Colao et al., 2014). En este estudio, los pacientes que recibieron pasireotide LAR, en dosis de hasta 60 mg cada 28 días (n = 176), alcanzaron un mayor control bioquímico³ a los 12 meses en comparación con aquellos tratados con octreotide LAR (n = 182), en dosis de hasta 30 mg (31,3 % vs. 19,2 %, p = 0.007). No obstante, los eventos adversos relacionados con la hiperglicemia fueron más comunes en el grupo tratado con pasireotide LAR (57,3 % vs. 21,7 %). Además, el ACG consideró el ECA PAOLA, que comparó pasireotide LAR de 40 mg (n = 65) y 60 mg (n = 65) frente a octreotide LAR o lanreotide autogel (n = 68) en pacientes con acromegalia con fracaso al tratamiento quirúrgico o que no eran candidatos a cirugía, y fracaso previo a octreotide LAR/lanreotide autogel (Gadelha et al., 2014). Los autores identificaron que el control bioquímico⁴ fue significativamente mayor en los pacientes que recibieron pasireotide LAR a dosis de 40 mg (15 %) y 60 mg (20 %) frente a quienes continuaron con octreotide LAR/lanreotide autogel (0 %, p < 0.001 en ambos casos).

Respecto al análisis crítico, la GPC de la ACG mostró una calidad adecuada según los dominios 3 y 6 del instrumento AGREE-II, aunque con ciertas limitaciones (**Material**

² Una recomendación fuerte indica que la recomendación se basa en evidencia de calidad moderada o alta y cuenta con consenso mayoritario del grupo de expertos.

³ El control bioquímico se definió como concentraciones de GH \leq 2,5 μ g/L y niveles de IGF-1 dentro del rango normal a los 12 meses.

⁴ El control bioquímico se definió como concentraciones de GH \leq 2,5 μ g/L y niveles de IGF-1 dentro del rango normal a las 24 semanas de seguimiento.

suplementario, Anexo C: Resultados de las herramientas utilizadas para la evaluación de la calidad de la evidencia, Tabla S5). En particular, la GPC no describe las fortalezas y limitaciones del cuerpo de la evidencia, no reporta un proceso formal de revisión externa ni un procedimiento para futuras actualizaciones. Pese a ello, la GPC recomendó el uso de pasireotide LAR como una opción terapéutica en pacientes con acromegalia que no alcanzan la normalización de IGF-1 con otros análogos de la somatostatina, incluyendo a octreotide LAR, comparador del presente dictamen. Esta recomendación se basó en dos ECA, uno con una comparación directa (*head-to-head*) (Colao et al., 2014) y otro en un escenario de refractariedad al tratamiento inicial (Gadelha et al., 2014), en los cuales pasireotide LAR demostró una mayor probabilidad de lograr el control bioquímico. Es relevante destacar que la GPC reconoció el mayor riesgo de hiperglicemia asociado al uso de pasireotide LAR, por lo que recomendó priorizar su uso en pacientes con menor probabilidad de desarrollar estos eventos adversos. Por otro lado, la mitad de los miembros del comité elaborador de la GPC (26 de 52) declararon conflictos de interés con compañías farmacéuticas que producen pasireotide LAR (Novartis y/o Recordati Rare Diseases), sin reportar las acciones tomadas frente a estos conflictos. En suma, la GPC de AGC recomendó el uso de pasireotide LAR en pacientes con acromegalia que no logran la normalización de IGF-1 con análogos del receptor de somatostatina, incluyendo a octreotide LAR.

La ETS elaborada en Canadá por la CDA-AMC en 2025 aprobó el reembolso condicionado de pasireotide LAR para el tratamiento de adultos con acromegalia en quienes la cirugía no haya sido curativa o no sea una opción terapéutica, y que presenten control inadecuado de la enfermedad tras al menos seis meses de tratamiento con un análogo de la somatostatina de primera generación (CDA-AMC, 2025). Entre las condiciones de cobertura, se estableció que pasireotide LAR debe ser prescrita por médicos especialistas con experiencia en el diagnóstico y manejo de la acromegalia, y que el costo total del tratamiento no debe exceder el costo asumido por los programas públicos para los análogos de somatostatina de primera generación en la población objetivo.

Para llegar a esta conclusión, el comité de la CDA-AMC consideró la evidencia proveniente de dos ECA. El estudio C2305, un ECA fase III, multicéntrico y doble ciego descrito previamente, identificó que quienes recibieron pasireotide LAR presentaron casi el doble de la probabilidad de alcanzar el control bioquímico⁵ a los 12 meses (odds ratio [OR]: 1,94; IC 95 %: 1,19 a 3,17; p = 0.007) comparado con aquellos tratados con octreotide LAR (Colao et al., 2014). Por su parte, el estudio C2402 (ECA PAOLA), una investigación descrita previamente, fue un ECA fase III que empleó un diseño doble ciego para la comparación entre dos dosis de pasireotide LAR (40 y 60 mg) y abierto para la comparación frente a octreotide LAR 30 mg o lanreotide autogel 120 mg (Gadelha et al., 2014). En este estudio, se identificó que la probabilidad de alcanzar el control bioquímico⁶

⁵ El control bioquímico se definió como concentraciones de GH \leq 2,5 μ g/L y niveles de IGF-1 dentro del rango normal a los 12 meses.

⁶ El control bioquímico se definió como concentraciones de GH \leq 2,5 μ g/L y niveles de IGF-1 dentro del rango normal a las 24 semanas de seguimiento.

a las 24 semanas fue significativamente mayor en los pacientes tratados con pasireotide LAR de 40 mg (OR: 16,63; IC 95 %: 3,32 a +∞; $p < 0,001$) y 60 mg (OR: 23,03; IC 95 %: 4,72 a +∞; $p < 0,001$) comparado con aquellos que continuaron con octreotide LAR/lanreotide autogel.

En relación con la seguridad, se observó una mayor frecuencia de eventos adversos relacionados con hiperglicemia en los pacientes tratados con pasireotide LAR en el estudio C2305 como se describió previamente (Colao et al., 2014). De manera similar, en el ECA PAOLA, la hiperglicemia se reportó en el 33,3 % de los pacientes tratados con pasireotide LAR 40 mg, en el 30,6 % de aquellos tratados con pasireotide LAR 60 mg y en el 13,6 % de los pacientes que recibieron octreotide LAR/lanreotide autogel (Gadelha et al., 2014).

Respecto a la calidad de vida, no se identificaron diferencias estadísticamente significativas en el cambio promedio del puntaje medido mediante el cuestionario AcroQoL⁷ entre pasireotide LAR y sus comparadores, tanto en el estudio C2305 (DM⁸: +2,5; IC 95 %: -1,0 a +5,9) como en el ECA PAOLA (DM: +1,75; IC 95 %: -3,83 a +7,34) (Colao et al., 2014; Gadelha et al., 2014). En cuanto a la severidad de los síntomas⁹, en el estudio C2305 se observaron mejoras en los grupos tratados con pasireotide LAR y octreotide LAR para cefalea (-0,3 ± 1,17 vs. -0,4 ± 0,94) y osteoartralgia (-0,4 ± 1,07 vs. -0,6 ± 1,20), respecto a las mediciones basales (Colao et al., 2014). De manera similar, en el ECA PAOLA se registraron reducciones en la severidad de la cefalea en los pacientes tratados con pasireotide LAR, independientemente de la dosis, en comparación con octreotide LAR/lanreotide autogel (-0,3 ± 0,92 vs. -0,1 ± 1,03), así como en la osteoartralgia (-0,7 ± 1,11 vs. -0,0 ± 1,23), en ambos casos respecto al valor basal (Gadelha et al., 2014).

En consecuencia, el comité de la CDA-AMC señaló que existe incertidumbre respecto a si pasireotide LAR satisface necesidades no cubiertas de los pacientes, dado que no considero concluyente que las mejoras observadas en la calidad de vida y el control sintomático frente a los análogos de somatostatina fueran importantes. Asimismo, la CDA-AMC identificó incertidumbre sobre la relevancia clínica del cambio en los niveles de IGF-1 como desenlace subrogado para desenlaces finales en el paciente, como la calidad de vida y el control de síntomas.

Desde la perspectiva económica, la CDA-AMC, mediante un análisis de costo-utilidad, estimó un costo anual por paciente con pasireotide LAR de CAD 65.859,00 (equivalente a PEN 162.700,00¹⁰). En el análisis base, la razón de costo-utilidad incremental (RCUI) de pasireotide LAR frente a octreotide LAR fue de CAD 215.757,00 (PEN 533.900,00¹¹)

⁷ La escala AcroQoL evalúa la calidad de vida en pacientes con acromegalia, con un rango entre 22 (peor calidad) y 110 (mejor calidad).

⁸ Diferencia de medias.

⁹ Escala de Likert de 5 puntos para evaluar la severidad de los síntomas, donde 0 indica ausencia de síntomas y 4 corresponde a síntomas muy severos.

¹⁰ Según el tipo de cambio aproximado al 31 de enero de 2025: 1 CAD ≈ 2,47 PEN.

por año de vida ajustado por calidad (AVAC), con costos incrementales de CAD 434.636,00 (PEN 1.073.500,00 PEN¹¹) y 2,01 AVAC incrementales. El comité determinó que sería necesaria una reducción de precio del 71 % (de CAD 5.049,00 a 1.474,00 por vial, equivalentes a PEN 12.471,00¹¹ y PEN 3.642,00¹¹, respectivamente) para que pasireotide LAR fuera considerado costo-efectivo bajo un umbral de CAD 50.000,00 por AVAC (PEN 123.500,00¹¹). Por otro lado, el impacto presupuestal a tres años de financiar pasireotide LAR se estimó en CAD 9.154.091,00 (PEN 22.606.604,77¹¹), distribuidos en CAD 2.780.068,00 el primer año (PEN 6.866.767,96¹¹), CAD 3.048.402,00 el segundo (PEN 7.529.552,94¹¹) y CAD 3.325.621,00 el tercero (PEN 8.210.283,87¹¹). En conjunto, a pesar de la incertidumbre sobre la efectividad clínica y el mayor riesgo de eventos adversos relacionados con hiperglicemia, el comité de la CDA-AMC emitió una decisión favorable al financiamiento de pasireotide LAR, condicionada a un descuento en el precio de lista para alcanzar costo-efectividad.

Respecto al análisis crítico, la ETS elaborada por la CDA-AMC incorporó los componentes de la pregunta PICO del presente dictamen. La decisión de aprobar el reembolso de pasireotide LAR se basó en dos ECA: uno que comparó pasireotide LAR frente a octreotide LAR/lanreotide autogel realizado en un contexto de refractariedad a estos últimos agentes (Gadelha et al., 2014), y otro realizado en un contexto de primera línea (pasireotide LAR frente a octreotide LAR) (Colao et al., 2014), este último correspondiente a un escenario distinto al planteado en la pregunta PICO del presente dictamen. Sin embargo, ambos estudios evidenciaron que pasireotide LAR, frente a otros análogos de la somatostatina, presentó una mayor probabilidad de alcanzar el control bioquímico, con efectos similares en la calidad de vida y en el control sintomático, aunque asociados a un mayor riesgo de eventos adversos relacionados con la hiperglicemia. Además, la CDA-AMC determinó que pasireotide LAR no sería costo-efectivo en su contexto si no se implementara una reducción del costo del tratamiento que evite exceder el costo de los análogos de la somatostatina de primera generación, incluyendo a octreotide LAR. Sin embargo, es importante resaltar las diferencias entre los sistemas de salud de Canadá y EsSalud en cuanto a disponibilidad de recursos para la adquisición de tecnologías sanitarias, motivo por el que la ETS de la CDA-AMC solo debería ser considerada como informativa. En conjunto, la CDA-AMC emitió una decisión favorable condicionada para el financiamiento de pasireotide LAR frente a los análogos de la somatostatina, incluyendo a octreotide LAR, en la población objetivo del presente dictamen, sustentado en los beneficios clínicos observados, pero sujeto a una reducción del costo del tratamiento.

La ETS elaborada en Brasil por la CONITEC en 2024 aprobó la incorporación condicionada de pasireotide LAR al sistema sanitario para el tratamiento de adultos con acromegalia en quienes la cirugía no haya sido curativa o no constituya una opción terapéutica, y que presenten control inadecuado de la enfermedad pese al uso de análogos de la somatostatina de primera generación (octreotide LAR/lanreotide autogel) (CONITEC, 2024). La recomendación final estuvo condicionada a una reducción de precio del medicamento y a su uso restringido en pacientes con acromegalia con tumor residual

postquirúrgico, sin diabetes y sin respuesta a análogos de la somatostatina de primera generación.

Para sustentar esta decisión, el comité de la CONITEC consideró la evidencia proveniente de dos ECA fase III (estudios C2305 y PAOLA) y un estudio de extensión del ECA PAOLA. El estudio C2305, descrito previamente, mostró que los pacientes que recibieron pasireotide LAR presentaron casi el doble de probabilidad de alcanzar el control bioquímico¹¹ a los 12 meses en comparación con aquellos tratados con octreotide LAR (Colao et al., 2014). Asimismo, se observó una mejora de la calidad de vida medida con la escala AcroQoL en ambos grupos de tratamiento con un incremento promedio de $7,0 \pm 14,5$ puntos en el grupo pasireotide LAR y de $4,9 \pm 15,5$ puntos en el grupo octreotide LAR. Respecto a la seguridad, los eventos adversos más frecuentes en ambos grupos fueron diarrea leve a moderada (39,3 % con pasireotide LAR y 45,0 % con octreotide LAR), colelitiasis (25,8 % y 35,6 %), cefalea (18,5 % y 25,6 %) e hiperglicemia (28,7 % y 8,3 %). La incidencia de eventos adversos relacionados con hiperglicemia fue mayor en el grupo pasireotide LAR, con una diferencia de riesgos (DR) de 35,6 % frente a octreotide LAR (IC 95 %: 25,5 a 44,9). Por otro lado, al menos un evento adverso serio se presentó en el 12,9 % y 10,6 % de los pacientes tratados con pasireotide LAR y octreotide LAR, respectivamente. Además, en el grupo tratado con octreotide LAR se notificó un fallecimiento no relacionado con el tratamiento, según los autores del ECA.

Por su parte, el ECA PAOLA, descrito en párrafos anteriores, mostró que los pacientes que recibieron pasireotide LAR alcanzaron respuesta bioquímica¹², mientras que ningún paciente del grupo control logró este desenlace, con una DR del 15,4 % entre la dosis de 40 mg y el control (IC 95 %: 7,6 a 26,5; $p < 0,001$), y del 20 % entre la dosis de 60 mg y el control (IC 95 %: 11,1 a 31,8; $p < 0,001$) (Gadelha et al., 2014). En cuanto a la calidad de vida, se observó una mejoría en la puntuación del AcroQoL únicamente en el grupo tratado con pasireotide LAR 60 mg, con un incremento de +5,2 puntos (IC 95 %: +0,5 a +9,9). En los grupos tratados con pasireotide LAR 40 mg y con control activo, los cambios fueron de +2,6 puntos (IC 95 %: -2,0 a +7,2) y +1,6 puntos (IC 95 %: -1,4 a +4,6), respectivamente, sin evidenciar mejoras estadísticamente significativas. Además, 12 pacientes (18,5 %) en el grupo tratado con pasireotide LAR 40 mg y 7 (10,8 %) de pasireotide LAR 60 mg obtuvieron una reducción del volumen tumoral superior al 25 % en comparación con un paciente en el grupo control activo (1,5 %). En cuanto a la seguridad, 58 pacientes (92 %) tratados con pasireotide LAR 40 mg, 53 (85 %) con pasireotide LAR 60 mg y 49 (74 %) con el control activo presentaron al menos un evento adverso. La DR de eventos adversos relacionados con hiperglicemia fue del 36,4 % (IC 95 %: 19,2 a 51,8) entre los grupos pasireotide LAR 40 mg y control activo, y del 31,0 % (IC 95 %: 13,6 a 46,8) entre los grupos pasireotide LAR 60 mg y control activo. Se reportaron eventos adversos graves en seis pacientes (10 %) del grupo pasireotide LAR

¹¹ El control bioquímico se definió como concentraciones de GH $\leq 2,5$ $\mu\text{g/L}$ y niveles de IGF-1 dentro del rango normal a los 12 meses.

¹² El control bioquímico se definió como concentraciones de GH $\leq 2,5$ $\mu\text{g/L}$ y niveles de IGF-1 dentro del rango normal a las 24 semanas de seguimiento.

40 mg, dos pacientes (3 %) del grupo pasireotide LAR 60 mg y tres pacientes (5 %) del grupo control activo. No se registraron fallecimientos durante el estudio.

El estudio de extensión del ECA PAOLA incluyó a pacientes que completaron el ECA inicial con pasireotide LAR, así como a aquellos sin control bioquímico con octreotide/lanreotide (Annamaria Colao et al., 2020). Los pacientes previamente tratados con pasireotide LAR continuaron el tratamiento en la fase de extensión, conformándose dos grupos según la dosis: 40 mg (n = 57) y 60 mg (n = 54). Los pacientes sin respuesta adecuada a octreotide o lanreotide fueron cambiados a pasireotide LAR 40 mg (n = 62). Durante un seguimiento de hasta 5,8 años, las tasas de respuesta bioquímica oscilaron entre 1,8 % y 10,5 % en el grupo de 40 mg, entre 3,7 % y 20,4 % en el grupo de 60 mg, y entre 1,6 % y 11,3 % en el grupo de cambio de tratamiento. Los eventos adversos más frecuentes durante la extensión fueron hiperglicemia (39,7 %, 40,3 % y 25,8 %), diabetes mellitus (31,7 %, 40,3 % y 29,0 %) y colelitiasis (34,9 %, 33,9 % y 30,6 %) en los grupos pasireotide LAR 40 mg, pasireotide LAR 60 mg y grupo de cambio de tratamiento, respectivamente. En cuanto a los eventos adversos graves relacionados con el medicamento, se reportaron en cinco (7,9 %) pacientes en el grupo pasireotide LAR 40 mg, seis (9,7 %) en pasireotide LAR 60 mg, y en ocho (12,9 %) en el grupo de cambio de tratamiento. Se registraron dos muertes en el grupo pasireotide LAR 40 mg, aunque no estuvieron relacionadas con el tratamiento según los autores del ECA.

Con base a la evidencia encontrada, la CONITEC concluyó que pasireotide LAR, en comparación con otros análogos de la somatostatina, probablemente aumenta el alcance del control bioquímico (n = 556, 2 ECA, certeza moderada de evidencia¹³). Asimismo, pasireotide LAR mostró mejores puntuaciones de calidad de vida, aunque podría no haber diferencias estadísticamente significativas frente al control (n = 556, 2 ECA, certeza baja de evidencia^{16,14}). Además, la CONITEC consideró que pasireotide LAR probablemente genera una mayor reducción en el volumen tumoral frente al control (n = 556, 2 ECA, certeza moderada de evidencia¹³). Respecto a la seguridad, pasireotide LAR probablemente no presenta diferencias estadísticamente significativas frente al control en los eventos adversos (n = 549, 2 ECA, certeza moderada de evidencia¹⁶) y podría ser que no existan diferencias entre ambos agentes activos en los eventos adversos serios (n = 549, 2 ECA, certeza baja de evidencia^{16,17,15}). Sin embargo, pasireotide LAR podría ser que aumente el riesgo de eventos adversos relacionados con la hiperglicemia (n = 549, 2 ECA, certeza baja de evidencia^{16,18}).

Desde una perspectiva económica, la CONITEC identificó que pasireotide LAR se asoció con mayores costos y mayor efectividad incremental en comparación con el cuidado estándar (octreotide LAR o lanreotide autogel en dosis altas), con una RCUI de BRL

¹³ La CONITEC redujo un nivel de certeza debido a que uno de los estudios contó con alto riesgo de sesgo por ausencia de cegamiento.

¹⁴ La CONITEC redujo un nivel de certeza debido a que contó con un amplio intervalo de confianza.

¹⁵ La CONITEC redujo un nivel de certeza debido al bajo número de eventos.

482.841,00 (PEN 309.603,73¹⁶) por año de vida ganado y de BRL 253.484,00 (PEN 162.229,76¹⁹) por AVAC. Al considerar únicamente a octreotide LAR, la RCUI resultó mayor, alcanzando BRL 875.334,00 (PEN 560.213,76¹⁹) por año de vida ganado y BRL 459.536,00 (PEN 294.103,04¹⁹) por AVAC ganado. Por otro lado, el análisis de impacto presupuestario estimó que el financiamiento de pasireotide LAR generaría un costo acumulado de BRL 131,8 millones (PEN 84,35 millones¹⁹) en un horizonte de cinco años. La CONITEC determinó que estos valores superaban el umbral alternativo establecido por la institución, equivalente a BRL 40.000,00/AVAC (PEN 25.600,00¹⁹) y BRL 35.000,00 (PEN 22.400,00¹⁹) por año de vida ganado, lo que motivó una recomendación preliminar desfavorable. Ante ello, la entidad solicitante presentó una nueva propuesta de precio para ambas presentaciones, que incluyó un descuento aproximado del 13,8 % para la presentación de 40 mg (BRL 5.700,00 ≈ PEN 3.648,00¹⁹) y del 27,1 % para la presentación de 60 mg (BRL 7.050,00 ≈ PEN 4.512,00¹⁹). Al incorporar en el modelo de costo-efectividad, la RCUI disminuyó a BRL 155.460,35/AVAC (PEN 99.494,62¹⁹) y el impacto presupuestario acumulado a cinco años se redujo a BRL 78.857.825,00 (PEN 50.469.008,00¹⁹). Estos ajustes motivaron la emisión de una recomendación final favorable condicionada para la incorporación de pasireotide LAR.

Respecto al análisis crítico, la ETS elaborada por CONITEC decidió aprobar el financiamiento de pasireotide LAR basándose en dos ECA y un estudio extensión de uno de estos. Es importante señalar que uno de los ECA (Colao et al., 2014), comparó pasireotide LAR con octreotide LAR en un contexto de primera línea, lo que resulta distinto al escenario de la pregunta PICO del presente dictamen. Sin embargo, el cuerpo de evidencia sugirió que pasireotide LAR podría ofrecer un mayor beneficio en comparación con otros análogos de la somatostatina, incluyendo octreotide LAR, en términos del control bioquímico y reducción del volumen tumoral, con efectos similares sobre la calidad de vida, los eventos adversos y los eventos adversos serios (certeza de evidencia moderada a baja), aunque con un mayor riesgo de hiperglicemia (certeza baja). Cabe señalar que la CONITEC, en su tabla de resumen de hallazgos, no reportó las medidas de efecto relativas ni absolutas para la comparación entre pasireotide LAR y los análogos de la somatostatina, lo que limita la determinación de la magnitud del beneficio o el daño asociados a la intervención. Además, si bien la CONITEC no describe los motivos para restringir el uso de pasireotide LAR a pacientes sin diabetes, es posible que se deba al alto riesgo de hiperglicemia inducida por el fármaco reportado en los estudios incluidos. Desde una perspectiva económica, tras la aplicación de descuentos de precio entre el 14 % y el 27 %, la CONITEC consideró que pasireotide LAR era costo-efectivo para el sistema sanitario brasileño. Sin embargo, cabe señalar la existencia de diferencias entre los sistemas de salud de Brasil y EsSalud en cuanto a disponibilidad de recursos para la adquisición de tecnologías sanitarias, lo que limita la transferibilidad directa de esta decisión. En conjunto, la CONITEC aprobó el financiamiento de pasireotide LAR frente a los análogos de la somatostatina, incluyendo octreotide LAR, en la población objetivo del

¹⁶ Según el tipo de cambio aproximado al 31 de enero de 2025: 1 BRL ≈ 0,64 PEN.

presente dictamen condicionada a una reducción en el precio y restringida a pacientes sin diabetes.

La ETS elaborada en Francia por HAS en 2015 emitió una opinión favorable para la inscripción de pasireotide LAR en el sistema de aseguramiento sanitario para el tratamiento de la acromegalia en pacientes adultos en quienes la cirugía no sea posible o no haya sido curativa y que presenten un control insuficiente con otros análogos de la somatostatina, específicamente octreotide o lanreotide (HAS, 2015). Sin embargo, la HAS determinó que pasireotide LAR presenta un valor clínico moderado (SMR, por sus siglas en francés)¹⁷ y que no aporta una mejora del servicio médico frente a las alternativas disponibles, asignándole un valor clínico añadido nulo (ASMR, por sus siglas en francés)¹⁸. En ese sentido, la agencia de ETS contempló un reembolso del 30 % del precio del medicamento.

Esta decisión se sustentó en dos ECA: el ECA PAOLA (Gadelha et al., 2014) y la fase de extensión del estudio C2305 (Bronstein et al., 2016). El ECA PAOLA, descrito previamente, identificó que quienes recibieron pasireotide LAR presentaron una mayor probabilidad de alcanzar el control bioquímico a las 24 semanas¹⁹ comparado con el grupo control (Gadelha et al., 2014). Respecto al volumen tumoral, se observó una disminución o estabilización respecto al valor basal en más del 70 % de los pacientes tratados con pasireotide (26/37 en el grupo de 60 mg y 34/42 en el grupo de 40 mg), y en la mitad de los pacientes del grupo control activo (18/36). La calidad de vida, evaluada mediante el cuestionario AcroQoL, mostró variaciones respecto a la medición basal, con incrementos promedio de +1,1 puntos en el grupo pasireotide 40 mg, +4,7 puntos en el grupo 60 mg y +0,7 puntos en el grupo control. Por otro lado, la fase de extensión del estudio C2305 incluyó a pacientes con respuesta insuficiente a octreotide LAR en el ECA inicial, quienes fueron cambiados a pasireotide LAR (Bronstein et al., 2016). Tras 12 meses de tratamiento, el 17 % de los pacientes (14/81) que realizaron el cambio a pasireotide LAR alcanzaron control bioquímico²⁰.

En relación con la seguridad, el ECA PAOLA reportó la ocurrencia de eventos adversos en general, hiperglicemia y diabetes en mayor proporción en los grupos tratados con pasireotide LAR comparado con el grupo control, como se describió anteriormente (Gadelha et al., 2014). Por su parte, en la fase de extensión de C2305, los eventos adversos más frecuentes fueron hiperglicemia (30,9 %), diabetes (18,5 %) y diarrea (24,7 %) (Bronstein et al., 2016).

¹⁷ Según la HAS, el SMR valora el beneficio clínico del medicamento en una escala de cuatro niveles que determinan el grado de reembolso de los medicamentos: suficiente o importante (65 % o 100 % de reembolso), moderado (30 %), bajo (15 %) e insuficiente (0%), siendo este último no financiado.

¹⁸ El ASMR evalúa el beneficio clínico adicional del medicamento en una escala de cinco niveles, que va desde "sin progreso terapéutico" (ASMR V) hasta "progreso terapéutico mayor" (ASMR I), y condiciona el nivel de precio que el fabricante puede solicitar en su negociación.

¹⁹ El control bioquímico se definió como concentraciones de GH \leq 2,5 μ g/L y niveles de IGF-1 dentro del rango normal a las 24 semanas de seguimiento.

²⁰ El control bioquímico se definió como concentraciones de GH \leq 2,5 μ g/L y niveles de IGF-1 dentro del rango normal a los 12 meses.

Respecto al análisis crítico, la ETS elaborada por HAS aprobó el financiamiento parcial de pasireotide LAR del 30 % del costo del medicamento. Esta decisión se basó en un ECA (Gadelha et al., 2014) y un estudio de extensión no comparativo de otro ECA (Bronstein et al., 2016), este último con un diseño no alineado con la pregunta PICO del presente dictamen. La HAS consideró que pasireotide LAR presenta un beneficio clínico moderado debido a las mejoras observadas en el control bioquímico y el volumen tumoral frente a otros análogos de la somatostatina, incluyendo octreotide LAR. Sin embargo, pese a contar con un perfil de seguridad similar, se reconoció un mayor riesgo de hiperglicemia con pasireotide LAR. Por otro lado, es fundamental destacar las diferencias significativas entre los sistemas de salud del Francia y EsSalud (Perú), especialmente en términos de capacidad económica y disponibilidad de recursos sanitarios, lo que dificulta la transferibilidad de esta decisión al contexto de EsSalud. En conjunto, la HAS aprobó el financiamiento parcial de pasireotide LAR frente otros análogos de la somatostatina, incluyendo a octreotide LAR, en la población objetivo del presente dictamen, justificando el reembolso al beneficio clínico percibido como moderado.

La ETS elaborada en Escocia por el SMC en 2015 aprobó el financiamiento de pasireotide LAR en pacientes adultos con acromegalia en quienes la cirugía no es una opción o no ha sido curativa y que presentan un control inadecuado pese al tratamiento con otro análogo de la somatostatina (SMC, 2015). La decisión del SMC se sustentó en el ECA PAOLA, descrito en párrafos anteriores, el que encontró una mayor probabilidad de control bioquímico²¹ a las 24 semanas en aquellos tratados con pasireotide LAR en comparación con el grupo control (Gadelha et al., 2014). Se observó una reducción del volumen tumoral superior al 25 % en una mayor proporción de pacientes en los grupos tratados con pasireotide LAR en comparación con el grupo control. En cuanto a la seguridad, como se describió previamente, se identificó una mayor frecuencia de eventos adversos, incluyendo hiperglicemia, diabetes mellitus y diarrea en los pacientes tratados con pasireotide LAR frente al control activo.

Desde el punto de vista económico, el SMC evaluó un análisis de costo-utilidad presentado por el solicitante, que comparó pasireotide LAR frente a un promedio ponderado de octreotide LAR y lanreotide autogel. En el caso base, la RCUI de pasireotide LAR frente a análogos de la somatostatina fue de GBP 5.855,00 por AVAC ganado (PEN 26.933,00²²), con un incremento de 0,37 AVAC y un costo incremental de GBP 2.141,00 (PEN 9.849,00²²), valores que el SMC consideró aceptables en el contexto de un medicamento ultra-huérfano. No obstante, el SMC señaló que los resultados del modelo económico presentaban incertidumbre y eran sensibles a supuestos clave, como la durabilidad del control bioquímico alcanzado con pasireotide LAR y a la estabilidad de las tasas de respuesta a largo plazo. A pesar de estas limitaciones, el comité concluyó que la evidencia económica disponible, en conjunto con la necesidad médica no cubierta

²¹ El control bioquímico se definió como concentraciones de GH \leq 2,5 μ g/L y niveles de IGF-1 dentro del rango normal a las 24 semanas de seguimiento.

²² Según el tipo de cambio aproximado al 31 de enero de 2025: 1 GBP \approx 4,60 PEN.

en pacientes con acromegalia refractaria, era suficiente para justificar la aceptación de pasireotide LAR para su uso en una población reducida.

Respecto al análisis crítico, la ETS de SMC aprobó el financiamiento de pasireotide LAR en la población objetivo del presente dictamen, basado en un ECA que evidenció una mayor probabilidad de alcanzar el control bioquímico y reducciones en el volumen tumoral, aunque con mayores eventos adversos descriptivamente al de otros análogos de la somatostatina. El SMC presentó una relación costo-efectividad aceptable dentro del marco aplicado a medicamentos ultra-huérfanos, aunque reconoció que los resultados eran sensibles a la durabilidad del control bioquímico y a las tasas de respuesta sostenida a largo plazo. Por otro lado, es importante señalar las diferencias estructurales y financieras entre los sistemas de salud de Escocia y EsSalud (Perú), por lo que esta ETS debería ser interpretada con un carácter informativo. En conjunto, el SMC aprobó el financiamiento de pasireotide LAR frente otros análogos de la somatostatina, incluyendo a octreotide LAR, en la población objetivo del presente dictamen, basándose en el beneficio clínico percibido.

Además, se incluyó el ECA PAOLA en el presente dictamen, dado que, si bien este estudio no evaluó específicamente a pacientes adultos con acromegalia activa persistente o recurrente tras radioterapia convencional o radiocirugía estereotáctica, sí incluyó pacientes con respuesta inadecuada tras la cirugía y el tratamiento médico con octreotide LAR (Gadelha et al., 2014).

El ECA PAOLA tuvo como objetivo evaluar la eficacia y seguridad de pasireotide LAR en comparación con la continuación del tratamiento con análogos de somatostatina (octreotide LAR/lanreotide autogel) en pacientes con acromegalia insuficientemente controlada con octreotide LAR/lanreotide autogel (Gadelha et al., 2014). Este estudio fue un ECA multicéntrico de fase III, con diseño paralelo y control activo. El estudio fue doble ciego para la comparación entre pasireotide LAR de 40 mg y 60 mg, y de etiqueta abierta para la comparación de estos regímenes con el control activo. Este ECA fue registrado en ClinicalTrials.gov (NCT01137682).

Se incluyeron pacientes adultos (≥ 18 años) con acromegalia insuficientemente controlada, definida por: 1) concentración promedio de GH $> 2,5 \mu\text{g/L}$ (promedio de cinco determinaciones en dos horas), y 2) niveles de IGF-1 $> 1,3$ veces el límite superior de la normalidad ajustado por edad y sexo (Gadelha et al., 2014). Todos los pacientes habían recibido previamente octreotide LAR 30 mg o lanreotide autogel 120 mg como monoterapia durante al menos seis meses. Los autores permitieron la inclusión de pacientes con antecedentes de cirugía hipofisaria y el uso previo de pegvisomant o cabergolina, siempre que estos tratamientos hubieran sido suspendidos al menos ocho semanas antes del ingreso al estudio. Se excluyeron pacientes con exposición previa a pasireotide, tratamiento concomitante con antagonistas del receptor de GH o agonistas dopaminérgicos (sin período de lavado ≥ 8 semanas), compresión tumoral clínicamente significativa que comprometiera el quiasma óptico o requiriera cirugía, radioterapia

hipofisaria en los últimos 10 años, cirugía mayor reciente (≤ 4 semanas), o hipotiroidismo no controlado (ClinicalTrials.gov., 2018).

Se realizó una asignación aleatoria de 198 pacientes en una proporción de 1:1:1 mediante un sistema interactivo de respuesta por voz y web²³ a uno de tres grupos de tratamiento: 1) pasireotide LAR 40 mg cada 28 días; 2) pasireotide LAR 60 mg cada 28 días, o 3) control activo (continuación de octreotide LAR 30 mg o lanreotide autogel 120 mg cada 28 días) (Gadelha et al., 2014). La aleatorización se estratificó según el tratamiento previo (octreotide o lanreotide) y las concentraciones basales de GH (2,5-10 $\mu\text{g/L}$ o $> 10 \mu\text{g/L}$). Los investigadores y los pacientes no estuvieron cegados al tipo de tratamiento (pasireotide LAR vs control activo), pero sí al nivel de dosis de pasireotide (40 mg vs. 60 mg). La duración del estudio fue de 24 semanas y todos los pacientes aleatorizados fueron incluidos en el análisis por intención de tratar.

El desenlace primario fue la respuesta bioquímica a las 24 semanas, definida como una concentración promedio de GH $< 2,5 \mu\text{g/L}$ y la normalización de los niveles de IGF-1. Los desenlaces secundarios incluyeron la normalización aislada de IGF-1, GH promedio $< 2,5 \mu\text{g/L}$, reducción del volumen tumoral $> 25 \%$, cambio en síntomas de acromegalia, calidad de vida evaluada mediante el cuestionario AcroQoL, y la seguridad (eventos adversos y eventos adversos graves). La medición de las concentraciones de GH e IGF-1 fue realizada en laboratorios centrales externos al estudio, mientras que la evaluación del volumen tumoral fue llevada a cabo por un neurorradiólogo central independiente. Por otro lado, el resto de variables fueron evaluadas por el personal del estudio.

El tamaño muestral se calculó asumiendo tasas de respuesta del 25 % para pasireotide LAR (40 mg y 60 mg) y del 5 % para el grupo control activo a la semana 24. En ese sentido, un tamaño de muestra de 62 pacientes por grupo permitió alcanzar un 90 % de potencia para detectar una diferencia absoluta del 20 % en la tasa de respuesta entre pasireotide LAR y el control activo. Cabe señalar que el estudio fue patrocinado por Novartis Pharma AG, fabricante de pasireotide LAR, quien participó en el diseño, financiamiento, apoyo organizativo, análisis e interpretación de los datos, así como en la redacción del informe.

Los 198 pacientes incluidos se distribuyeron en los grupos de pasireotide LAR 40 mg ($n = 65$), pasireotide LAR 60 mg ($n = 65$) y control activo ($n = 68$). La mediana de la edad fue de 46 años (rango de 18,0 a 80,0) en el grupo pasireotide LAR 40 mg, 45 años (20,0 a 83,0) en el grupo pasireotide LAR 60 mg y 46,5 años (18,0 a 74,0) en el grupo control activo. La proporción de mujeres fue similar entre los grupos (58 %, 54 % y 56 %, respectivamente). La mayoría de los pacientes habían sido sometidos a cirugía previa (77 % en pasireotide 40 mg, 63 % en pasireotide 60 mg y 60 % en control activo). La

²³ A cada paciente se le asignó un identificador único y fue posteriormente registrado en un sistema interactivo de respuesta por voz y web, el cual generó el número de aleatorización utilizado para su asignación al grupo de tratamiento correspondiente. En los pacientes asignados a pasireotide LAR, el sistema asignó además un número único de medicación para la dispensación de la dosis del fármaco.

radioterapia previa fue infrecuente (3 %, 5 % y 7 %, respectivamente). El uso previo de pegvisomant se registró en 11 %, 15 % y 15 % de los pacientes, respectivamente, mientras que el tratamiento previo con cabergolina fue reportado en 32 % de los pacientes de cada grupo, ya sea en monoterapia o en combinación con un análogo de la somatostatina. La concentración basal promedio de GH fue de $17,6 \pm 35,8$ $\mu\text{g/L}$ en el grupo pasireotide LAR 40 mg, $12,1 \pm 21,8$ $\mu\text{g/L}$ en el grupo pasireotide LAR 60 mg y $9,5 \pm 12,0$ $\mu\text{g/L}$ en el grupo control activo. La concentración promedio de IGF-1 (expresada en múltiplos del límite superior de la normalidad) fue de $2,6 \pm 1,0$, $2,8 \pm 1,1$ y $2,9 \pm 1,1$ en cada grupo, respectivamente. Al inicio del estudio, la diabetes mellitus estuvo presente en 47 pacientes (72 %) del grupo pasireotide LAR 40 mg, 39 (60 %) del grupo pasireotide LAR 60 mg y 47 (69 %) del grupo control activo. Asimismo, se identificó prediabetes en 10 (15 %), 13 (20 %) y 18 (27 %) pacientes de cada grupo, respectivamente.

A las 24 semanas, la respuesta bioquímica fue alcanzada por 10 pacientes (15 %) del grupo pasireotide LAR 40 mg, 13 pacientes (20 %) del grupo pasireotide LAR 60 mg, y ningún paciente del grupo control activo (Gadelha et al., 2014). La DR frente al control activo fue de 15,4 % (IC 95 %: 7,6 a 26,5; $p < 0.001$) para pasireotide LAR 40 mg y de 20,0 % (IC 95 %: 11,1 a 31,8; $p < 0.001$) para pasireotide LAR 60 mg. Esto sugiere que recibir pasireotide LAR de 40 mg o 60 mg, en lugar del control activo, resultó en 154 (76 más a 265 más) y 200 casos adicionales (111 más a 318 más) de respuesta bioquímica por 1000 personas tratadas, respectivamente. Además, se identificó que el *odds ratio* de alcanzar el control bioquímico a las 24 semanas fue significativamente mayor en los pacientes tratados con pasireotide LAR 40 mg (OR: 16,63; IC 95 %: 3,32 a $+\infty$; $p < 0.001$) y 60 mg (OR: 23,03; IC 95 %: 4,72 a $+\infty$; $p < 0,001$), en comparación con el control activo, respectivamente (ClinicalTrials.gov., 2018).

La normalización aislada de IGF-1 se observó en 25 % de los pacientes con pasireotide LAR 40 mg, 26 % con pasireotide LAR 60 mg, y 0 % en el grupo control activo (Gadelha et al., 2014). La DR frente al control activo fue de 24,6 % (IC 95 %: 14,8 a 36,9; $p < 0.001$) para pasireotide LAR 40 mg y de 26,2 % (IC 95 %: 16,0 a 38,5; $p < 0.001$) para pasireotide LAR 60 mg. Esto sugiere que el tratamiento con pasireotide LAR 40 mg o 60 mg, en comparación con octreotide LAR/lanreotide autogel, resultó en 246 (148 más a 369 más) y 262 casos adicionales (160 más a 385 más) de normalización de IGF-1 por 1000 pacientes tratados, respectivamente. Además, los pacientes tratados con pasireotide LAR 40 mg presentaron poco más de 30 veces el *odds* de normalizar el IGF-1 a las 24 semanas (OR: 30,12; IC 95 %: 6,28 a $+\infty$; $p < 0.001$) comparado con el control activo. De manera similar, tras 24 semanas, el *odds* de normalizar los niveles de IGF-1 fue mayor con pasireotide LAR 60 mg (OR: 32,66; IC 95 %: 4,72 a $+\infty$; $p < 0,001$) en comparación con el control activo. De manera gráfica, el ECA mostró que los valores promedios de IGF-1 disminuyeron desde el valor basal hasta la semana 12 y se mantuvieron estables hasta la semana 24 en ambos grupos tratados con pasireotide LAR, mientras que, en el grupo control activo, los valores se mantuvieron cercanos al nivel basal.

En cuanto al volumen tumoral, una reducción mayor del 25 % fue alcanzada por 12 pacientes (18,5 %) con pasireotide LAR 40 mg y 7 (10,8 %) con pasireotide LAR 60 mg, frente a 1 paciente (1,5 %) en el grupo control activo. A partir de estos datos, el equipo técnico de IETSI identificó que el riesgo de presentar una reducción mayor del 25 % del volumen tumoral en quienes recibieron pasireotide LAR 40 mg fue 12,55 veces el riesgo de quienes recibieron el control activo (RR: 12,55; IC 95 %: 1,68 a 93,83)²⁴. Por otro lado, los pacientes tratados con pasireotide LAR 60 mg presentaron 7,32 veces el riesgo de este desenlace comparado con el control activo, aunque este resultado no fue estadísticamente significativo (RR: 7,32; IC 95 %: 0,93 a 57,89)²⁵. Además, el promedio del cambio porcentual del volumen tumoral fue de -14,4 %, -9,5 % y -2,0 %, en los grupos de pasireotide LAR 40 mg, 60 mg y el control activo, respectivamente.

Respecto a la calidad de vida, todos los grupos mostraron una mejoría en el puntaje promedio de la escala AcroQoL²⁶ respecto al valor basal con valores de +2,6 puntos (IC 95 %: -2,0 a +7,2) en el grupo pasireotide LAR 40 mg, +5,2 puntos (IC 95 %: +0,5 a +9,9) en el grupo pasireotide LAR 60 mg y +1,6 puntos (IC 95 %: -1,4 a +4,6) en el control activo, siendo únicamente estadísticamente significativo en el grupo tratado con pasireotide LAR 60 mg. En cuanto a la severidad de los síntomas²⁷, a la semana 24 los pacientes tratados con pasireotide LAR mostraron mejorías modestas respecto al valor basal en la cefalea, tanto con la dosis de 40 mg (-0,7 puntos; IC 95 %: -1,0 a -0,4) como con 60 mg (-0,5 puntos; IC 95 %: -0,8 a -0,2), mientras que en el grupo control no se observaron cambios relevantes (0 puntos; IC 95 %: -0,4 a +0,3). La fatiga mostró variaciones de -0,4 puntos (IC 95 %: -0,7 a -0,1), -0,3 puntos (IC 95 %: -0,6 a 0) y -0,2 puntos (IC 95 %: -0,5 a +0,1) en los grupos pasireotide LAR 40 mg, pasireotide LAR 60 mg y control activo, respectivamente, siendo únicamente significativo en pasireotide LAR de 40 mg. De manera similar, la severidad de la osteoartralgia disminuyó en -0,4 puntos (IC 95 %: -0,7 a -0,1) en el grupo pasireotide LAR 60 mg, mientras que no se observaron cambios significativos en el grupo pasireotide LAR 40 mg (-0,3 puntos; IC 95 %: -0,5 a 0) ni en el grupo control (-0,1 puntos; IC 95 %: -0,4 a +0,1). Por otro lado, no se observaron cambios relevantes en la severidad de las parestesias en los tres grupos con valores de -0,1 puntos (IC 95 %: -0,3 a +0,2), -0,3 puntos (IC 95 %: -0,6 a 0) y -0,2 puntos (IC 95 %: -0,5 a 0) para pasireotide LAR 40 mg, pasireotide LAR 60 mg y control activo, respectivamente.

Al menos un evento adverso fue reportado en 58 pacientes (92 %) con pasireotide LAR 40 mg, 53 (85 %) con pasireotide LAR 60 mg y 49 (74 %) con control activo. El equipo técnico de IETSI encontró que el riesgo de presentar al menos un evento adverso en

²⁴ El valor de la RR fue calculado por el equipo evaluador del IETSI, haciendo uso del comando `csi 12 1 53 67` en el software Stata 19.0.

²⁵ El valor de la RR fue calculado por el equipo evaluador del IETSI, haciendo uso del comando `csi 7 1 58 67` en el software Stata 19.0.

²⁶ La escala AcroQoL evalúa la calidad de vida en pacientes con acromegalia, con un rango entre 22 (peor calidad) y 110 (mejor calidad).

²⁷ Escala de Likert de 5 puntos para evaluar la severidad de los síntomas, donde 0 indica ausencia de síntomas y 4 corresponde a síntomas muy severos.

aquellos que recibieron pasireotide LAR 40 mg fue 24 % mayor que el riesgo de aquellos que recibieron el control activo (RR: 1,24; IC 95 %: 1,06 a 1,45)²⁸. Sin embargo, el riesgo de presentar al menos un evento adverso fue similar entre aquellos que recibieron pasireotide LAR 60 mg y el control activo (RR: 1,15; IC 95 %: 0,97 a 1,37)²⁹. Los eventos adversos más frecuentes fueron hiperglicemia (33 % en pasireotide LAR 40 mg, 31 % en pasireotide LAR 60 mg y 14 % en el grupo control), diabetes mellitus (21 %, 26 % vs. 8 %) y diarrea (16 %, 19 % y 5 %), siendo estos en su mayoría de severidad leve a moderada. Además, la proporción de pacientes que iniciaron tratamiento antidiabético (metformina, insulina o glimepirida) fue mayor en los grupos tratados con pasireotide LAR en comparación con el control activo, alcanzando el 38 % y 39 % en los grupos de pasireotide LAR, frente al 6 % en el grupo control. Por otro lado, se observaron eventos adversos relacionados con hiperglicemia en 42 pacientes (67 %) del grupo pasireotide LAR 40 mg, 38 (61 %) del grupo pasireotide LAR 60 mg y 20 (30 %) del grupo control activo. La DR de estos eventos fue del 36,4 % (IC 95 %: 19,2 a 51,8) entre los grupos pasireotide LAR 40 mg y control activo, y del 31,0 % (IC 95 %: 13,6 a 46,8) entre los grupos pasireotide LAR 60 mg y control activo. Esto sugiere que recibir pasireotide LAR de 40 mg o 60 mg, en lugar de octreotide LAR/lanreotide autogel resultó en 364 (192 más a 518 más) y 310 casos adicionales (136 más a 468 más) de hiperglicemia por 1000 pacientes tratados, respectivamente.

Los eventos adversos serios ocurrieron en 6 (10 %), 2 (3 %) y 3 (5 %) pacientes en los grupos de pasireotide LAR 40 mg, pasireotide LAR 60 mg y control activo, respectivamente. Sin embargo, el equipo técnico de IETSI identificó que el riesgo de presentar eventos adversos serios fue similar entre aquellos que recibieron pasireotide LAR 40 mg y el control activo (RR: 2,10; IC 95 %: 0,55 a 8,02)³⁰ y entre aquellos tratados con pasireotide LAR 60 mg y el control (RR: 0,71; IC 95 %: 0,12 a 4,11)³¹. Por último, no se registraron fallecimientos durante el estudio.

Respecto al análisis crítico, si bien la población del ECA no incluyó pacientes con acromegalia activa persistente o recurrente tras radioterapia convencional o radiocirugía estereotáctica, el estudio incorporó pacientes con fracaso a cirugía y tratamiento médico, incluyendo a octreotide LAR. Además, cerca de un tercio de los participantes había recibido previamente cabergolina, ya sea en monoterapia o en combinación con un análogo de la somatostatina, lo que podría representar un escenario de posible refractariedad a dicho agente. Sin embargo, es importante señalar que el control activo, así como el antecedente de refractariedad al tratamiento médico, incluyeron tanto octreotide LAR como lanreotide autogel, sin que los resultados hayan sido reportados de

²⁸ El valor de la RR fue calculado por el equipo evaluador del IETSI, haciendo uso del comando `csi 58 49 5 17` en el software Stata 19.0.

²⁹ El valor de la RR fue calculado por el equipo evaluador del IETSI, haciendo uso del comando `csi 53 49 9 17` en el software Stata 19.0.

³⁰ El valor de la RR fue calculado por el equipo evaluador del IETSI, haciendo uso del comando `csi 6 3 57 63` en el software Stata 19.0.

³¹ El valor de la RR fue calculado por el equipo evaluador del IETSI, haciendo uso del comando `csi 2 3 60 63` en el software Stata 19.0.

forma separada para cada uno de estos comparadores. En consecuencia, se consideró que este estudio constituye evidencia indirecta respecto a la población y el comparador definidos en la pregunta PICO del presente dictamen.

Por otro lado, el ECA realizó un cálculo de tamaño de muestra con una potencia estadística adecuada, lo que permitió la detección de diferencias estadísticamente significativas en el desenlace principal entre pasireotide LAR y el control activo. En términos de eficacia, se evidenció un *odds* marcadamente mayor de alcanzar la normalización aislada de IGF-1 en los pacientes tratados con pasireotide LAR en dosis de 40 mg y 60 mg frente al control activo a las 24 semanas. En cuanto al volumen tumoral, la probabilidad de alcanzar una reducción $\geq 25\%$ fue mayor únicamente en el grupo tratado con pasireotide LAR 40 mg en comparación con el control activo. Respecto a la calidad de vida y el control sintomático, se observó una mejoría en la calidad de vida respecto a la medición basal únicamente en el grupo tratado con pasireotide LAR 60 mg, así como en la severidad de la cefalea en ambos grupos de pasireotide, la fatiga solo en el grupo de 40 mg y la osteoartralgia en el grupo de 60 mg.

En relación con el perfil de seguridad, se observó un mayor riesgo de eventos adversos únicamente en los pacientes tratados con pasireotide LAR 40 mg frente al control activo, así como un mayor riesgo de eventos adversos relacionados con hiperglicemia en aquellos tratados con pasireotide LAR en comparación con el control. No obstante, el riesgo de eventos adversos serios fue similar entre ambos brazos de pasireotide LAR y el control activo.

Asimismo, este ECA presentó un alto riesgo de sesgo global según la herramienta RoB 1.0 (**Tabla S6, Anexo C: Resultados de las herramientas utilizadas para la evaluación de la calidad de la evidencia, Material suplementario**). Se identificó un alto riesgo de sesgo de realización y de detección para los desenlaces de calidad de vida, control sintomático y eventos adversos, debido a la ausencia de cegamiento de participantes y personal del estudio respecto a la asignación del tratamiento (pasireotide LAR frente a control activo), lo que podría haber influido en su comportamiento, así como en la evaluación de estos desenlaces que fueron considerados como subjetivos. Por otro lado, para los desenlaces de normalización de IGF-1 y reducción del volumen tumoral, el riesgo de sesgo de realización fue considerado alto debido al diseño de etiqueta abierta respecto a la asignación del tratamiento (pasireotide LAR o control activo). Adicionalmente, es relevante mencionar que Novartis Pharma AG, patrocinador del estudio, participó en el diseño, ejecución, análisis e interpretación de los datos. Si bien los autores declararon tener acceso a los datos y aprobaron la publicación, no puede descartarse completamente una posible influencia del patrocinador en los resultados reportados.

En síntesis, este ECA sugiere que pasireotide LAR frente al control activo presenta una mayor probabilidad de alcanzar la normalización de la IGF-1, con una mayor reducción del volumen tumoral con la dosis de 40 mg, y con mejorías respecto a la medición basal

en la calidad de vida con la dosis de 60 mg y en el control sintomático con las dosis de 40 mg (cefalea y fatiga) y 60 mg (cefalea y osteoartralgia). Sin embargo, se identificó un mayor riesgo de eventos adversos, particularmente relacionados con hiperglicemia en aquellos tratados con pasireotide LAR que motivó la iniciación de medicación antidiabética, aunque con un perfil de seguridad similar en términos de eventos adversos serios frente al control activo.

En términos generales, la GPC de AGC recomendó el uso de pasireotide LAR en pacientes con acromegalia que no logran controlar la enfermedad, definido como la falta de normalización de los niveles de IGF-1, y que presentan persistencia de adenomas hipofisarios a pesar del tratamiento con análogos de la somatostatina (Melmed et al., 2025). De forma particular, el grupo elaborador de la GPC sugirió su uso en pacientes con bajo riesgo de hiperglicemia, debido a la elevada incidencia de eventos adversos asociados al incremento de la glicemia según los ECA empleados de sustento.

Por su parte, las cuatro ETS incluidas aprobaron el financiamiento de pasireotide LAR en pacientes adultos con acromegalia en quienes la cirugía no haya sido curativa o no sea una opción terapéutica, y que presenten control inadecuado de la enfermedad con un análogo de la somatostatina, incluyendo a octreotide LAR (CDA-AMC, 2025; CONITEC, 2024; HAS, 2015; SMC, 2015). Estas ETS incluyeron de manera consistente el ECA PAOLA que comparó pasireotide LAR frente a octreotide/lanreotide en pacientes con refractariedad a octreotide/lanreotide, el cual evidenció una mejoría significativa en el control bioquímico y en la reducción del volumen tumoral en los grupos tratados con pasireotide LAR a dosis de 40 mg y 60 mg, aunque con una importante incidencia de eventos adversos relacionados con la hiperglicemia (Gadelha et al., 2014). Además, algunas ETS incorporaron condiciones de carácter económico para su financiamiento (CDA-AMC, 2025; CONITEC, 2024; HAS, 2015).

Por otro lado, el ECA PAOLA, si bien no incluyó pacientes con refractariedad a algún tipo de radioterapia, incluyó pacientes con refractariedad a cirugía y tratamiento médico previo con octreotide LAR (Gadelha et al., 2014). Además, un tercio de los participantes habían recibido previamente cabergolina, lo que supondría un escenario de posible refractariedad a este agonista de la dopamina. Cabe señalar que este ECA empleó como comparador tanto octreotide LAR como lanreotide autogel, siendo este último un agente no considerado en la pregunta PICO del presente dictamen y sin reportar la cantidad de pacientes de manera separada. Esto genera un escenario de evidencia indirecta dada las diferencias entre la población del ECA con la PICO del presente dictamen. Desde un punto de vista metodológico, el riesgo de sesgo fue alto, principalmente debido a la falta de cegamiento de participantes y personal del estudio respecto a la asignación del tratamiento, lo que podría haber influido en su comportamiento y en la evaluación de desenlaces subjetivos. Además, cabe mencionar que Novartis Pharma AG, patrocinador del estudio, participó de manera extensa en la realización del ECA. Sin embargo, a pesar de estas limitaciones, el ECA PAOLA presenta evidencia relevante para responder a la

pregunta PICO del presente dictamen, aunque sus resultados requieren interpretarse con cautela.

Respecto a la eficacia, se identificó una mayor probabilidad de normalizar los valores de la IGF-1 a las 24 semanas en los pacientes tratados con pasireotide LAR en comparación con la continuación del tratamiento con agonistas de la somatostatina, incluyendo octreotide LAR. La normalización de los valores de la IGF-1, como indicador de control bioquímico, ha sido descrita como un desenlace laboratorial clínicamente relevante en pacientes con acromegalia. Una revisión sistemática con metaanálisis identificó que los pacientes que alcanzaron la normalización de IGF-1 al final del seguimiento presentaron una mortalidad comparable a la de la población general (SMR³²: 1,1; IC 95 %: 0,9 a 1,4), mientras que aquellos con IGF-1 persistentemente elevado mostraron un exceso significativo de mortalidad (SMR 2,5; IC 95 %: 1,6 a 4,0) (Holdaway et al., 2008). De manera concordante, un estudio observacional evidenció que los pacientes con niveles más elevados de IGF-1 tras el diagnóstico de acromegalia presentaron un mayor riesgo instantáneo de un desenlace compuesto que incluyó mortalidad, diabetes mellitus, eventos cardiovasculares mayores y cáncer (HR³³: 1,20; IC 95 %: 1,02 a 1,50), así como de diabetes mellitus de forma aislada (HR: 1,53; IC 95 %: 1,09 a 2,20) (Thomas et al., 2021). Además, otro estudio observacional en pacientes con acromegalia y al menos seis meses de seguimiento reportó que aquellos que lograron normalizar el IGF-1 presentaron un menor riesgo instantáneo de diabetes mellitus (HR: 0,36; IC 95 %: 0,15 a 0,83) y enfermedades cardiovasculares (HR: 0,54; IC 95 %: 0,31 a 0,93) en comparación con quienes no alcanzaron el control bioquímico (Colao, Grasso, et al., 2020). Por otro lado, un estudio que evaluó la calidad de vida mediante el cuestionario AcroQoL identificó que los pacientes con control bioquímico (GH < 2,5 ng/ml y normalización de IGF-1) presentaron puntajes significativamente mayores en la subescala psicológica de apariencia frente a aquellos sin control bioquímico (63,1 ± 20,0 vs. 58,2 ± 16,7; p = 0.035) (Matta et al., 2008). En conjunto, la evidencia disponible respalda una asociación entre la normalización de IGF-1 y beneficios en mortalidad, comorbilidades y calidad de vida en pacientes con acromegalia.

Además, en el ECA PAOLA se observó una mejoría en la calidad de vida en el grupo tratado con pasireotide LAR 60 mg respecto al valor basal. Asimismo, se reportaron mejoras en el control sintomático de la severidad de la cefalea, la fatiga y la osteoartralgia en alguno de los grupos tratados con pasireotide LAR, en todos los casos en comparación con el valor basal.

Por otro lado, se observó que la probabilidad de alcanzar una reducción ≥ 25 % del volumen tumoral basal fue mayor en el grupo tratado con pasireotide LAR 40 mg en comparación con el control activo. Respecto a la relevancia clínica de este desenlace subrogado, un estudio reportó que aquellos con un adenoma < 20 mm presentaron una

³² Razón estandarizada de mortalidad (Standardized mortality ratio)

³³ Hazard ratio

menor prevalencia de hipopituitarismo (9,8 % vs. 47 %, $p < 0.010$), así como una menor necesidad de agonistas de la somatostatina (53 % vs. 76 %, $p = 0.041$) y de radioterapia (2 % vs. 15 %, $p = 0.030$), en comparación con aquellos con adenomas de 20–29 mm (Del Corso et al., 2024). Sin embargo, estas diferencias no se observaron al comparar entre los distintos subgrupos de pacientes con tumores ≥ 20 mm (20-29 mm, 30-39 mm y ≥ 40 mm), lo que sugiere que, una vez superado este umbral, el tamaño tumoral dejaría de mostrar una relación lineal con otros desenlaces clínicos. En ese sentido, actualmente no se dispone de evidencia que demuestre una asociación directa entre el grado de reducción del volumen tumoral y beneficios clínicos relevantes en pacientes con acromegalia. De manera similar, un reporte de caso en un paciente adulto con acromegalia y control bioquímico insuficiente pese al uso de octreotide LAR mostró una reducción del volumen tumoral que no se acompañó de la normalización de los niveles de IGF-1 (Resmini et al., 2007). Estos hallazgos sugieren una disociación entre la reducción del volumen tumoral y el control bioquímico de la enfermedad, lo que introduce incertidumbre sobre la validez de los cambios en el volumen tumoral como desenlace subrogado de beneficios clínicos en pacientes con acromegalia.

Respecto al perfil de seguridad, se observó un mayor riesgo de algún evento adverso en los pacientes tratados con pasireotide LAR 40 mg en comparación con el control activo. Además, se identificó un mayor riesgo de hiperglicemia en aquellos que recibieron pasireotide LAR, lo que motivó la iniciación de medicamentos antidiabéticos. Estos hallazgos respaldan la necesidad de una vigilancia estrecha en los pacientes que recibirían este agonista de la somatostatina, con el objetivo de detectar y manejar precozmente alteraciones de la glicemia y reducir el riesgo de progresión a diabetes mellitus. Esta consideración es consistente con la recomendación de brindar este agente a pacientes con bajo riesgo de hiperglicemia emitida por la GPC incluida (Melmed et al., 2025), y la restricción establecida por una de las ETS incluidas que aprobaron su uso en pacientes sin diabetes mellitus (CONITEC, 2024). En contraste, la mayoría de eventos adversos osciló con una severidad entre leve a moderada y la incidencia de eventos adversos serios fue comparable entre los grupos tratados con pasireotide LAR y el control activo.

En el contexto de EsSalud, los pacientes adultos con acromegalia activa persistente o recurrente tras cirugía, tratamiento médico y radioterapia convencional o radiocirugía estereotáctica reciben actualmente la mejor terapia de soporte, la que consiste en la continuación del tratamiento con octreotide LAR, con o sin cabergolina, pese a la falta de respuesta terapéutica. Sin embargo, de acuerdo con la evidencia presentada, la persistencia de esquemas terapéuticos sin un control bioquímico efectivo puede limitar la normalización de los niveles de IGF-1, y las mejoras en el control sintomático y la calidad de vida. Asimismo, la ausencia de la normalización de IGF-1 se ha asociado con mayor mortalidad, mayor carga de comorbilidades y una peor calidad de vida según lo descrito en párrafos previos.

En conclusión, con todo lo mencionado previamente se consideraron los siguientes aspectos: i) En el contexto de EsSalud, los pacientes adultos con acromegalia activa persistente o recurrente tras cirugía, tratamiento médico y radioterapia convencional o radiocirugía estereotáctica reciben actualmente la mejor terapia de soporte, la que consiste en la continuación del tratamiento con octreotide LAR, con o sin cabergolina. Sin embargo, la evidencia sugiere que esta conducta terapéutica podría impedir la normalización de los niveles de IGF-1 y, en consecuencia, limitar mejorías en la calidad de vida, mortalidad y comorbilidades asociadas; ii) La GPC de ACG recomienda el uso de pasireotide LAR en pacientes con acromegalia que no logran normalizar la IGF-1 y presentan persistencia de adenomas hipofisarios a pesar del tratamiento con análogos de la somatostatina, sugiriendo su uso preferente en individuos con bajo riesgo de hiperglicemia; iii) Las ETS de CDA-AMC, CONITEC, HAS y SMC aprobaron el financiamiento de pasireotide LAR para la población objetivo del presente dictamen, basándose en los beneficios observados con pasireotide LAR en el control bioquímico y la reducción del volumen tumoral. De manera particular, la CONITEC y CDA-AMC condicionaron el reembolso completo a la aplicación de descuentos en el costo del tratamiento, mientras que la HAS estableció un reembolso parcial; iv) El ECA PAOLA, aunque con limitaciones en la representatividad de la población y alto riesgo de sesgo global, sugiere que pasireotide LAR presenta una mayor probabilidad de normalizar los valores de IGF-1 a las 24 semanas, en comparación con la continuación del tratamiento con octreotide LAR, con mejoras respecto a la medición basal en la calidad de vida y el control sintomático. Se identificó un mayor riesgo de eventos adversos, particularmente relacionados con la hiperglicemia y con la iniciación de terapia antidiabética, aunque con un perfil de seguridad similar de eventos adversos serios; v) Por estos motivos, el IETSI consideró que pasireotide LAR ofrece beneficios en desenlaces relevantes para la población objetivo del presente dictamen, lo que justifica el uso de la tecnología sanitaria evaluada. No obstante, resulta indispensable mantener el seguimiento y la vigilancia de los eventos adversos, en particular de aquellos relacionados con la hiperglicemia y eventos adversos serios.

VI. CONCLUSIÓN

Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) aprueba el uso de pasireotide LAR en los pacientes adultos con acromegalia activa persistente o recurrente tras cirugía, tratamiento médico y radioterapia convencional o radiocirugía estereotáctica, según lo establecido en el Anexo N.º 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

- Aliyeva, T., Muniz, J., Soares, G. M., Firdausa, S., & Mirza, L. (2024). Efficacy and safety of pasireotide treatment in acromegaly: A systematic review and single arm meta-analysis. *Pituitary*, 27(5), 468–479. <https://doi.org/10.1007/s11102-024-01461-5>
- Balinisteanu, I., Caba, L., Florea, A., Popescu, R., Florea, L., Ungureanu, M. C., Leustean, L., Gorduza, E. V., & Preda, C. (2024). Unlocking the Genetic Secrets of Acromegaly: Exploring the Role of Genetics in a Rare Disorder. En *Current Issues in Molecular Biology* (Vol. 46, Número 8, pp. 9093–9121). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/cimb46080538>
- Bolanowski, M., Ruchała, M., Zgliczyński, W., Kos-Kudła, B., Hubalewska-Dydejczyk, A., & Lewiński, A. (2019). Diagnostics and treatment of acromegaly — updated recommendations of the Polish Society of Endocrinology. *Endokrynologia Polska*, 70(1), 2–18. <https://doi.org/10.5603/EP.a2018.0093>
- Bronstein, M. D., Fleseriu, M., Negggers, S., Colao, A., Sheppard, M., Gu, F., Shen, C. C., Gadelha, M., Farrall, A. J., Reséndiz, K. H., Ruffin, M., Chen, Y. M., & Freda, P. (2016). Switching patients with acromegaly from octreotide to pasireotide improves biochemical control: crossover extension to a randomized, double-blind, Phase III study. *BMC endocrine disorders*, 16(1). <https://doi.org/10.1186/s12902-016-0096-8>
- Brue, T., Rahabi, H., Barry, A., Barlier, A., Bertherat, J., Borson-Chazot, F., Castinetti, F., Cazabat, L., Chabre, O., Chevalier, N., Christin-Maitre, S., Cortet, C., Drui, D., Kamenicky, P., Lançon, C., Lioté, F., Pellegrini, I., Reynaud, R., Salenave, S., ... Albarel, F. (2023). Position statement on the diagnosis and management of acromegaly: The French National Diagnosis and Treatment Protocol (NDTP). En *Annales d'Endocrinologie* (Vol. 84, Número 6, pp. 697–710). Elsevier Masson s.r.l. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2023.08.003>
- CDA-AMC. (2025). *Reimbursement Recommendation Pasireotide (Signifor LAR)*.
- Chin, S. O., Ku, C. R., Kim, B. J., Kim, S. W., Park, K. H., Song, K. H., Oh, S., Yoon, H. K., Lee, E. J., Lee, J. M., Lim, J. S., Kim, J. H., Kim, K. J., Jin, H. Y., Kim, D. J., Lee, K. A., Moon, S. S., Lim, D. J., Shin, D. Y., ... Kim, C. H. (2019). Medical treatment with somatostatin analogues in acromegaly: Position statement. *Endocrinology and Metabolism*, 34(1), 53–59. <https://doi.org/10.3803/EnM.2019.34.1.53>
- ClinicalTrials.gov. (2018). *Efficacy and Safety of Pasireotide Long Acting Release (LAR) Versus Octreotide LAR or Lanreotide Autogel (ATG) in Patients With Inadequately Controlled Acromegaly (PAOLA) (NCT01137682)*. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01137682>
- Colao, A., Bronstein, M., Brue, T., De Marinis, L., Fleseriu, M., Guitelman, M., Raverot, G., Shimon, I., Fleck, J., Gupta, P., Pedroncelli, A. M., & Gadelha, M. R. (2020). Pasireotide for acromegaly: Long-term outcomes from an extension to the phase III PAOLA study. *European Journal of Endocrinology*, 182(6). <https://doi.org/10.1530/EJE-19-0762>
- Colao, A., Bronstein, M. D., Freda, P., Gu, F., Shen, C. C., Gadelha, M., Fleseriu, M., Van Der Lely, A. J., Farrall, A. J., Hermosillo Reséndiz, K., Ruffin, M., Chen, Y., & Sheppard, M. (2014). Pasireotide versus octreotide in acromegaly: A head-to-head superiority study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 99(3), 791–799. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-2480>
- Colao A, Bronstein MD, Brue T, Coculescu MG, Fleseriu M, Guitelman M, Pronin V, Raverot G, Shimon I, Lievre KK, Fleck J, Aout M, Pedroncelli AM, & Gadelha M. (2014). Phase III, multicenter, randomized study (PAOLA) demonstrating that pasireotide LAR has superior efficacy over octreotide LAR and lanreotide ATG in patients with inadequately controlled acromegaly. *Endocrine reviews*, 35. <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01267287/full>

- Colao, A., Grasso, L. F. S., Di Cera, M., Thompson-Leduc, P., Cheng, W. Y., Cheung, H. C., Duh, M. S., Neary, M. P., Pedroncelli, A. M., Maamari, R., & Pivonello, R. (2020). Association between biochemical control and comorbidities in patients with acromegaly: an Italian longitudinal retrospective chart review study. *Journal of Endocrinological Investigation*, 43(4), 529–538. <https://doi.org/10.1007/s40618-019-01138-y>
- CONITEC. (2024). *Pamoato de pasireotida no tratamiento de pacientes com acromegalia*.
- Coopmans, E. C., Muhammad, A., Van Der Lely, A. J., Janssen, J. A. M. J. L., & Neggers, S. J. C. M. M. (2019). How to position pasireotide LAR treatment in acromegaly. En *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* (Vol. 104, Número 6, pp. 1978–1988). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1210/jc.2018-01979>
- Crisafulli, S., Luxi, N., Sultana, J., Fontana, A., Spagnolo, F., Giuffrida, G., Ferrà, F., Gianfrilli, D., Cozzolino, A., De Martino, M. C., Gatto, F., Barone-Adesi, F., Cannavò, S., & Trifirò, G. (2021). Global epidemiology of acromegaly: a systematic review and meta-analysis. *European journal of endocrinology*, 185(2), 251–263. <https://doi.org/10.1530/EJE-21-0216>
- Del Corso, L. M., Mesa Junior, C. O., Andrade, V. F. C., Fidalski, S. Z. K., & Boguszewski, C. L. (2024). Diagnostic, therapeutic, and prognostic characteristics of patients with acromegaly according to tumor size at diagnosis. *Pituitary*, 27(5), 537–544. <https://doi.org/10.1007/s11102-024-01432-w>
- DIGEMID. (2021). *Consulta Fichas Técnicas de Especialidades Farmacéuticas. Signifor LAR® Pasireotide LAR*. https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTecnicas/EspecialidadesFarmaceuticas/2021/EE03833_FT_V01.pdf
- EMA. (2014). *SIGNIFOR LAR*. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/signifor-epar-product-information_en.pdf
- Ershadina, N., & Tritos, N. A. (2022). Diagnosis and Treatment of Acromegaly: An Update. En *Mayo Clinic Proceedings* (Vol. 97, Número 2, pp. 333–346). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2021.11.007>
- FDA. (2014). *SIGNIFOR LAR*. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/203255s000lbl.pdf
- Fleseriu, M., Biller, B. M. K., Freda, P. U., Gadelha, M. R., Giustina, A., Katznelson, L., Molitch, M. E., Samson, S. L., Strasburger, C. J., van der Lely, A. J., & Melmed, S. (2021). A Pituitary Society update to acromegaly management guidelines. *Pituitary*, 24(1), 1–13. <https://doi.org/10.1007/s11102-020-01091-7>
- Fleseriu, M., Gadelha, M., Bronstein, M., Brue, T., Coculescu, M., Guitelman, M., Pronin, V., Raverot, G., Shimon, I., Fleck, J., Aout, M., Pedroncelli, A., & Colao, A. (2014). Pasireotide LAR provides superior efficacy over octreotide LAR and lanreotide ATG in patients with inadequately controlled acromegaly: a phase III, multicenter, randomized study (PAOLA) . *Growth hormone & IGF research*, 24, S20–S21. <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01129856/full>
- Fleseriu, M., Langlois, F., Lim, D. S. T., Varlamov, E. V., & Melmed, S. (2022). Acromegaly: pathogenesis, diagnosis, and management. En *The Lancet Diabetes and Endocrinology* (Vol. 10, Número 11, pp. 804–826). Elsevier Ltd. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(22\)00244-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00244-3)
- Gadelha, M. R., Bronstein, M. D., Brue, T., Coculescu, M., Fleseriu, M., Guitelman, M., Pronin, V., Raverot, G., Shimon, I., Lievre, K. K., Fleck, J., Aout, M., Pedroncelli, A. M., & Colao, A. (2014). Pasireotide versus continued treatment with octreotide or lanreotide in patients with inadequately controlled acromegaly (PAOLA): A randomised, phase 3 trial. *The Lancet Diabetes and Endocrinology*, 2(11), 875–884. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70169-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70169-X)

- Gadelha MR, Bronstein MD, Brue T, De Marinis L, Fleseriu M, Guitelman M, Raverot G, Shimon I, Fleck J, Gupta P, Pedroncelli AM, & Colao A. (2017). Long-acting pasireotide provides clinical benefit in patients with acromegaly: results from a 30-month analysis of the phase 3 PAOLA study . *Endocrine reviews*, 38(3).
<https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01399851/full>
- Gadelha MR, Bronstein MD, Brue T, Gr Coculescu M, De Marinis L, Fleseriu M, Guitelman M, Pronin V, Raverot G, Shimon I, Fleck J, Kandra A, Pedroncelli AM, & Colao A. (2015). Biochemical control is maintained with pasireotide LAR in patients with acromegaly: results from the extension of a randomized phase III study (PAOLA) . *Endocrine reviews*, 36.
<https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01293739/full>
- Giantini-Larsen, A. M., Uribe-Cardenas, R., & Juthani, R. G. (2022). Acromegaly: Medical and Surgical Considerations. En *Otolaryngologic Clinics of North America* (Vol. 55, Número 2, pp. 331–341). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.otc.2021.12.007>
- Giustina, A., Barkhoudarian, G., Beckers, A., Ben-Shlomo, A., Biermasz, N., Biller, B., Boguszewski, C., Bolanowski, M., Bollerslev, J., Bonert, V., Bronstein, M. D., Buchfelder, M., Casanueva, F., Chanson, P., Clemmons, D., Fleseriu, M., Formenti, A. M., Freda, P., Gadelha, M., ... Melmed, S. (2020). Multidisciplinary management of acromegaly: A consensus. En *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders* (Vol. 21, Número 4, pp. 667–678). Springer. <https://doi.org/10.1007/s11154-020-09588-z>
- HAS. (2015). *SIGNIFOR (pasireotide), somatostatin analogue*. www.has-sante.fr
- Holdaway, I. M., Bolland, M. J., & Gamble, G. D. (2008). A meta-analysis of the effect of lowering serum levels of GH and IGF-I on mortality in acromegaly. *European Journal of Endocrinology*, 159(2), 89–95. <https://doi.org/10.1530/EJE-08-0267>
- Kaparounaki, C., Ilie, M. D., De Alcubierre, D., Anagnostis, P., Haidich, A. B., Isidori, A. M., Dekkers, O. M., Goulis, D. G., & Raverot, G. (2025). Medical treatment in acromegaly: a network meta-analysis. *European Journal of Endocrinology*, 193(5), S83–S94. <https://doi.org/10.1093/ejendo/lvaf221>
- Katznelson, L., Atkinson, J. L. D., Cook, D. M., Ezzat, S. Z., Hamrahian, A. H., & Miller, K. K. (2011). American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of acromegaly--2011 update. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*, 17, 1–44. <https://doi.org/10.4158/EP.17.S4.1>
- Katznelson, L., Laws, E. R., Melmed, S., Molitch, M. E., Murad, M. H., Utz, A., & Wass, J. A. H. (2014). Acromegaly: An endocrine society clinical practice guideline. En *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* (Vol. 99, Número 11, pp. 3933–3951). Endocrine Society. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-2700>
- Leonart, L. P., Ferreira, V. L., Tonin, F. S., Fernandez-Llimos, F., & Pontarolo, R. (2018). Medical Treatments for Acromegaly: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. En *Value in Health* (Vol. 21, Número 7, pp. 874–880). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2017.12.014>
- Lopez Gavilanez, E., Bautista Litardo, N., Hernandez Bonilla, M., Navarro Chavez, M., Abad Gualpa, H., Segale Bajana, A., Guerrero Franco, K., Solorzano Romero, N., Vaca Burbano, L., & Caputi Zuniga, A. (2018). Acromegaly: Current Challenges and Future Directions in Latin America. *Journal of Clinical & Experimental Pathology*, 08(1). <https://doi.org/10.4172/2161-0681.1000337>
- Matta, M. P., Couture, E., Cazals, L., Vezzosi, D., Bennet, A., & Caron, P. (2008). Impaired quality of life of patients with acromegaly: Control of GH/IGF-I excess improves psychological subscale appearance. *European Journal of Endocrinology*, 158(3), 305–310. <https://doi.org/10.1530/EJE-07-0697>

- Melmed, S., Bronstein, M. D., Chanson, P., Klibanski, A., Casanueva, F. F., Wass, J. A. H., Strasburger, C. J., Luger, A., Clemmons, D. R., & Giustina, A. (2018). A Consensus Statement on acromegaly therapeutic outcomes. En *Nature Reviews Endocrinology* (Vol. 14, Número 9, pp. 552–561). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/s41574-018-0058-5>
- Melmed, S., di Filippo, L., Fleseriu, M., Mercado, M., Karavitaki, N., Gurnell, M., Salvatori, R., Tsagarakis, S., Losa, M., Maffei, P., Pereira, A. M., Geer, E. B., Katznelson, L., van der Lely, A. J., Bollerslev, J., Esposito, D., Webb, S. M., Zatelli, M. C., Valassi, E., ... Giustina, A. (2025). Consensus on acromegaly therapeutic outcomes: an update. *Nature Reviews Endocrinology*, 21(11), 718–737. <https://doi.org/10.1038/s41574-025-01148-2>
- Migliorini, F., Maffulli, N., Schäfer, L., Simeone, F., Bell, A., & Hofmann, U. K. (2024). Minimal clinically important difference (MCID), substantial clinical benefit (SCB), and patient-acceptable symptom state (PASS) in patients who have undergone total knee arthroplasty: a systematic review. En *Knee Surgery and Related Research* (Vol. 36, Número 1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s43019-024-00210-z>
- Mondin, A., Manara, R., Voltan, G., Tizianel, I., Denaro, L., Ferrari, M., Barbot, M., Scaroni, C., & Ceccato, F. (2022). Pasireotide-Induced Shrinkage in GH and ACTH Secreting Pituitary Adenoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. En *Frontiers in Endocrinology* (Vol. 13). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.935759>
- Resmini, E., Dadati, P., Ravetti, J. L., Zona, G., Spaziante, R., Saveanu, A., Jaquet, P., Culler, M. D., Bianchi, F., Reborá, A., Minuto, F., & Ferone, D. (2007). Rapid pituitary tumor shrinkage with dissociation between antiproliferative and antisecretory effects of a long-acting octreotide in an acromegalic patient. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 92(5), 1592–1599. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-2084>
- SMC. (2015). *pasireotide (as pamoate), 20mg, 40mg 60mg powder and solvent for suspension for injection (Signifor®) SMC No. (1048/15)*.
- Tahara, S., Murakami, M., Kaneko, T., Shimatsu, A., Yamada, M., Ito, N., Ichihara, A., Yamada, S., Arima, H., Shimizu, C., Otsuki, M., Takahashi, Y., Inoue, T., Tanaka, T., Kameda, W., Otsuka, F., Arita, K., Suzuki, A., Fukagawa, M., ... Yamamoto, K. (2017). Efficacy and safety of long-acting pasireotide in Japanese patients with acromegaly or pituitary gigantism: results from a multicenter, open-label, randomized, phase 2 study. *Endocrine journal*, 64(7), 735–747. <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ16-0624>
- Thomas, M., Berni, E., Jenkins-Jones, S., Wensley, S., Poole, C. D., Currie, C. J., Brownrigg, J., Ayuk, J., & Rees, D. A. (2021). Insulin-like growth factor-1, growth hormone and disease outcomes in acromegaly: A population study. *Clinical Endocrinology*, 95(1), 143–152. <https://doi.org/10.1111/cen.14468>

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 acromegalia activa** persistente o recurrente tras cirugía***, tratamiento médico† y radioterapia convencional o radiocirugía estereotáctica‡
Grupo etario	Mayores de 18 años
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: <ul style="list-style-type: none"> - Paciente con el diagnóstico de base de acromegalia activa**. - Reporte de persistencia o recurrencia de enfermedad tras cirugía***, tratamiento médico† y radioterapia convencional o radiocirugía estereotáctica‡ descrito en la historia clínica. - Ausencia de contraindicación€ de uso de pasireotide LAR, según lo estipulado en el inserto del medicamento aprobado por DIGEMID. - En caso de presentar diabetes mellitus, contar con enfermedad controlada.
Presentar la siguiente información en los reportes de seguimiento§ utilizando el Anexo N.º 7	Presentar la siguiente información después de iniciado el tratamiento: <ul style="list-style-type: none"> - Evolución del cuadro clínico del paciente por el médico tratante* (respuesta clínica £) Los profesionales que brindan servicios de salud al paciente deben identificar, notificar y registrar en la historia clínica todas las sospechas de reacciones adversas al medicamento, de presentarse, a fin de que el Comité de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de la IPRESS pueda realizar la evaluación de causalidad correspondiente◇, en concordancia con lo establecido en el apartado “Seguridad del producto farmacéutico” del Anexo N.º 7.
Criterios para la suspensión del medicamento	<ul style="list-style-type: none"> - 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.

** Signos y síntomas de acromegalia asociado a una concentración sérica elevada del IGF-1 y una masa tumoral compatible en la resonancia magnética.

*** Evaluada a los tres meses posteriores a la cirugía transesfenoidal en pacientes candidatos a intervención quirúrgica.

† Evaluada luego de tres meses de tratamiento con octreotide acetato de liberación lenta (octreotide LAR) con o sin cabergolina.

‡ Evaluada al menos un año posterior a la radioterapia convencional o radiocirugía estereotáctica.

€ Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección de composición de la ficha técnica aprobada por Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID) u otras contraindicaciones listadas en dicha ficha técnica (DIGEMID, 2021).

£ Respuesta clínica: Normalización de los niveles séricos del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1).

§ 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 006-GG-ESSALUD-2026 “Disposiciones para regular el Sistema de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia en el Seguro Social de Salud - ESSALUD” aprobada por Resolución de Gerencia General N.º 556-GG-ESSALUD-2026.

¶ Hiperglicemia no controlable, sospecha de cetoacidosis diabética, insuficiencia hepática de trascendencia clínica u otros criterios de suspensión listados en la ficha técnica aprobada por DIGEMID (DIGEMID, 2021).

IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO

ANEXO A: ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Tabla S1. Estrategia de Búsqueda para PubMed

Base de datos	PubMed		Resultado
	Fecha de búsqueda: 09 de enero de 2026		
Estrategia	#1	(Acromegaly[MeSH] OR Acromegal*[tiab] OR Inappropriate Growth Hormone Secretion Syndrome*[tiab] OR Inappropriate GH Secretion Syndrome*[tiab] OR Somatotropin Hypersecretion Syndrome*[tiab] OR (growth hormone[tiab] AND adenoma*[tiab]) OR (GH[tiab] AND adenoma*[tiab]) OR (growth hormone[tiab] AND excess*[tiab]) OR (GH[tiab] AND excess*[tiab])) AND (Pasireotide[Supplementary Concept] OR Pasireotide[tiab] OR Signifor[tiab]) AND (Systematic Review[sb] OR Systematic Review[tiab] OR MetaAnalysis[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]))	51

Tabla S2. Estrategia de Búsqueda para Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Library		Resultado
	Fecha de búsqueda: 09 de enero de 2026		
Estrategia	#1	MeSH descriptor: [Acromegaly] explode all trees	319
	#2	Acromegal*:ti,ab,kw	607
	#3	Inappropriate Growth Hormone Secretion Syndrome*:ti,ab,kw	10
	#4	Inappropriate GH Secretion Syndrome*:ti,ab,kw	1
	#5	Somatotropin Hypersecretion Syndrome*:ti,ab,kw	0
	#6	(growth hormone NEAR/3 adenoma*):ti,ab,kw	40
	#7	(GH NEAR/3 adenoma*):ti,ab,kw	40
	#8	(growth hormone NEAR/3 excess*):ti,ab,kw	24
	#9	(GH NEAR/3 excess*):ti,ab,kw	38
	#10	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	653
	#11	Pasireotide:ti,ab,kw	212
	#12	Signifor:ti,ab,kw	12
	#13	#11 OR #12	212
	#14	#10 AND #13	67

Tabla S3. Estrategia de Búsqueda para LILACS

Base de datos	LILACS		Resultado
	Fecha de búsqueda: 09 de enero de 2026		
Estrategia	#1	(mh:(acromegaly) OR acromegal*) AND (pasireotide OR signifor) AND (instance:"lilacsplus")	18

ANEXO B: ESTUDIOS EXCLUIDOS A TEXTO COMPLETO

Tabla S4. Motivos de exclusión de los documentos revisados a texto completo

Cita	Diseño o tipo de documento	Motivo de exclusión
(Brue et al., 2023)	GPC	La GPC no contó con una búsqueda sistemática de la evidencia ni un sistema de gradación de la misma
(Katznelson et al., 2011)	GPC	La GPC de AACE fue publicada previamente a la fecha de aprobación de pasireotide LAR por agencias internacionales
(Fleseriu et al., 2021)	GPC	La GPC de PS no contó con una búsqueda sistemática de la evidencia
(Chin et al., 2019)	GPC	La GPC no contó con una búsqueda sistemática de la evidencia
(Melmed et al., 2018)	GPC	Se dispone con una versión actualizada de la GPC de AGC
(Coopmans et al., 2019)	GPC	La GPC no contó con una búsqueda sistemática de la evidencia ni un sistema de gradación de la misma
(Katznelson et al., 2014)	GPC	La GPC fue publicada previamente a la fecha de aprobación de pasireotide LAR por agencias internacionales
(Bolanowski et al., 2019)	GPC	La GPC no contó con una búsqueda sistemática de la evidencia ni un sistema de gradación de la misma
(Giustina et al., 2020)	GPC	Se dispone con una versión actualizada de la GPC de AGC
(Kaparounaki et al., 2025)	RS con MAR	Esta RS con MAR incluye estudios que no cumplen con la población objetivo del dictamen. Además, no identifican otros ECA distintos al incluido
(Leonart et al., 2018)	RS con MAR	Esta RS con MAR incluye estudios que no cumplen con la población objetivo del dictamen. Además, no identifican otros ECA distintos al incluido
(Aliyeva et al., 2024)	RS con MA	Esta RS con MA incluye estudios que no cumplen con la población objetivo del dictamen. Además, no identifican otros ECA distintos al incluido
(Mondin et al., 2022)	RS con MA	Esta RS con MA incluye estudios que no cumplen con la población objetivo del dictamen. Además, no identifican otros ECA distintos al incluido
(Bronstein et al., 2016)	ECA	Este ECA no cuenta con un comparador activo, por lo que presenta únicamente resultados pre y post intervención
(Gadelha MR et al., 2015)	ECA	Es un resumen de conferencia
(Annamaria Colao et al., 2020)	ECA	Este ECA no cuenta con un comparador activo, por lo que presenta únicamente resultados pre y post intervención
(Colao A et al., 2014)	ECA	Es un resumen de conferencia

(Gadelha MR et al., 2017)	ECA	Es un resumen de conferencia
(Fleseriu et al., 2014)	ECA	Es un resumen de conferencia
(Tahara et al., 2017)	ECA	Este ECA abordó poblaciones e intervenciones que no son de interés para el presente dictamen

ANEXO C: RESULTADOS DE LAS HERRAMIENTAS UTILIZADAS PARA LA EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE LA EVIDENCIA

Tabla S5. Evaluación metodológica de guías de práctica clínica según los dominios 3 y 6 del instrumento AGREE-II

Dominios e ítems	AGC 2025
Dominio 3 - Rigor en la Elaboración	
Se han utilizado métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia	7
Los criterios para seleccionar la evidencia se describen con claridad	7
Las fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia están claramente descritas	4
Los métodos utilizados para formular las recomendaciones están claramente descritos	7
Al formular las recomendaciones han sido considerados los beneficios en salud, los efectos secundarios y los riesgos	7
Hay una relación explícita entre cada una de las recomendaciones y las evidencias en las que se basan	7
La guía ha sido revisada por expertos externos antes de su publicación	4
Se incluye un procedimiento para actualizar la guía	4
Subtotal del dominio	47
	84%
Dominio 6 - Independencia Editorial	
Los puntos de vista de la entidad financiadora no han influido en el contenido de la guía.	7
Se han registrado y abordado los conflictos de intereses de los miembros del grupo elaborador	4
Subtotal del dominio	11
	79%
Total	83%

El puntaje para cada ítem es asignado según el manual del instrumento AGREE-II: desde el 1 (muy en desacuerdo) hasta el 7 (muy de acuerdo)

Tabla S6. Evaluación metodológica del riesgo de sesgo según el instrumento RoB 1.0 de Cochrane

Autor (año)	Desenlaces	Sesgo de selección		Sesgo de realización	Sesgo de detección	Sesgo de desgaste	Sesgo de notificación	Otros sesgos
		Generación de la secuencia aleatoria	Ocultamiento de la asignación	Cegamiento de participantes y del personal	Cegamiento de los evaluadores del desenlace	Datos de resultados incompletos	Notificación selectiva de resultados	Otros sesgos
Gadelha (2014)	Calidad de vida, control sintomático y eventos adversos			a	b			
	Respuesta bioquímica, normalización de IGF-1 y reducción de volumen tumoral			a				

Los círculos verdes indican bajo riesgo de sesgo, los rojos alto riesgo de sesgo, y los amarillos riesgo de sesgo poco claro.

- Alto riesgo de sesgo debido a la falta de cegamiento de participantes y personal respecto al grupo de intervención (pasireotide LAR frente al control activo).
- Alto riesgo de sesgo por ausencia de cegamiento de los evaluadores de desenlaces subjetivos (pasireotide LAR frente al control activo).