



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 050-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019**

**EFICACIA Y SEGURIDAD DE LANREOTIDA AUTOGEL VERSUS
OCTREOTIDA DE ACCIÓN PROLONGADA PARA EL TRATAMIENTO DE
PACIENTES ADULTOS CON ACROMEGALIA NO CONTROLADOS
DESPUÉS DE LA CIRUGÍA**



**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

Noviembre, 2019



EQUIPO REDACTOR:

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



REVISOR CLÍNICO

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



CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor declararon no tener conflicto de interés de tipo financiero.



FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.

CITACIÓN

IETSI - EsSalud. Eficacia y seguridad de lanreotida autogel versus octreotida de acción prolongada para el tratamiento de pacientes adultos con acromegalia no controlados después de la cirugía. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.° 050-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2019. Lima, Perú. 2019.

LISTA DE ABREVIATURAS

	ACCE	American Association of Clinical Endocrinologists
	ATG	Autogel
	CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
	DIGEMID	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú
	ECA	Ensayo clínico aleatorizado
	EMA	European Medicines Agency
	ETS	Evaluación de tecnología sanitaria
	FDA	U.S. Food and Drug Administration
	GH	Hormona del crecimiento, por sus siglas en inglés
	GPC	Guía de práctica clínica
	GRADE	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
	IETSI	Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación
	IGF-1	Factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1, por sus siglas en inglés
	LAN	Lanreotida
	LAR	Acción prolongada, por sus siglas en inglés
	OCT	Octreotida
	OGTT	Prueba de tolerancia oral a la glucosa, por sus siglas en inglés
	RS	Revisión sistemática
	SRL	Ligando del receptor de somatostatina, por sus siglas en inglés
	SSA	Análogo de la somatostatina, por sus siglas en inglés
	SSTR	Receptor de la somatostatina, por sus siglas en inglés

CONTENIDO

	I. RESUMEN EJECUTIVO	5
	II. INTRODUCCIÓN.....	8
	A. ANTECEDENTES	8
	B. ASPECTOS GENERALES	9
	C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: LANREOTIDA AUTOGEL.....	11
	III. METODOLOGÍA	14
	A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	14
	B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA.....	14
	C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD	15
	IV. RESULTADOS.....	16
	A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA	17
	B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA	19
	i. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA	19
	ii. EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS	24
	iii. ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS.....	25
	V. DISCUSIÓN	29
	VI. CONCLUSIONES.....	34
	VII. RECOMENDACIONES	35
	VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	36
	IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO	39



I. RESUMEN EJECUTIVO

- La acromegalia es un trastorno causado por el exceso de la hormona de crecimiento, generalmente debido a un adenoma pituitario. Se caracteriza por un agrandamiento lento y progresivo de las manos, los pies y la cara. Puede presentarse con una variedad de signos y síntomas cardiovasculares, neurológicos y metabólicos. A nivel mundial, se estima que la incidencia anual de la acromegalia es de aproximadamente 3 – 4 casos por millón de habitantes, con una prevalencia de aproximadamente 60 casos por millón de habitantes.
- En el contexto de EsSalud, los pacientes con acromegalia son sometidos inicialmente a la cirugía transesfenoidal. Cuando los pacientes no son controlados después de la cirugía, se considera el uso de octreotida (OCT) de acción prolongada (LAR) mediante administración intramuscular. Como alternativa farmacológica, los médicos especialistas han propuesto el uso de lanreotida (LAN) autogel (ATG) mediante administración subcutánea, considerando que esta última representa una opción de tratamiento con una vía de administración alterna que tendría un mayor beneficio en los casos de los pacientes con alteraciones primarias o iatrogénicas de la coagulación. Sin embargo, dado que no se identificaron contraindicaciones de uso de OCT LAR en pacientes con alteraciones de la coagulación, en el presente dictamen se optó por evaluar el uso de LAN ATG vs OCT LAR en la población general de pacientes con acromegalia no controlados después de la cirugía.
- El objetivo de la presente evaluación de tecnología sanitaria fue evaluar la mejor evidencia sobre la eficacia y seguridad de LAN ATG en comparación con OCT LAR en pacientes con acromegalia no controlados después de la cirugía. Los desenlaces de interés fueron el control bioquímico de los niveles séricos de la hormona del crecimiento (GH, por sus siglas en inglés) y del factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1, por sus siglas en inglés), el control de síntomas, el control tumoral, la sobrevida global, la calidad de vida y los eventos adversos.
- Tras una búsqueda sistemática de literatura se identificaron tres guías de práctica clínica (GPC) elaboradas por la *Endocrine Society* (Katznelson et al. 2014), el *Acromegaly Consensus Group* (Giustina et al. 2014) y la *American Association of Clinical Endocrinologists* (AAACE) (Katznelson and Atkinson 2011); una evaluación de tecnología sanitaria (ETS) elaborada por la *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) (CADTH 2007), así como un ensayo clínico aleatorizado (ECA) con diseño cruzado que respondían a la pregunta PICO (Andries et al. 2008).





– Las tres GPC identificadas recomendaron fuertemente el uso de OCT LAR y LAN ATG, sin distinción entre uno y otro, para el tratamiento de pacientes acromegálicos no controlados después de la cirugía. Al respecto, mencionaron que ambos medicamentos son igualmente efectivos en el control bioquímico (en términos de niveles de GH y IGF-1), además de tener perfiles de seguridad similares. Sin embargo, la evidencia que sustentó dicha recomendación se basó principalmente en el análisis de estudios de un solo brazo, sin grupo de comparación, lo que limita la interpretación de los resultados comparativos entre OCT LAR y LAN ATG en pacientes acromegálicos. Entre los eventos adversos más frecuentes con OCT LAR y LAN ATG se mencionan las molestias gastrointestinales, la malabsorción, el estreñimiento, la enfermedad de la vesícula biliar, la pérdida de cabello y la bradicardia.



– Sobre la única ETS identificada, realizada por CADTH, esta recomendó el uso de LAN ATG en nuestra población de interés, considerando una ligera ventaja sobre OCT LAR respecto a los costos mensuales del tratamiento en el sistema de salud canadiense. En ese sentido, no es posible extrapolar la decisión de la agencia canadiense hacia el contexto de EsSalud, considerando que los precios establecidos para el contexto canadiense no son los mismos que para nuestra institución, además de diferir en cuanto a políticas y marcos legales para el financiamiento de tecnologías sanitarias dentro del sistema sanitario.



– El ECA de Andries et al., 2008 fue un estudio de etiqueta abierta, de superioridad y de diseño cruzado, mediante el cual cada paciente recibió los dos tratamientos del estudio. El objetivo del estudio fue comparar los efectos de OCT LAR y lanreotida autogel (LAN ATG) en el control bioquímico en pacientes acromegálicos. Sus resultados sugerirían que tanto OCT LAR como LAN ATG tendrían efectos similares en los niveles de GH e IGF-1. Sin embargo, dado el gran número de fuentes de sesgos y los problemas para la extrapolación de la información a la población de interés del presente dictamen, no fue posible concluir con respecto a la eficacia comparativa de OCT LAR vs LAN ATG en pacientes acromegálicos no controlados después de la cirugía.

– Entre las potenciales fuentes de sesgo del estudio se encuentran: la probable inclusión de pacientes pre-seleccionados en base a su respuesta previa a octreotida, la no inclusión de un periodo de “lavado” en el diseño del estudio y el uso de un análisis por protocolo y no por intención a tratar, perdiéndose así la aleatorización. Otras limitaciones fueron el pequeño tamaño de muestra, la ausencia del ciego y el potencial conflicto de interés con la compañía farmacéutica que produce LAN ATG. En relación a la extrapolación de los resultados, cabe mencionar

que, a diferencia de la población de la pregunta PICO, los pacientes incluidos en el estudio habían sido previamente tratados con octreotida, tenían valores iniciales de GH y IGF-1 normales o cercanos a la normalidad, y solo el 44.4 % de los pacientes incluidos en el análisis habían sido previamente operados.



- No se identificó evidencia que evalúe los efectos de OCT LAR vs LAN ATG en desenlaces clínicamente relevantes para la acromegalia, como sobrevida global, calidad de vida, control tumoral y control de síntomas.

- Así, en la presente evaluación de tecnología sanitaria para LAN ATG no se encontró evidencia suficientemente sólida que permita identificar un beneficio adicional con LAN ATG respecto a OCT LAR en pacientes acromegálicos no controlados después de la cirugía. En consecuencia, el equipo evaluador del IETSI no encontró argumentos técnicos para aprobar el uso de LAN ATG en EsSalud, considerando además que: *i)* en el petitorio farmacológico de la institución se dispone de OCT LAR, *ii)* no existe experiencia previo de uso de LAN ATG en la institución, *iii)* los costos mensuales del tratamiento con LAN ATG serían mayores a los de OCT LAR para el contexto de EsSalud, *iv)* de manera general no existen contraindicaciones de uso de OCT LAR según la etiqueta aprobada, que supongan un beneficio de LAN ATG en un grupo selecto de pacientes que no pueden recibir OCT LAR, lo cual es consistente con las recomendaciones de las GPC identificadas.



- Por lo expuesto, el IETSI no aprueba el uso de LAN ATG en pacientes con acromegalia no controlados después de la cirugía.



II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación de la eficacia y seguridad de lanreotida autogel en comparación con octreotida LAR en pacientes con acromegalia no controlados después de la cirugía. Así, el médico endocrinólogo José Luis Paz Ibarra del Servicio de Endocrinología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins de la Red Prestacional Rebagliati, siguiendo la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**, envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI la solicitud de uso fuera del petitorio del producto farmacéutico lanreotida autogel según la siguiente pregunta PICO inicial:

Tabla 1. Pregunta PICO inicial propuesta por el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins

P	Pacientes con acromegalia sometidos a adenomectomía hipofisaria y tratamiento con agonistas dopaminérgicos (cabergolina) que presentan actividad hormonal (persistencia o recaída) con o sin evidencia tumoral en RMN de control que no puede ser sometida a nueva cirugía ni radioterapia por alteraciones de la coagulación primarias (PTI) o iatrogénicas (anticoagulación)
I	Análogo de somatostatina: lanreotida autogel 90 – 120 mg subcutáneo cada 28 días
C	Octreotida 20 mg IM (contraindicado por coagulopatía)
O	Control Hormonal Efecto antitumoral Control de comorbilidades Mayor expectativa de vida Mejor calidad de vida

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO, se llevaron a cabo reuniones técnicas con el Dr. Alberto Teruya Gibu, médico endocrinólogo del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins y con representantes del equipo evaluador del IETSI. Las reuniones sostenidas ayudaron a optimizar la formulación de la pregunta, estableciéndose como pregunta PICO final la siguiente:

Tabla 2. Pregunta PICO validada con especialista

P	Pacientes adultos con diagnóstico de acromegalia no controlados* después de la cirugía**
I	Lanreotida autogel
C	Octreotida de acción prolongada (LAR)
O	Control bioquímico del IGF-1 y la GH Control de síntomas Control tumoral Sobrevida global Eventos adversos Calidad de vida

* Sin control bioquímico de la enfermedad, en términos de niveles de GH e IGF-1

** Que no pueden ser sometidos a nueva intervención quirúrgica o radioterapia debido a alteraciones primarias o iatrogénicas de la coagulación.

B. ASPECTOS GENERALES

La acromegalia es un trastorno causado por el exceso de la hormona de crecimiento, generalmente debido a un adenoma pituitario y con menos frecuencia debido a fuentes ectópicas o exógenas. Esta enfermedad se caracteriza por un agrandamiento lento y progresivo de las manos, los pies y la cara. Puede presentarse con una variedad de signos y síntomas cardiovasculares, neurológicos, metabólicos y de otro tipo, que incluyen hipertensión, dolor de cabeza, defectos del campo visual, rasgos faciales engrosados, diabetes mellitus e hipogonadismo. A nivel mundial, se estima que la incidencia anual de la acromegalia es de aproximadamente 3 – 4 casos por millón de habitantes, con una prevalencia de aproximadamente 60 casos por millón de habitantes (Dynamed [Internet] 2019).

El diagnóstico de la acromegalia se realiza teniendo en cuenta las características clínicas de la enfermedad y se confirma mediante la evidencia bioquímica. El diagnóstico bioquímico se realiza considerando los siguientes aspectos:

- Niveles elevados del IGF-1. Los resultados normales en esta prueba descartan el diagnóstico de la acromegalia.



- Niveles elevados de la GH en la prueba de tolerancia oral a la glucosa (OGTT) de dos horas. Los resultados normales en esta prueba (GH < 1 mcg/L) pueden descartar el diagnóstico de la acromegalia.



Si se encuentran resultados anormales en la OGTT de dos horas, se recomienda realizar una imagen mediante resonancia magnética (con y sin contraste) de la hipófisis para evaluar la presencia de un adenoma secretor de GH. Si la resonancia magnética está contraindicada, se recomienda realizar una tomografía computarizada de la hipófisis (Dynamed [Internet] 2019).

Los objetivos del tratamiento para la acromegalia son controlar los factores bioquímicos y el tamaño del tumor, reducir las manifestaciones somáticas de la enfermedad, prevenir o mejorar las comorbilidades y reducir la mortalidad. La cirugía transesfenoidal es el tratamiento de elección para los microadenomas, los macroadenomas no invasivos o los macroadenomas con efectos de masa (síntomas por compresión). La terapia médica se recomienda en los casos que no responden adecuadamente a la cirugía, los macroadenomas sin efectos de masa que son poco probables que se curen con cirugía y los pacientes que no son candidatos a cirugía. En la selección de la terapia médica, se pueden considerar el uso de los análogos de la somatostatina¹ (por ejemplo, octreotida o lanreotida) y los agonistas de la dopamina (por ejemplo, cabergolina o bromocriptina) solos o en combinación con los análogos de la somatostatina. Otra opción de tratamiento para la acromegalia es la radioterapia, que es recomendada en los casos que no responden completamente a la cirugía y/o a la terapia médica (Dynamed [Internet] 2019).



En el contexto de EsSalud, los pacientes con acromegalia son sometidos inicialmente a la cirugía transesfenoidal. Cuando los pacientes no son controlados después de la cirugía, se considera el uso de octreotida LAR. Como alternativa farmacológica, los médicos especialistas de la institución han propuesto el uso de lanreotida autogel, considerando que esta última representa una opción de tratamiento con una vía de administración alterna, que tendría un mayor beneficio en los casos de los pacientes con alteraciones primarias o iatrogénicas de la coagulación. Sin embargo, dado que no se identificaron contraindicaciones de uso de OCT LAR en pacientes con alteraciones de la coagulación, en el presente dictamen se optó por evaluar el uso de LAN ATG vs OCT LAR en la población general de pacientes con acromegalia no controlados después de la cirugía.



En este sentido, el objetivo de la presente evaluación de tecnología sanitaria fue evaluar la mejor evidencia sobre la eficacia y seguridad de lanreotida autogel en comparación con octreotida LAR en pacientes con acromegalia no controlados después de la cirugía.

¹ También llamados ligandos del receptor de somatostatina (SRL, por sus siglas en inglés).

C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: LANREOTIDA AUTOGEL

Lanreotida autogel



Lanreotida autogel es un medicamento cuyo componente activo es un análogo octapeptídico de la somatostatina natural. Al igual que la somatostatina, la lanreotida es un inhibidor de diversas funciones endocrinas, neuroendocrinas, exocrinas y paracrina. La lanreotida tiene una alta afinidad por los receptores de la somatostatina (SSTR, por sus siglas en inglés) 2 y 5 y una baja afinidad por los SSTR 1, 3 y 4. La actividad en los SSTR 2 y 5 es el mecanismo principal considerado responsable de la inhibición de la GH (European Medicines Agency 2019). La compañía que comercializa este medicamento en Perú es Sanofi-Aventis y la compañía que lo fabrica es Ipsen.

Una vez administrado, se cree que lanreotida autogel forma un depósito en el sitio de inyección debido a la interacción de este producto con los fluidos fisiológicos. El mecanismo más probable de liberación farmacológica es la difusión pasiva del fármaco precipitado desde el depósito hacia los tejidos circundantes, seguido de la absorción en el torrente sanguíneo. En estudios experimentales, lanreotida autogel ha mostrado una liberación sostenida de lanreotida con una vida media de 23 a 30 días. Las concentraciones séricas medias fueron >1 ng/ml durante 28 días a 90 mg y 120 mg y >0.9 ng/ml a 60 mg (U.S. Food and Drug Administration 2019).



Lanreotida autogel (Somatuline® Autogel®) ha sido aprobada por la agencia reguladora de medicamentos de Estados Unidos, *Food and Drug Administration* (FDA) para el tratamiento a largo plazo de pacientes con acromegalia que han tenido una respuesta inadecuada o no pueden ser tratados con cirugía y/o radioterapia. Asimismo, ha sido autorizada por la agencia europea de medicamentos, *European Medicines Agency* (EMA) para el tratamiento de individuos con acromegalia cuando los niveles circulantes de GH y/o IGF-1 permanecen anormales después de la cirugía y/o radioterapia o en pacientes que de otro modo requieren tratamiento médico (U.S. Food and Drug Administration 2019; European Medicines Agency 2019).



La dosis inicial recomendada es de 90 mg administrados por vía subcutánea profunda, a intervalos de 4 semanas durante 3 meses. A partir de entonces, la dosis debe ajustarse de acuerdo con la respuesta del paciente considerando los niveles séricos de GH y/o IGF-1 y/o los cambios en los síntomas de la acromegalia. La única contraindicación para el uso de lanreotida autogel es la hipersensibilidad al principio activo (U.S. Food and Drug Administration 2019).

En Perú, este fármaco está aprobado por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú (DIGEMID) con los siguientes registros sanitarios:

Tabla 3. Registro Sanitario de lanreotida autogel (DIGEMID - MINSA 2019).

Registro Sanitario	Nombre	Forma farmacéutica	Titular	Fecha de vencimiento
EE01749	Somatuline Autogel 60mg	Solución inyectable	Sanofi - Aventis del Perú S.A.	2/9/2020
EE01752	Somatuline Autogel 90mg	Solución inyectable	Sanofi - Aventis del Perú S.A.	2/9/2020
EE01753	Somatuline Autogel 120mg	Solución inyectable	Sanofi - Aventis del Perú S.A.	2/9/2020

Octreotida LAR

Octreotida LAR es un medicamento que contiene el principio activo octreotida. La octreotida es una sustancia sintética que imita la actividad de la hormona natural somatostatina. Al igual que la somatostatina, la octreotida bloquea la liberación de las hormonas que se encuentran en el cuerpo, particularmente la hormona del crecimiento, pero también otras, como la hormona estimulante de la tiroides y varias hormonas intestinales. En octreotida LAR, la octreotida está contenida en microesferas que liberan la octreotida lentamente durante algunas semanas, lo que permite que el medicamento se administre una vez al mes (European Medicines Agency 2019). La compañía que produce y comercializa este medicamento es Novartis.

Octreotida LAR (Sandostatin® LAR®) ha sido aprobada por la FDA para el tratamiento de la acromegalia en pacientes que han respondido y tolerado la inyección subcutánea de octreotida (Sandostatin®). Asimismo, ha sido autorizada por la EMA para el tratamiento de pacientes con acromegalia en quienes la cirugía es inapropiada o ineficaz, o en el período intermedio hasta que la radioterapia sea completamente efectiva (U.S. Food and Drug Administration 2019; European Medicines Agency 2019).

La dosis inicial recomendada para los pacientes acromegálicos es de 20mg administrados cada 4 semanas, pudiendo ser ajustada de acuerdo a la respuesta del paciente a partir del tercer mes de tratamiento. Octreotida LAR no tiene contraindicaciones de uso (U.S. Food and Drug Administration 2019).

En Perú, este fármaco está aprobado por la DIGEMID con los siguientes registros sanitarios:



Tabla 4. Registro Sanitario del fármaco octreotida LAR (DIGEMID - MINSA 2019).

Registro Sanitario	Nombre	Forma farmacéutica	Fecha de vencimiento
E22445 EE02805	LVF DEPOT 20mg	Polvo para suspensión inyectable	29/03/2021
EE01092	SANDOSTATIN LAR 20mg	Polvo para suspensión inyectable	24/10/2020
EE04509	SANDOSTATIN LAR 20mg	Polvo para suspensión inyectable	22/11/2021



Costos de los medicamentos

Según los datos del Sistema SAP de EsSalud, el precio de octreotida LAR 20mg es de S/ 2,750.00. No se encontró información sobre el precio de lanreotida autogel a nivel institucional (sistema de información SAP de EsSalud) o nacional (observatorio de precios de DIGEMID). Según la información proporcionada por la compañía farmacéutica que comercializa lanreotida autogel en el Perú (Sanofi) (cotización con fecha 11 de noviembre de 2019), el precio de lanreotida autogel 90-120mg oscilaría entre S/ 3,075.00 a S/ 4,377.00 (precios incluyen IGV).



III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA



Se realizó una búsqueda sistemática de literatura con el objetivo de identificar la mejor evidencia sobre la eficacia y seguridad de lanreotida autogel en comparación con octreotida LAR en pacientes con acromegalia no controlados después de la cirugía. Se utilizó las bases de datos *The Cochrane Library*, *PubMed*, *LILACS* y el metabuscador *TRIP Database*, priorizándose evidencia proveniente de ensayos clínicos controlados aleatorizados.



Asimismo, se realizó una búsqueda dentro de bases de datos pertenecientes a grupos que realizan evaluación de tecnologías sanitarias y guías de práctica clínica, incluyendo el *Scottish Medicines Consortium (SMC)*, el *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*, la *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*, la *Haute Autorité de Santé (HAS)*, el *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)*, además de la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA) y páginas web de organizaciones especializadas en el manejo de la acromegalia. Se hizo una búsqueda adicional en la página web de *clinicaltrials.gov*, para poder identificar ensayos clínicos en curso o que no hayan sido publicados para, de este modo, disminuir el riesgo de sesgo de publicación.

La búsqueda sistemática se basó en una metodología escalonada, la cual consistió en la búsqueda inicial de estudios secundarios (tipo revisiones sistemáticas de ensayos clínicos) que respondan a la pregunta PICO, seguido de la búsqueda de estudios primarios (tipo ensayos clínicos aleatorizados).



B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Para que la búsqueda de información pueda ser empleada para responder a la pregunta PICO se utilizaron estrategias de búsqueda que incluyeron términos relacionados a la población de interés, la intervención, y tipos de publicaciones de interés. Se emplearon términos MeSH², términos controlados y términos generales de lenguaje libre junto con operadores booleanos acordes a cada una de las bases de datos elegidas para la búsqueda. Con la estrategia de búsqueda diseñada para *PubMed*, se generaron alertas diarias vía correo electrónico con el objetivo de identificar estudios publicados luego del 21 de octubre de 2019.

² Término MeSH (acrónimo de *Medical Subject Headings*): es el nombre de un amplio vocabulario terminológico controlado para publicaciones de artículos y libros de ciencia.

Las estrategias de búsqueda en *PubMed* junto con los resultados obtenidos se encuentran en las Tabla 1 y 2 del Material Suplementario.

C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

La búsqueda bibliográfica se limitó a guías de práctica clínica (GPC), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS), revisiones sistemáticas (RS) de ECA o ECA que hayan evaluado la pregunta PICO en cuestión. Debido a que no se encontraron RS ni ECA que respondieran de manera específica a la pregunta PICO de interés, la búsqueda bibliográfica se amplió a:

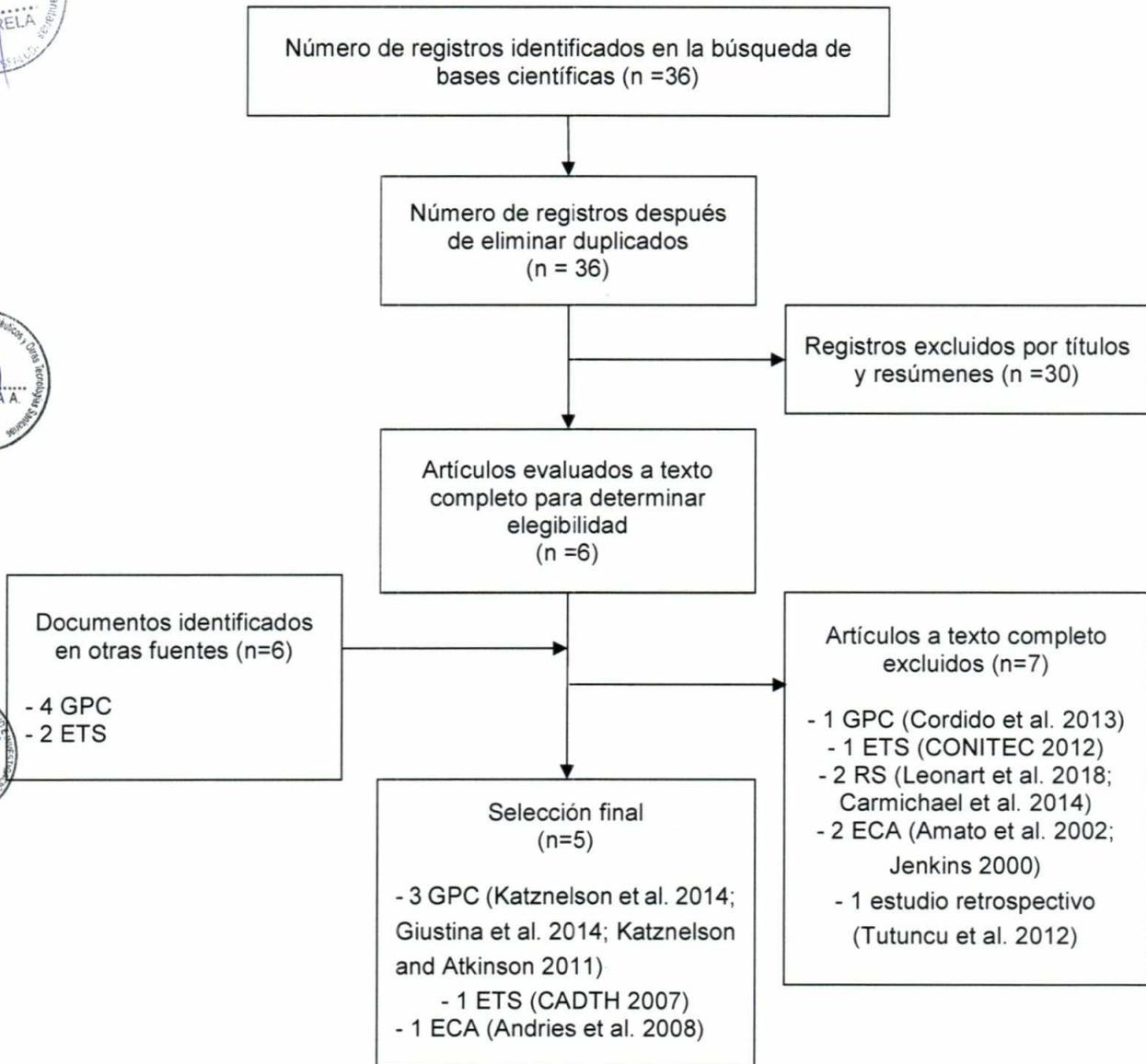
- RS de ECA o ECA que hayan evaluado el efecto de lanreotida autogel vs octreotida LAR en pacientes acromegálicos (comparaciones directas).

Las RS con meta-análisis en red (comparaciones indirectas) solo fueron utilizadas como fuente de ECA que cumplieran con los criterios antes mencionados. La selección de los estudios fue llevada a cabo por dos evaluadores en dos fases. La primera fase consistió en la revisión de los títulos o los resúmenes, que permitió preseleccionar los estudios a incluir y/o los que requerían más información para decidir. En la segunda fase se aplicaron de nuevo los criterios de elegibilidad empleando el texto completo de los estudios que fueron pre-seleccionados (Figura 1).

Con respecto a las GPC, se priorizaron las publicadas en los últimos 10 años y las que incluyeran la graduación de las recomendaciones brindadas y el nivel de evidencia en las que se basaron sus recomendaciones. Se incluyeron publicaciones en idiomas inglés y español.

IV. RESULTADOS

Figura 1. Flujograma de selección de bibliografía encontrada



GPC=guía de práctica clínica, ETS=evaluación de tecnología sanitaria, RS=revisión sistemática, ECA=ensayo clínico controlado aleatorizado

A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA



Se realizó una búsqueda de la literatura sobre la eficacia y seguridad de lanreotida autogel en comparación con octreotida LAR en pacientes con acromegalia no controlados después de la cirugía. A continuación, se describe la evidencia disponible según el orden jerárquico del nivel de evidencia o pirámide de Haynes 6S³, siguiendo lo indicado en los criterios de elegibilidad.

Guías de práctica clínica

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia:

- 
- Katznelson et al., 2014 – “*Acromegaly: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline*” (Katznelson et al. 2014).
 - Giustina et al., 2014 - “*A consensus on the medical treatment of acromegaly*” (Giustina et al. 2014).
 - Katznelson et al., 2011 – “*American Association of clinical endocrinologists. Medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of acromegaly – 2011 update*” (Katznelson and Atkinson 2011).

Publicaciones NO incluidas en la evaluación de la evidencia

- 
- Cordido et al., 2013 – “*Guía práctica de diagnóstico y tratamiento de la acromegalia*” (Cordido et al. 2013).

Si bien esta guía utilizó un sistema de graduación para sus recomendaciones, no describió la metodología utilizada ni tampoco la interpretación de su sistema de graduación.

Evaluaciones de Tecnología Sanitaria

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia

- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) 2007 – “*CEDAC Final recommendation and reasons for recommendation - Lanreotide acetate (Somatuline® Autogel® – Ipsen Limited)*” (CADTH 2007).

³ El modelo de Haynes 6S contiene 6 niveles de información: 1) **S**istemas, 2) **S**umarios como guías de práctica clínica, 3) **S**inopsis de síntesis como evaluaciones de tecnologías sanitarias, 4) **S**íntesis como revisiones sistemáticas y meta-análisis, 5) **S**inopsis de estudios, y 6) Estudios individuales (*Studies* en inglés).

Publicaciones NO incluidas en la evaluación de la evidencia



- Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC) 2012 – “Acetato de Lanreotida para o tratamento da Acromegalia” (CONITEC 2012). Esta ETS fue excluida por estar publicada en portugués.

Revisiones sistemáticas o meta-análisis

Publicaciones NO incluidas en la evaluación de la evidencia

- Leonart et al., 2018 – “Medical Treatments for Acromegaly: A Systematic Review and Network Meta-Analysis” (Leonart et al. 2018).
Esta RS fue excluida por tratarse de una RS con MA en red, es decir, basado en comparaciones indirectas.
- Carmichael et al., 2014 – “Acromegaly clinical trial methodology impact on reported biochemical efficacy rates of somatostatin receptor ligand treatments: A meta-analysis” (Carmichael et al. 2014).
Esta RS fue excluida por tratarse de un RS con MA que incluyó estudios observacionales.



Ambas RS fueron utilizadas como fuente de ECA que respondieran a la pregunta PICO de interés. Solo uno de los estudios incluidos en ambas revisiones cumplió con los criterios de selección (Andries et al. 2008) y fue descrito detalladamente en la sección de ECA.



Ensayos clínicos aleatorizados (ECA)

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia

- Andries et al., 2008 – “A 12-month randomized crossover study on the effects of Lanreotide Autogel and Octreotide long-acting repeatable on GH and IGF-I in patients with acromegaly” (Andries et al. 2008).

Publicaciones NO incluidas en la evaluación de la evidencia

- Amato et al., 2002 – “Long-term effects of lanreotide SR and octreotide LAR on tumour shrinkage and GH hypersecretion in patients with previously untreated acromegaly” (Amato et al. 2002).
Este estudio fue excluido por tratarse de una preparación de lanreotida de liberación sostenida (lanreotida SR [“sustained-release”]), disponible para inyección

intramuscular cada diez a catorce días y no la preparación de interés, lanreotida autogel.



- Jenkins 2000 – “The use of long-acting somatostatin analogues in acromegaly” (Jenkins 2000).

Este estudio fue excluido por tratarse de una preparación de lanreotida de liberación sostenida (lanreotida SR) y no la preparación de interés, lanreotida autogel.

- Tutuncu et al., 2012 – “Comparison of octreotide LAR and lanreotide autogel as post-operative medical treatment in acromegaly” (Tutuncu et al. 2012).

Este estudio fue excluido por haber sido etiquetado erróneamente como un ECA, cuando en realidad se trata de un estudio con diseño retrospectivo.

Ensayos clínicos en curso o no publicados registrados en clinicaltrials.gov: No se encontraron ensayos clínicos en curso o no publicados en la página web www.clinicaltrials.gov que respondan directamente a la pregunta PICO de interés.



B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

Katznelson et al., 2014 – “Acromegaly: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline” (Katznelson et al. 2014)



Es una guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la acromegalia elaborada por la *Endocrine Society*, con sede en los Estados Unidos. Las recomendaciones de esta guía fueron formuladas utilizando el instrumento *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE). Las recomendaciones fuertes fueron acompañadas por la frase “recomendamos” y el número 1, las recomendaciones débiles por la frase “sugerimos” y el número 2. Los círculos marcados indicaron la calidad de la evidencia, en donde $\Theta\Theta\Theta\Theta$ denota evidencia de muy baja calidad; $\Theta\Theta\Theta\Theta$, evidencia de baja calidad; $\Theta\Theta\Theta\Theta$, evidencia de calidad moderada; y $\Theta\Theta\Theta\Theta$, evidencia de alta calidad.

Con respecto a la información de interés para responder a la pregunta PICO, la guía recomienda el uso de la terapia médica en pacientes con enfermedad persistente después de la cirugía (1: recomendación fuerte; $\Theta\Theta\Theta\Theta$ evidencia de alta calidad). Además, sugiere que los pacientes con enfermedad significativa (es decir, con signos y síntomas moderados a severos de exceso de GH y sin efectos de masa local) sean tratados con un ligando del receptor de somatostatina (SRL) o un antagonista del receptor de la hormona de

crecimiento como terapia médica adyuvante inicial (2 recomendación débil; $\Theta\Theta\Theta\Theta$ evidencia de baja calidad).



Sobre los SRL, menciona que existen dos preparaciones disponibles igualmente efectivas de acción prolongada: octreotida LAR y lanreotida autogel. La evidencia utilizada para sustentar dicho enunciado proviene de una revisión narrativa (Murray and Melmed 2008), la cual no fue incluida de la presente evaluación debido a que no se cumplieron con los criterios de elegibilidad. En líneas generales, esta revisión sugiere que lanreotida autogel y octreotida LAR serían equivalentes en el control de síntomas y marcadores bioquímicos en pacientes con acromegalia. Sin embargo, es de notar que la mayoría de los estudios incluidos en la revisión se trataban de ensayos no aleatorizados, es decir, sin grupo de comparación.



Adicionalmente, en la guía se menciona que la normalización de IGF-1 lograda por un SRL tanto en pacientes sin tratamiento farmacológico como en pacientes postoperatorios es aproximadamente del 17 al 35 %. Además, se menciona que, si bien algunos estudios muestran tasas de control bioquímico más altas, estos reflejarían la heterogeneidad de los pacientes, la diferencia en la longitud de los protocolos y la inclusión de pacientes preseleccionados para una mejor respuesta. Además, en la guía se manifiesta que en el 59 % de los pacientes, los SRL reducen el volumen del tumor en más del 50 %, y que la reducción del tamaño del tumor generalmente se correlaciona con el control hormonal. Entre los efectos secundarios más frecuentes con los SRL se listan los calambres abdominales, la flatulencia y la diarrea. Otros efectos secundarios incluyen la irritación local ocasional de la piel y el dolor en el sitio de inyección.



Entre las principales limitaciones de la metodología de la guía se encuentran la falta de una descripción clara de los métodos sistemáticos para buscar la evidencia y de los criterios utilizados para seleccionar la evidencia, así como también la falta de una revisión externa de la guía. Con respecto a los conflictos de intereses, dos de los siete autores de la guía declararon tener conflictos de interés con la compañía farmacéutica que produce lanreotida autogel, Ipsen, y cuatro de siete con la compañía farmacéutica que comercializa octreotida LAR, Novartis.

De este modo, la guía de la *Endocrine Society* recomienda débilmente el uso de lanreotida autogel y octreotida LAR en pacientes acromegálicos con enfermedad persistente después de la cirugía, sin preferencias entre uno y otro. Cabe resaltar que la evidencia que respalda esta recomendación se basa una revisión narrativa catalogada como evidencia de baja calidad, lo que indica que habría incertidumbre con respecto a la eficacia relativa de lanreotida autogel vs octreotida LAR. Además, cabe señalar que no existió claridad sobre si los estudios analizados en la revisión incluyeron pacientes no controlados después de la

cirugía; es decir, no fue posible identificar cuán indirecta fue la evidencia para responder la pregunta PICO de interés.



Giustina et al., 2014 - "A consensus on the medical treatment of acromegaly" (Giustina et al. 2014)

Es un consenso de expertos para el tratamiento médico de la acromegalia realizado por el *Acromegaly Consensus Group*. Las recomendaciones se calificaron según el sistema GRADE, en donde la calidad de la evidencia fue clasificada como: muy baja calidad, baja calidad, calidad moderada y alta calidad⁴, y la fuerza de las recomendaciones como: débiles o fuertes⁵.

Con respecto a la información de interés para responder a la pregunta PICO, la guía recomienda el uso de los SRL como terapia primaria de primera línea en pacientes acromegálicos no controlados después de la cirugía (recomendación fuerte). Además, manifiesta que no se ha informado evidencia sobre diferencias en la eficacia de las formulaciones de lanreotida y octreotida de acción prolongada (evidencia de calidad moderada). Para sustentar dicho enunciado se referenciaron dos revisiones sistemáticas (Giustina et al. 2012; Mazziotti and Giustina 2010) y una revisión narrativa (Murray and Melmed 2008) que fueron excluidas del presente dictamen por no cumplir con los criterios de selección. Cabe resaltar que la mayoría de los estudios incluidos en las revisiones se trataban de estudios con limitaciones metodológicas muy importantes, como el uso de diseños antes-después, es decir, de estudios sin grupo de comparación.

Además, en la guía se menciona que el tratamiento con SRL permite la normalización bioquímica en aproximadamente el 25 % de los pacientes con acromegalia sin tratamiento previo no seleccionados según respuesta a un SRL. Con respecto a las formulaciones de lanreotida y octreotida de acción prolongada, se menciona que estas se dirigen principalmente al subtipo 2 del receptor de somatostatina y tienen una eficacia similar. Sin embargo, se indica que lanreotida y octreotida difieren en su modo de administración (las formulaciones de lanreotida de acción prolongada están disponibles listas para usar en jeringas prellenadas que se inyectan por vía subcutánea, mientras que las formulaciones de octreotida de acción prolongada requieren reconstitución antes de inyectarse por vía

⁴ Evidencia clasificada como: i) muy baja calidad: opinión de expertos con uno o un pequeño número de estudios pequeños no controlados en apoyo, ii) baja calidad: grandes series de estudios pequeños no controlados, iii) calidad moderada: uno o un pequeño número de estudios grandes no controlados o meta-análisis, iv) alta calidad: estudios controlados o grandes series de estudios grandes no controlados con un seguimiento suficientemente largo.

⁵ Recomendaciones clasificadas como: i) recomendaciones débiles: si se basan en evidencia de muy baja calidad o baja calidad, ii) recomendaciones fuertes: si se basan en evidencia calidad moderada o alta calidad.

intramuscular), lo que podría influir en la conveniencia del paciente (evidencia de muy baja calidad).

Entre las principales limitaciones de este documento resaltan la descripción poco clara de los criterios para seleccionar la evidencia y de las fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia, así como la falta de una relación explícita entre las recomendaciones y las evidencias en las que se basaron cada una. Con respecto a los conflictos de interés, nueve de los doce autores de la guía declararon tenerlos con la compañía farmacéutica que produce lanreotida autogel, Ipsen, y diez de doce con la compañía farmacéutica que comercializa octreotida LAR, Novartis.

En conclusión, la guía de la *Endocrine Society* recomienda fuertemente el uso de lanreotida autogel y octreotida LAR en pacientes acromegálicos con enfermedad persistente después de la cirugía, sin preferencias entre uno y otro. Sin embargo, la evidencia que apoya esta recomendación presenta importantes limitaciones que afectan la validez de los resultados.

Katznelson et al., 2011 – “American Association of clinical endocrinologists. Medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of acromegaly – 2011 update” (Katznelson and Atkinson 2011)

Es una GPC para el diagnóstico y tratamiento de la acromegalia, elaborado por la AACE. La evaluación de la calidad de la evidencia se realizó utilizando un sistema de graduación, en donde BEL 1 representa la evidencia de más alta calidad - evidencia fuerte (ensayos controlados aleatorizados), BEL 2 evidencia moderada (estudios prospectivos con o sin aleatorización), BEL 3 evidencia débil (otros estudios experimentales y estudios no experimentales) y BEL 4 afirmaciones no comprobadas, es decir, sin evidencia clínica, evidencia no concluyente o evidencia contradictoria (opinión de expertos). Además, los grados de recomendación se basaron en un sistema GRADE adaptado, en donde un grado A generalmente se basó en una evidencia fuerte, un grado B en una evidencia moderada, un grado C en una evidencia débil y un grado D en las afirmaciones no comprobadas.

En la sección de terapia médica, se menciona que esta es apropiada como tratamiento adyuvante en pacientes con enfermedad residual después de la cirugía (Grado A; BEL 2). Además, se menciona que hay 3 clases de terapia médica: agonistas de la dopamina, análogos de la somatostatina (SSA, por sus siglas en inglés) y antagonistas del receptor de GH (Grado A; BEL 1). Sobre los SSA, realiza las siguientes recomendaciones:

- “Hay 2 SSA de depósito de acción prolongada disponibles: octreotida LAR (liberación de acción prolongada, administrada como una inyección intramuscular)

y lanreotida autogel (administrado como una inyección de depósito subcutánea profunda)” (Grado A; BEL 1).



“Se recomienda una prueba de 2 semanas de octreotida antes de iniciar el tratamiento con octreotida LAR (basado en el prospecto de los EE. UU.), aunque este panel considera que una dosis de prueba única para descartar una reacción es suficiente” (Grado D; BEL 3).

- “Los SSA son efectivos para normalizar los niveles de IGF-I y GH en aproximadamente el 55 % de los pacientes. Las respuestas clínicas y bioquímicas a los SSA están inversamente relacionadas con el tamaño del tumor y el grado de hipersecreción de GH. Octreotide LAR y lanreotida autogel tienen perfiles de eficacia similares” (Grado B; BEL 2).



- “Los SSA reducen moderadamente el tamaño del tumor hipofisario en aproximadamente el 25 % al 70 % de los pacientes, dependiendo de si se usan como terapia adyuvante o de novo, respectivamente. Se debe aconsejar a los pacientes que, aunque puede producirse una reducción del tumor, no se debe confiar en los SSA para la descompresión de estructuras locales en presencia de efectos de masa” (Grado B; BEL 3).



- “Se debe aconsejar a los pacientes sobre los posibles efectos secundarios de los SSA, que incluyen malestar gastrointestinal, malabsorción, estreñimiento, enfermedad de la vesícula biliar, pérdida de cabello y bradicardia. No se recomienda que los pacientes tengan una estrecha vigilancia radiológica por imágenes de la enfermedad sintomática de la vesícula biliar, pero los pacientes deben ser consultados sobre los posibles síntomas durante las citas de seguimiento. Octreotide LAR y lanreotida autogel tienen perfiles de efectos secundarios similares” (Grado B; BEL 2).

Con respecto a la información de importancia para responder a la pregunta PICO, esta guía recomienda el uso de octreotida LAR y lanreotida autogel en pacientes acromegálicos no controlados después de la cirugía, sin preferencias entre uno u otro medicamento. Al respecto se menciona que ambos tienen perfiles de eficacia y de efectos secundarios similares, con base en evidencia de calidad moderada, es decir, en estudios prospectivos con o sin aleatorización. Específicamente se citó la revisión de Murray et al. (Murray and Melmed 2008) que fue excluida del presente dictamen por tratarse de una revisión narrativa. Al respecto, es importante mencionar que la mayoría de los estudios incluidos en esta revisión tuvieron diseños no aleatorizados, con excepción del estudio de Andries et al. (Andries et al. 2008), que responde a la pregunta PICO del presente dictamen y que es revisado a profundidad en la sección de ECA.

Entre las principales limitaciones metodológicas de la guía se encuentran la descripción poco clara de la metodología de la búsqueda de la evidencia y la falta de una revisión de la guía por expertos externos antes de su publicación. Con respecto a los conflictos de interés, tres de los seis autores de la guía declararon tenerlos con la compañía farmacéutica que produce lanreotida autogel, Ipsen, y dos de seis con la compañía farmacéutica que comercializa octreotida LAR, Novartis.

En conclusión, esta guía recomienda el uso indistinto de octreotida LAR y lanreotida autogel en pacientes acromegálicos no controlados después de la cirugía, basada en evidencia catalogada como calidad moderada. Sin embargo, el revisar el estudio que sustentó dicha recomendación se observó que la mayoría de ellos se trataban de estudios sin grupo de comparación, que no permiten determinar la eficacia relativa entre uno y otro medicamento.

ii. EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

CADTH 2007 – “*CEDAC Final recommendation and reasons for recommendation - Lanreotide acetate (Somatuline® Autogel® – Ipsen Limited)*” (CADTH 2007)

La agencia canadiense CADTH realizó una breve evaluación del uso de lanreotida autogel en pacientes con acromegalia. En esta evaluación, CADTH optó por recomendar el uso de lanreotida autogel (Somatuline® Autogel®) para el tratamiento a largo plazo de pacientes con acromegalia debido a tumores hipofisarios que han tenido una respuesta inadecuada o no pueden ser tratados con cirugía y/o radioterapia; así como para el alivio de los síntomas asociados con la acromegalia. Sin embargo, esta recomendación estuvo condicionada al cumplimiento de restricciones similares a las establecidas en el plan de acceso para octreotida LAR (no se reporta mayor información al respecto).

En la revisión se describe que la razón para la recomendación de lanreotida autogel fue la ligera ventaja que esta tendría sobre octreotida LAR con respecto a los costos mensuales del tratamiento en el sistema de salud canadiense (lanreotida autogel: \$1,102 por 60 mg, \$1,470 por 90 mg y \$1,840 por 120 mg; octreotida LAR: \$1,183 por 10 mg, \$1,578 por 20 mg y \$1,976 por 30 mg).

Además, con respecto a la evidencia que sustenta esta recomendación, se menciona que se consideró una revisión sistemática de ECA de lanreotida en pacientes adultos con acromegalia (no se referenció el artículo). De todos los estudios incluidos en dicha revisión, CADTH consideró los resultados de un ECA doble ciego de cuatro semanas en 108 pacientes acromegálicos que comparó tres dosis de lanreotida autogel (60 mg, 90 mg, 120 mg, cada una administrada mensualmente) con placebo. En líneas generales, se menciona



que después de cuatro semanas de tratamiento, lanreotida autogel fue más efectivo que el placebo en alcanzar niveles normales de IGF-1 (lanreotida 60mg, 30 %; lanreotida 90mg, 30 %; placebo: 4 %). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre lanreotida 120 mg (17 %) y placebo. Por otro lado, los niveles de GH disminuyeron en todos los grupos de lanreotida y aumentaron en el grupo placebo y las diferencias fueron estadísticamente significativas. También, se menciona que los efectos se mantuvieron durante 52 semanas, según lo evaluado durante la fase de etiqueta abierta. Las reacciones adversas más comunes asociadas con el uso de lanreotida fueron las reacciones en el lugar de inyección y las molestias gastrointestinales, como la diarrea y el dolor abdominal.

También se menciona que la revisión sistemática incluyó un estudio cruzado aleatorizado que comparó lanreotida autogel con octreotida LAR en solo 12 pacientes (estudio que respondería a la pregunta PICO del presente dictamen). Si bien no se referenció el artículo, por las características del ensayo se asume que se trataría del estudio de Andries et al. (Andries et al. 2008), incluido como parte de la evidencia del presente dictamen. Sin embargo, cabe resaltar que la evidencia de este estudio no fue considerada por la agencia canadiense para la recomendación de uso de lanreotida autogel.



En general, esta ETS elaborada por CADTH recomienda el uso de lanreotida autogel en pacientes acromegálicos no controlados después de la cirugía, como alternativa al uso de octreotida LAR. La recomendación se basó en una ligera ventaja de lanreotida autogel sobre octreotida LAR en el costo mensual del tratamiento. Sin embargo, no es posible extrapolar dicha recomendación a la realidad de EsSalud por tratarse de diferentes contextos económicos y sanitarios.



iii. ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS

Ensayo clínico de fase IV ClinicalTrials.gov ID: NCT00145405

Andries et al., 2008 – “A 12-month randomized crossover study on the effects of Lanreotide Autogel and Octreotide long-acting repeatable on GH and IGF-I in patients with acromegaly” (Andries et al. 2008)

Este estudio tuvo como objetivo comparar los efectos de OCT LAR y LAN ATG en los niveles de GH e IGF-1 en pacientes acromegálicos. El diseño del estudio fue controlado, aleatorizado, de etiqueta abierta, de superioridad y cruzado, mediante el cual cada paciente recibió los dos tratamientos del estudio. El estudio se llevó a cabo en la clínica ambulatoria del Hospital de la Universidad de Odense (Dinamarca) y fue financiado por Ipsen, la compañía farmacéutica que produce lanreotida autogel. El cálculo de la muestra se basó



en una potencia superior al 80 % y una significancia del 5 % para observar una diferencia de GH clínicamente relevante de 1 µg/l. Según, estos cálculos se tenían que incluir un mínimo de ocho pacientes.

En total 12 pacientes acromegálicos (siete hombres y cinco mujeres) fueron incluidos en el estudio durante 2002-03. Cinco pacientes tenían macroadenomas y cuatro tenían microadenomas. En los tres pacientes restantes, no se identificaron adenomas hipofisarios. Siete pacientes habían sido sometidos previamente a cirugía y tres de ellos habían recibido radioterapia adicional.

Antes de la inclusión, 11 de 12 pacientes habían recibido OCT durante más de 2 años, mientras que ninguno de los pacientes incluidos había sido tratado con LAN antes de la inclusión en el estudio. Los pacientes fueron asignados al azar a tratamiento LAN u OCT durante 6 meses y luego se cambiaron a la terapia opuesta durante 6 meses (es decir, el cambio entre los brazos del estudio ocurrió al término del sexto mes). No se incluyeron períodos de lavado⁶ en el estudio. Las evaluaciones hormonales se realizaron en el pretratamiento (0) y después de 6 meses de tratamiento.

Ambas medicaciones se administraron una vez cada 28 días. LAN fue administrada por vía subcutánea profunda y OCT intramuscularmente. Los pacientes previamente tratados con OCT recibieron dosis de OCT sin cambios durante el período de estudio. Las dosis previas de OCT se usaron para calcular las dosis de LAN en el estudio (10 mg de OCT ≈ 60 mg de LAN; 20 mg de OCT ≈ 90 mg de LAN; 30 mg OCT ≈ 120 mg de LAN).

El análisis estadístico se realizó en la población por protocolo, es decir, en los pacientes que completaron los 6 meses de tratamiento. Los resultados se reportaron como mediana (mínimo – máximo).

Resultados

Los pacientes tenían una mediana de edad de 53 años (rango 22-73 años). En el análisis estadístico, se incluyeron un total de 9 pacientes. Dos pacientes fueron excluidos debido a una discontinuación por eventos adversos serios, mientras que un paciente adicional fue retirado del análisis por no haber iniciado el tratamiento con OCT antes de su inclusión al estudio (se refiere que este hecho podría sesgar los resultados ya que se esperaría una mayor respuesta durante el primer periodo de tratamiento que durante el segundo). Los autores mencionan que no hubo diferencias significativas en los niveles basales de GH e IGF-1.

⁶ El periodo de "lavado" consiste en el tiempo desde el final del tratamiento asignado inicialmente hasta el cruce hacia el otro brazo de tratamiento. Tiene como finalidad eliminar la influencia del tratamiento previo.



Niveles de GH. Los cambios en los niveles de GH desde el mes 0 hasta el mes 6 fueron significativamente mayores con OCT que con LAN (-0.58 µg/l [-2.12 a 0.0] vs. -0.65 µg/l [-2.46 a 0.0], p=0.005), lo que según los autores indicaría que OCT sería más efectivo que LAN en la supresión de los niveles de GH. Por otro lado, a los 6 meses, los autores mencionan que no hubo diferencias estadísticamente significativas en los niveles de GH entre ambos tratamientos (no se mostraron los datos). Esta falta de consistencia entre ambos tipos de análisis estadísticos podría deberse a la aparición de desbalances entre las características basales de los grupos de comparación (niveles basales de GH utilizados en el primer análisis estadístico [mes 0]), producto del uso de un análisis por protocolo, es decir, de la exclusión de pacientes inicialmente aleatorizados que no completaron el tratamiento del estudio.

Niveles de IGF-1. Los cambios en los niveles de IGF-I desde el mes 0 hasta el mes 6 no fueron significativamente diferentes entre LAN y OCT (p=0.79) (no se mostraron los datos). Además, a los 6 meses, los autores mencionan que no hubo diferencias estadísticamente significativas en los niveles de IGF-1 entre ambos tratamientos (no se mostraron los datos).



Eventos adversos. Cuatro pacientes desarrollaron nódulos palpables (> 5 mm) que duraron más de 1 mes en los sitios de inyección: 2/10 en LAN y 2/10 en OCT (valor de p no significativo). Se observaron molestias gastrointestinales en tres pacientes durante ambas terapias, en tres pacientes solo durante LAN y en un paciente solo durante OCT (6/10 en LAN vs 4/10 en OCT, valor de p no significativo). Las molestias más frecuentes fueron calambres abdominales y diarrea. Además, dos pacientes reportaron molestias posiblemente relacionadas con la actividad clínica de la enfermedad (dolor muscular, dolor de cabeza y fatiga) después de 6 meses de tratamiento con LAN.



Dos pacientes fueron retirados del estudio debido a eventos adversos serios. Uno de ellos desarrolló una elevación inexplicada de las transaminasas hepáticas (probablemente hepatitis tóxica) después de 1 mes de tratamiento con LAN y el otro desarrolló colecistitis aguda después de 2 meses de tratamiento con LAN.

Análisis crítico

El estudio presenta un gran número de limitaciones que afectan la validez interna de sus resultados. En primer lugar, es posible que los pacientes que hayan ingresado al estudio hayan sido individuos pre-seleccionados en base a su respuesta previa a octreotida (11/12 habían estado recibiendo OCT durante más de 2 años), por lo que se esperaría que haya una mejor respuesta con OCT que con LAN. Esto podría ser la razón por la que se observó un mejor resultado con OCT que con LAN en cuanto a los cambios en los niveles de GH durante el periodo de 6 meses del tratamiento. Otra limitación importante es que no se haya considerado un periodo de "lavado" en el diseño del estudio. Y ya que el periodo de "lavado"



tiene por finalidad eliminar la influencia del tratamiento previo (efecto residual), es probable que los pacientes que ingresaron al segundo periodo del tratamiento hayan tenido valores basales muy distintos a los que ingresaron al primer periodo, es especial, considerando que se reportó una mejor respuesta con OCT que con LAN en el control de los niveles de GH. Los autores no informaron razones para no incluir un periodo de "lavado" en el estudio. Asimismo, no se reporta información sobre el uso de pruebas estadísticas para corroborar la ausencia de un efecto residual. Otra potencial fuente de sesgo fue el uso de un análisis estadístico por protocolo, además de la exclusión arbitraria de pacientes según el juicio clínico. Este tipo de análisis, que no considera a toda la población de pacientes inicialmente aleatorizados, puede crear desbalances entre las características de los grupos de comparación, lo que podría llevar a resultados espurios. Otras limitaciones del estudio fueron el pequeño tamaño de muestra y la falta del ciego, además del potencial conflicto de interés con la compañía farmacéutica que produce LAN ATG.



Por otro lado, cabe señalar que los pacientes que ingresaron al estudio tenían valores de GH e IGF-1 normales o cercanos a la normalidad, lo que sugiere que se trataría de una población con enfermedad leve y no mal controlada, como es el caso de la población de la pregunta PICO de interés. Además, a diferencia de la población de la pregunta PICO, los pacientes incluidos en este estudio habían sido previamente tratados con OCT y solo 4/9 (44.4 %) pacientes incluidos en el análisis habían sido previamente operados. En ese sentido, dado las numerosas fuentes de sesgos identificadas en el estudio, además de los problemas de extrapolación de los resultados del estudio a nuestra población de interés, no fue posible concluir en relación a la eficacia relativa de OCT LAR vs LAN ATG en una población de pacientes acromegálicos no controlados después de la cirugía (y sin tratamiento previo con OCT LAR).



V. DISCUSIÓN



La acromegalia es un trastorno causado por el exceso de la hormona de crecimiento, generalmente debido a un adenoma pituitario. Se caracteriza por un agrandamiento lento y progresivo de las manos, los pies y la cara. Puede presentarse con una variedad de signos y síntomas cardiovasculares, neurológicos y metabólicos. A nivel mundial, se estima que la incidencia anual de la acromegalia es de aproximadamente 3 – 4 casos por millón de habitantes, con una prevalencia de aproximadamente 60 casos por millón de habitantes (Dynamed [Internet] 2019).

En el contexto de EsSalud, los pacientes con acromegalia son sometidos inicialmente a la cirugía transesfenoidal. Cuando los pacientes no son controlados después de la cirugía, se considera el uso de OCT LAR (administración intramuscular). Como alternativa farmacológica, los médicos especialistas han propuesto el uso de LAN ATG (administración subcutánea), considerando que esta última representa una opción de tratamiento con una vía de administración alterna, que tendría un mayor beneficio en los casos de los pacientes con alteraciones primarias o iatrogénicas de la coagulación. Sin embargo, dado que no se identificaron contraindicaciones de uso de OCT LAR en pacientes con alteraciones de la coagulación, en el presente dictamen se optó por evaluar el uso de LAN ATG vs OCT LAR en la población general de pacientes con acromegalia no controlados después de la cirugía.



El presente dictamen recoge la mejor evidencia disponible hasta octubre de 2019, con relación a la eficacia y seguridad de OCT LAR vs LAN ATG en pacientes adultos con acromegalia no controlados después de la cirugía. Los desenlaces de interés fueron el control bioquímico de la GH y el IGF-1, el control de síntomas, el control tumoral, la sobrevida global, la calidad de vida y los eventos adversos. Tras una búsqueda sistemática de literatura se identificaron tres GPC, elaboradas por la *Endocrine Society* (Katznelson et al. 2014), el *Acromegaly Consensus Group* (Giustina et al. 2014) y la *American Association of Clinical Endocrinologists* (AAACE) (Katznelson and Atkinson 2011); una ETS elaborada por la CADTH (CADTH 2007); y un ECA con diseño cruzado que respondían a la pregunta PICO de interés (Andries et al. 2008).



Las tres GPC identificadas recomendaron fuertemente el uso de OCT LAR y LAN ATG, sin distinción entre uno y otro, para el tratamiento de pacientes acromegálicos no controlados después de la cirugía. Al respecto, mencionaron que ambos medicamentos son igualmente efectivos en el control bioquímico (en términos de niveles de GH y IGF-1), además de tener perfiles de seguridad similares. Sin embargo, la evidencia que sustentó dicha recomendación se basó principalmente en el análisis de estudios de un solo brazo, sin grupo de comparación, lo que limita la interpretación de los resultados comparativos entre OCT LAR y LAN ATG en pacientes acromegálicos. Esta evidencia fue excluida del presente

dictamen por no cumplir con los criterios de selección establecidos (RS de ECA o ECA que hayan evaluado directamente el efecto de lanreotida autogel vs octreotida LAR en pacientes acromegálicos). Ninguna de las GPC identificadas realizó recomendaciones específicas de OCT LAR o LAN ATG en pacientes acromegálicos con alteraciones de la coagulación.



En términos generales, las tres guías mencionaron que tanto OCT LAR como LAN ATG tienen una efectividad similar en la normalización de los niveles de GH y/o IGF-1, reportándose tasas de control de 17 a 35 % en dos guías (Katznelson et al. 2014; Giustina et al. 2014) y de 55 % en una guía (Katznelson and Atkinson 2011). Además, dos de las tres guías manifestaron que las respuestas bioquímicas estarían inversamente relacionadas con el tamaño del tumor (Katznelson et al. 2014; Katznelson and Atkinson 2011). En estas, además, se refiere que ambos medicamentos reducen moderadamente el tamaño del tumor en aproximadamente el 25 % al 70 % de los pacientes, dependiendo de si se usan como terapia adyuvante o de novo, respectivamente. Entre los eventos adversos más frecuentes con OCT LAR y LAN ATG se mencionan las molestias gastrointestinales, la malabsorción, el estreñimiento, la enfermedad de la vesícula biliar, la pérdida de cabello y la bradicardia.



Con respecto a la ETS de CADTH, en esta se optó por recomendar LAN ATG para su uso en pacientes acromegálicos no controlados después de la cirugía. Sin embargo, cabe resaltar que la recomendación estuvo condicionada al cumplimiento de restricciones similares a las establecidas en el plan de acceso para OCT LAR (no se reporta mayor información al respecto). La principal evidencia en la que se basó la recomendación de uso de LAN ATG provino de un ECA doble ciego que evaluó la eficacia y seguridad de LAN ATG en comparación con el placebo en pacientes adultos con acromegalia (no se referenció el artículo). Al respecto, llama la atención que se haya decidido evaluar dicha evidencia, siendo que la terapia disponible para la condición clínica de interés en el contexto canadiense era OCT LAR, por lo que la evaluación debió considerar la comparación OCT LAR vs LAN ATG. Sin embargo, es probable que se haya optado por evaluar la comparación LAN ATG vs placebo teniendo en cuenta las limitaciones del único estudio identificado por CADTH que evaluaba la comparación OCT LAR vs LAN ATG, es decir, el estudio de Andries et al. (estas limitaciones son descritas más adelante). Sobre la evidencia se menciona que LAN ATG, en sus presentaciones 60 y 90mg, fue mejor que el placebo en lograr el control de los niveles de GH e IGF-1, siendo estas diferencias estadísticamente significativas. Además, se menciona que los efectos de LAN ATG se mantuvieron durante 52 semanas y que los eventos adversos más comunes asociados a su uso fueron las reacciones en el lugar de inyección y las molestias gastrointestinales, como diarrea y dolor abdominal. Con respecto al motivo de la recomendación favorable de LAN ATG, se menciona que existiría una ligera ventaja en relación a los costos mensuales del tratamiento con LAN ATG en comparación con OCT LAR. En ese sentido, no es posible extrapolar la decisión de la

agencia canadiense hacia el contexto de EsSalud, considerando que los precios establecidos para el contexto canadiense no son los mismos que para nuestra institución, además de diferir en cuanto a políticas y marcos legales para el financiamiento de tecnologías sanitarias dentro del sistema sanitario.

Sobre el único ECA, que responde de manera indirecta a nuestra pregunta PICO de interés, publicado por Andries et al. en el 2008, debe mencionarse que fue un estudio pequeño (n=12), de etiqueta abierta y de diseño cruzado (mediante el cual cada paciente recibió los dos tratamientos del estudio), que buscó evaluar los efectos de OCT LAR en comparación con LAN ATG (periodo de tratamiento de 6 meses) en el control de los niveles de GH e IGF-1 en pacientes acromegálicos previamente tratados con OCT. Sus resultados sugieren que los efectos de OCT LAR y LAN ATG serían comparables, a pesar de que uno de los análisis estadísticos indicó que OCT LAR sería más efectivo que LAN ATG en la reducción de los niveles de GH. Sin embargo, dado el gran número de fuentes de sesgo y los problemas para la extrapolación de la información a la población de interés del presente dictamen, no fue posible concluir con respecto a la eficacia comparativa de OCT LAR vs LAN ATG en pacientes acromegálicos no controlados después de la cirugía (y sin tratamiento previo con OCT LAR).

Entre las potenciales amenazas a la validez del estudio de Andries et al., 2008 se incluyen: *i)* la probable inclusión de pacientes pre-seleccionados en base a su respuesta previa a octreotida, que podría ser la razón por la que se observó una mayor control de los niveles de GH con OCT LAR que con LAN ATG en uno de los análisis estadísticos presentados; *ii)* la no inclusión de un periodo de "lavado" en el diseño del estudio, por lo que es probable que los resultados se hayan visto afectados por la influencia del tratamiento previo (efecto residual); y *iii)* el uso de un análisis por protocolo, lo que significa que no se respetó la aleatorización del estudio, lo que puede llevar a desbalances de factores pronósticos de control bioquímico entre los grupos de comparación, conduciendo a resultados espurios. Otras limitaciones del estudio fueron el pequeño tamaño de muestra, la falta de ciego y el potencial conflicto de interés con la compañía farmacéutica que produce LAN ATG. En relación a la extrapolación de los resultados del estudio, cabe mencionar que las características de los pacientes incluidos en el estudio diferían a las de los pacientes de la población de la pregunta PICO en que habían sido previamente tratados con OCT, además de tener valores iniciales de GH e IGF-1 normales o cercanos a la normalidad. Aquí es importante reiterar que la población de la pregunta PICO del presente dictamen son pacientes que nunca antes han recibido OCT y cuya enfermedad no ha sido controlada, en términos de niveles de GH e IGF-1, después de la cirugía. También es importante resaltar que solo el 44.4 % pacientes incluidos en el análisis habían sido previamente operados. En ese sentido, los efectos de LAN ATG reportados en estudio podrían no reflejar los efectos que este tendría en la población de la pregunta PICO del presente dictamen; sin embargo,

aun considerando estos resultados como evidencia indirecta, no se esperarían diferencias entre OCT LAR y LAN ATG en nuestra población de interés.

Otras fuentes de evidencia adicionales para responder a la pregunta PICO son dos RS que evaluaron los efectos de OCT LAR y LAN ATG en el control bioquímico en pacientes acromegálicos, las cuales no fueron incluidas en el presente dictamen por no cumplir con los criterios de elegibilidad (Leonart et al. 2018; Carmichael et al. 2014). La primera RS (Leonart et al. 2018) no se incluyó por tratarse de una RS con MA en red, es decir, basado en comparaciones indirectas; mientras que la segunda RS (Carmichael et al. 2014) no fue incluida por tratarse de un RS con MA que incluyó estudios observacionales, en donde la mayoría de los estudios considerados tuvieron diseños no aleatorizados, es decir, sin grupo de comparación. Sin embargo, ambas RS identificaron al estudio de Andries et al. (evaluado al detalle en el presente dictamen) como el único ECA disponible que respondía a nuestra pregunta PICO de interés. A pesar de que estas RS no fueron incluidas en el dictamen por los motivos previamente descritos, es de tener cuenta que en dichos estudios tampoco se observaron diferencias entre OCT LAR y LAN ATG en términos de control del IGF-1 y/o GH. No obstante, debe hacerse notar que ambas revisiones incluyeron estudios con importantes limitaciones metodológicas, además de que los resultados podrían no ser interpretables dada la heterogeneidad de los estudios en términos de características basales de los pacientes, uso de diversos criterios de inclusión y exclusión, duración de tratamientos y métodos de evaluación de eficacia bioquímica.

En resumen, en la presente evaluación de tecnología sanitaria para LAN ATG no se encontró evidencia sólida que permita identificar un beneficio adicional con LAN ATG respecto a OCT LAR en pacientes acromegálicos no controlados después de la cirugía. La evidencia proveniente del único ECA que evalúa la pregunta PICO de interés, sugiere que ambos medicamentos serían similares en términos de control bioquímico de los niveles de GH e IGF-1. Sin embargo, este estudio presentó diversas limitaciones metodológicas que afectaron la validez interna y externa de sus resultados. Cabe mencionar que no se identificó evidencia que evalúe los efectos de OCT LAR vs LAN ATG en desenlaces clínicamente relevantes para la acromegalia, como sobrevida global, calidad de vida, control tumoral y control de síntomas. Con respecto a las recomendaciones de las GPC identificadas, todas mencionaron que OCT LAR y LAN ATG son igual de efectivas en el control bioquímico de GH y/o IGF-1, además de tener perfiles de seguridad similares. Sin embargo, la evidencia utilizada para formular dichas recomendaciones se basó principalmente en estudios de un solo brazo, sin grupo de comparación, lo que reduce de manera importante la confianza en los resultados reportados. Por otro lado, ninguna guía hizo recomendaciones específicas de OCT LAR u LAN ATG en pacientes acromegálicos con alteraciones de la coagulación. Sobre la única ETS identificada, realizada por CADTH, esta recomendó el uso de LAN ATG en nuestra población de interés considerando una

ventaja sobre OCT LAR solo con respecto a los costos mensuales del tratamiento en el sistema de salud canadiense. Al respecto, es importante tener en cuenta que las decisiones basadas en ETS deben contextualizarse a la realidad de cada país, considerando las características propias de los sistemas sanitarios, así como también la existencia de políticas y marcos legales sobre el financiamiento de tecnologías sanitarias. Dicho esto, es importante resaltar que, de acuerdo a la información proporcionada por la compañía farmacéutica que comercializa lanreotida autogel en el Perú (Sanofi), el precio que tendría LAN ATG en nuestro país sería más alto que el precio de OCT LAR, contrario a lo observado en el contexto canadiense.

De este modo, los resultados de nuestra evaluación muestran una gran incertidumbre sobre el beneficio neto de LAN ATG en comparación con OCT LAR en pacientes acromegálicos no controlados después de la cirugía. Al respecto, cabe mencionar que el equipo evaluador del IETSI tomó en cuenta la ausencia de diferencias entre LAN ATG y OCT LAR en términos de control bioquímico, como es sugerido por los autores de las GPC y los estudios identificados en nuestra revisión. Con ello, el equipo evaluador no encontró argumentos técnicos que apoyen la aprobación de uso de LAN ATG en EsSalud, considerando además que: *i)* en el petitorio farmacológico de la institución se dispone de OCT LAR, el que se encuentra indicado para su uso en la población de interés y que es fuertemente recomendado por las GPC en los pacientes acromegálicos no controlados después de la cirugía, *ii)* no existe experiencia previa de uso de LAN ATG en la institución, mientras que según la información del sistema SAP de EsSalud, se tendrían 16 años de experiencia de uso con OCT LAR en la institución, *iii)* los costos mensuales del tratamiento con LAN ATG serían mayores a los de OCT LAR para el contexto de EsSalud, *iv)* no existen contraindicaciones de uso de OCT LAR según la etiqueta aprobada que supongan un beneficio de LAN ATG en un grupo selecto de pacientes que no puedan recibir OCT LAR, lo cual es consistente con las recomendaciones de las GPC identificadas, que recomiendan el uso de OCT LAR o LAN ATG en nuestra población de interés, sin preferencias entre una alternativa de tratamiento u otra.



VI. CONCLUSIONES



- En la presente evaluación de tecnología sanitaria para LAN ATG no se encontró evidencia suficientemente sólida que permita identificar un beneficio adicional con LAN ATG respecto a OCT LAR en pacientes acromegálicos no controlados después de la cirugía.



- La evidencia proveniente del único ECA que evalúa la pregunta PICO de interés, sugiere que ambos medicamentos tendrían efectos similares en el control bioquímico de los niveles de GH e IGF-1. Con respecto a las recomendaciones de las GPC identificadas, todas mencionaron que OCT LAR y LAN ATG son igual de efectivas en el control bioquímico de GH y/o IGF-1, además de tener perfiles de seguridad similares. Sin embargo, la evidencia utilizada para formular dichas recomendaciones se basó principalmente en información de estudios de un solo brazo, sin grupo de comparación, lo que reduce de manera importante la confianza en los resultados reportados. No se identificó evidencia que evalúe los efectos de OCT LAR vs LAN ATG en desenlaces clínicamente relevantes para la acromegalia, como sobrevida global, calidad de vida, control tumoral y control de síntomas. Sobre la única ETS identificada, realizada por CADTH, esta recomendó el uso de LAN ATG en nuestra población de interés considerando una ventaja sobre OCT LAR respecto a los costos mensuales del tratamiento en el sistema de salud canadiense.



- Así, al considerarse que en EsSalud se dispone de OCT LAR para la población de interés, no hay experiencia previa de uso de LAN ATG, los costos mensuales del tratamiento con LAN ATG serían mayores a los de OCT LAR y además que no existen contraindicaciones de uso de OCT LAR según etiqueta que supongan un beneficio de LAN ATG en un grupo selecto de pacientes, el equipo evaluador del IETSI no encontró argumentos técnicos que apoyen el uso de LAN ATG en la institución.
- Por lo expuesto, el IETSI no aprueba el uso de lanreotida ATG en pacientes con acromegalia no controlados después de la cirugía.

VII. RECOMENDACIONES

Todas las GPC identificadas en la presente evaluación recomiendan fuertemente el uso de OCT LAR para el tratamiento de pacientes con acromegalia no controlados después de la cirugía. Este medicamento se encuentra disponible en el Petitorio Farmacológico de EsSalud.



VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS



Amato, Giovanni, Gherardo Mazziotti, Mario Rotondi, Sergio Iorio, Mauro Doga, Francesca Sorvillo, Giovanni Manganella, Francesco Di Salle, Andrea Giustina, and Carlo Carella. 2002. "Long-Term Effects of Lanreotide SR and Octreotide LAR on Tumour Shrinkage and GH Hypersecretion in Patients with Previously Untreated Acromegaly." *Clinical Endocrinology* 56 (1): 65–71. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11849248>.

Andries, Magdalene, Dorte Glinborg, Annette Kvistborg, Claus Hagen, and Marianne Andersen. 2008. "A 12-Month Randomized Crossover Study on the Effects of Lanreotide Autogel and Octreotide Long-Acting Repeatable on GH and IGF-L in Patients with Acromegaly." *Clinical Endocrinology* 68 (3): 473–80. doi:10.1111/j.1365-2265.2007.03067.x.



Bałdys-Waligórska, Agata, Anna Krzentowska-Korek, Filip Gołkowski, Grzegorz Sokołowski, and Alicja Hubalewska-Dydejczyk. 2011. "The Predictive Value of the IGF-1 Level in Acromegaly Patients Treated by Surgery and a Somatostatin Analogue." *Endokrynologia Polska* 62 (5): 401–8.

Bevan, J. S., J. Newell-Price, J. A.H. Wass, S. L. Atkin, P. M. Bouloux, J. Chapman, J. R.E. Davis, et al. 2008. "Home Administration of Lanreotide Autogel® by Patients with Acromegaly, or Their Partners, Is Safe and Effective." *Clinical Endocrinology* 68 (3): 343–49. doi:10.1111/j.1365-2265.2007.03044.x.

CADTH. 2007. "CEDAC Final Recommendation and Reasons for Recommendation - Lanreotide Acetate (Somatuline® Autogel® – Ipsen Limited)."



Carmichael, John D., Vivien S. Bonert, Miriam Nuño, Diana Ly, and Shlomo Melmed. 2014. "Acromegaly Clinical Trial Methodology Impact on Reported Biochemical Efficacy Rates of Somatostatin Receptor Ligand Treatments: A Meta-Analysis." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 99 (5): 1825–33. doi:10.1210/jc.2013-3757.

Chen, H. S., T. E. Wu, T. S. Jap, L. C. Hsiao, H. D. Lin, S. H. Lee, and S. H. Lin. 2011. "Effects of Long-Acting Release Octreotide on Glucose Homeostasis in Acromegaly Patients after Trans-Sphenoidal Surgery." *Hormone and Metabolic Research* 43: 433–39. doi:10.1055/s-0031-1275703.

CONITEC. 2012. "Acetato de Lanreotida Para O Tratamento Da Acromegalia." *Relatório de Recomendação Da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias No SUS – CONITEC - 19*. Brasília – DF. <http://conitec.gov.br/>.

Cordido, Fernando, Juan Antonio García Arnés, Mónica Marazuela Aspiroz, and Elena Torres Vela. 2013. "Guía Práctica de Diagnóstico Y Tratamiento de La Acromegalia." *Endocrinología Y Nutrición* 60 (8): 457.e1-457.e15. doi:10.1016/j.endonu.2013.01.012.

DIGEMID - MINSA. 2019. "Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos." *DIGEMID Website*. Accessed September 27. <http://www.digemid.minsa.gov.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx>.

Dynamed [Internet]. 2019. "Acromegaly [Updated 2018 Nov 30]." *Record No. T116280*.

Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995.

European Medicines Agency. 2019. "Find Medicines." Accessed September 27. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>.



Fahlbusch, Rudolf, David Kleinberg, Beverly Biller, Vivien Bonert, Michael Buchfelder, Paolo Cappabianca, John Carmichael, et al. 2017. "Surgical Debulking of Pituitary Adenomas Improves Responsiveness to Octreotide Lar in the Treatment of Acromegaly." *Pituitary*. Springer US. doi:10.1007/s11102-017-0832-8.

Freda, Pamela U., Laurence Katznelson, Aart Jan Van Der Lely, Carlos M. Reyes, Shouhao Zhao, and Daniel Rabinowitz. 2005. "Long-Acting Somatostatin Analog Therapy of Acromegaly: A Meta-Analysis." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 90 (8): 4465–73. doi:10.1210/jc.2005-0260.

Freda, Pamela U., Carlos M. Reyes, Abu T. Nuruzzaman, Robert E. Sundeen, Alexander G. Khandji, and Kalmon D. Post. 2004. "Cabergoline Therapy of Growth Hormone & Growth Hormone/prolactin Secreting Pituitary Tumors." *Pituitary* 7: 21–30. doi:10.1023/B:PITU.0000044630.83354.f0.



Giustina, Andrea, Philippe Chanson, David Kleinberg, Marcello D. Bronstein, David R. Clemmons, Anne Klibanski, Aart J. van der Lely, et al. 2014. "Expert Consensus Document: A Consensus on the Medical Treatment of Acromegaly." *Nature Reviews Endocrinology* 10 (4). Nature Publishing Group: 243–48. doi:10.1038/nrendo.2014.21.

Giustina, Andrea, Gherardo Mazziotti, Valter Torri, Maurizio Spinello, Irene Floriani, and Shlomo Melmed. 2012. "Meta-Analysis on the Effects of Octreotide on Tumor Mass in Acromegaly." *PLoS ONE* 7 (5). doi:10.1371/journal.pone.0036411.



Higham, C. E., A. B. Atkinson, S. Aylwin, M. Bidlingmaier, W. M. Drake, A. Lewis, N. M. Martin, V. Moyes, J. Newell-Price, and Peter J. Trainer. 2012. "Effective Combination Treatment with Cabergoline and Low-Dose Pegvisomant in Active Acromegaly: A Prospective Clinical Trial." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 97 (4): 1187–93. doi:10.1210/jc.2011-2603.

Jenkins, J. 2000. "The Use of Long-Acting Somatostatin Analogues in Acromegaly." *Growth Hormone & IGF Research*, no. Supplement B: 111–14.

Katznelson, Laurence, and John L D Atkinson. 2011. "AAACE Medical Guidelines for the Clinical Practice for the Diagnosis and Treatment of Acromegaly - 2011 Update." *Endocrine Practice* 17 (4): 1–44.

Katznelson, Laurence, Edward R. Laws, Shlomo Melmed, Mark E. Molitch, Mohammad Hassan Murad, Andrea Utz, and John A. H. Wass. 2014. "Acromegaly: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline." *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 99 (11): 3933–51. doi:10.1210/jc.2014-2700.

Leonart, Leticia P., Vinicius L. Ferreira, Fernanda S. Tonin, Fernando Fernandez-Llimos, and Roberto Pontarolo. 2018. "Medical Treatments for Acromegaly: A Systematic Review and Network Meta-Analysis." *Value in Health* 21 (7). Elsevier Inc.: 874–80.

doi:10.1016/j.jval.2017.12.014.

Mazziotti, Gherardo, and Andrea Giustina. 2010. "Effects of Lanreotide SR and Autogel on Tumor Mass in Patients with Acromegaly: A Systematic Review." *Pituitary* 13 (1): 60–67. doi:10.1007/s11102-009-0169-z.

Murphy, G, C Perras, B Desjardins, S Chen, K Moulton, D Jonker, K Perlman, et al. 2008. "Octreotide for Endocrine, Oncologic, and Gastrointestinal Disorders: Systematic Review and Budget Impact Analysis [Technology Report Number 111]." Ottawa.

Murray, Robert D., and Shlomo Melmed. 2008. "A Critical Analysis of Clinically Available Somatostatin Analog Formulations for Therapy of Acromegaly." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 93 (8): 2957–68. doi:10.1210/jc.2008-0027.

Pérez, AV, L Cañón, E Vanegas, W Rojas, J Lammoglia, and T Pautt. 2014. "Efectividad Y Seguridad de Lanreótide Y Octreótido En Personas Con Diagnóstico de Gigantismo O de Acromegalia. Reporte N°106." Bogotá, D.C.

Salvatori, Roberto, Whitney W. Woodmansee, Mark Molitch, Murray B. Gordon, and Kathleen G. Lomax. 2014. "Lanreotide Extended-Release Aqueous-Gel Formulation, Injected by Patient, Partner or Healthcare Provider in Patients with Acromegaly in the United States: 1-Year Data from the SODA Registry." *Pituitary* 17 (1): 13–21. doi:10.1007/s11102-012-0460-2.

Sandret, Laure, Patrick Maison, and Philippe Chanson. 2011. "Place of Cabergoline in Acromegaly: A Meta-Analysis." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 96 (5): 1327–35. doi:10.1210/jc.2010-2443.

Taboada, Giselle F., Raul M. Luque, Leonardo Vieira Neto, Evelyn de O Machado, Bruna C. Scaffi, Romeu C. Domingues, Jorge B. Marcondes, et al. 2008. "Quantitative Analysis of Somatostatin Receptor Subtypes (1-5) Gene Expression Levels in Somatotropinomas and Correlation to in Vivo Hormonal and Tumor Volume Responses to Treatment with Octreotide LAR." *European Journal of Endocrinology* 158: 295–303. doi:10.1530/EJE-07-0562.

Tutuncu, Yasemin, Dilek Berker, Serhat Isik, Ufuk Ozuguz, Gulhan Akbaba, Ferit Kerim Kucukler, Yusuf Aydin, and Serdar Guler. 2012. "Comparison of Octreotide LAR and Lanreotide Autogel as Post-Operative Medical Treatment in Acromegaly." *Pituitary* 15: 398–404. doi:10.1007/s11102-011-0335-y.

U.S. Food and Drug Administration. 2019. "FDA Approved Drug Products." Accessed September 27. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/>.

Yetkin, Demet Ozgil, Serife Nur Boysan, Ozay Tiryakioglu, Ayse Serap Yalin, and Pinar Kadioglu. 2007. "Forty Month Follow-up of Persistent and Difficultly Controlled Acromegalic Patients Treated with Depot Long Acting Somatostatin Analog Octreotide." *Endocrine Journal* 54 (3): 459–64. doi:10.1507/endocrj.K06-100.



IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO

Tabla 1. Estrategia de Búsqueda en PUBMED para revisiones sistemáticas o meta-análisis

Búsqueda	Estrategia	Ítems encontrados
#3	Search #1 AND #2 AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb])	22
#2	Search (((("Octreotide LAR" OR "Sandostatin LAR" OR ((depot OR LAR) AND octreotide)) AND lanreotide) OR (somatostatin AND analog*))	11157
#1	Search ("Acromegaly"[Mesh] OR acromegal*)	10743

Fecha de Búsqueda: 21 de octubre de 2019

Tabla 2. Estrategia de Búsqueda en PUBMED para ECA

Búsqueda	Estrategia	Ítems encontrados
#3	Search #1 AND #2 AND Randomized Controlled Trial[ptyp]	14
#2	Search (octreotide AND lanreotide)	600
#1	Search ("Acromegaly"[Mesh] OR acromegal*)	10743

Fecha de Búsqueda: 21 de octubre de 2019

