

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de pasireotida intramuscular (Signifor®) para el tratamiento de la enfermedad de Cushing

IPT, 59/2019. V1

Fecha de publicación: 30 de octubre de 2019†

El síndrome de Cushing (SC) es el resultado de una exposición crónica a un nivel elevado de cortisol. Las causas pueden ser por un exceso de producción de cortisol por tumores suprarrenales o hiperplasia suprarrenal bilateral (SC ACTH-independiente) o por exceso de producción de ACTH (SC ACTH-dependiente) por un adenoma hipofisario (enfermedad de Cushing) o por un tumor ectópico. La enfermedad de Cushing es una entidad rara causada por un adenoma hipofisario secretor de ACTH. La incidencia es unas cuatro a cinco veces (con un rango 3-8 veces) mayor en mujeres que en hombres. Suele afectar a mujeres entre los 25 y los 45 años, siendo poco frecuente en niños. Normalmente son microadenomas secretores de ACTH lo que estimula a las glándulas suprarrenales aumentando la secreción de cortisol con el consiguiente desarrollo de los signos y síntomas clásicos del hipercortisolismo tales como obesidad central con acumulación de grasa en cara dando la imagen de “facies de luna llena”, en la zona entre los hombros formando la llamada “joroba de búfalo” o giba dorsal, alteraciones de la piel (atrofia cutánea, estrías, hiperpigmentación), alteraciones menstruales, signos de exceso de andrógenos (hirsutismo, acné, aumento de la libido, virilización), debilidad muscular e incremento de comorbilidades como osteoporosis, intolerancia a la glucosa, riesgo de enfermedad cardiovascular incluyendo infarto agudo de miocardio, ictus y tromboembolismo, alteraciones neuropsicológicas, disminución de la función del sistema inmune con el consiguiente riesgo aumentado de infecciones y alteraciones oculares (1).

La prevalencia del síndrome de Cushing se estima en alrededor de 1/26.000, con la enfermedad de Cushing representando más de dos tercios de todos los casos. La proporción mujer-hombre es de 4-5:1. El pico de incidencia se da a los 25-40 años (1).

El retraso en el diagnóstico y por tanto en el inicio del tratamiento supone una disminución de la calidad de vida, un mayor riesgo cardiovascular, una disminución de la masa ósea, un incremento de la masa grasa y finalmente un aumento de la mortalidad (1).

La primera línea de tratamiento de la enfermedad de Cushing y la única opción curativa es la extirpación del adenoma hipofisario mediante cirugía transesfenoidal, si bien la persistencia-recurrencia de la enfermedad se sitúa en torno a un 8-31% dependiendo de la experiencia del cirujano y del tamaño del tumor (1).

Para aquellos pacientes no curados tras la cirugía hipofisaria, o en los que no es posible la cirugía existe la opción de irradiación de la hipófisis o suprarrenalectomía bilateral.

En el tratamiento del síndrome de Cushing las opciones farmacológicas disponibles que están actualmente autorizadas son los inhibidores de la esteroidogénesis como el ketoconazol y la

metirapona. Las respuestas en cuanto a normalización de los niveles de cortisol están alrededor del 80% con recaídas frecuentes.

Existen otros fármacos disponibles, pero que no tienen autorizada como indicación de uso el tratamiento del síndrome de Cushing. Como agente adrenolítico se emplea el mitotano, muy eficaz aunque con frecuentes efectos secundarios y un estrecho margen terapéutico que precisa la monitorización de los niveles circulantes. La cabergolina (agonista dopaminérgico que disminuye la secreción de ACTH) puede ser útil en casos de Cushing ACTH dependiente.

Asimismo, el uso de mifepristona (antagonista de los receptores de glucocorticoides) en pacientes con síndrome de Cushing e hiperglucemia o síntomas psicóticos también ha demostrado su utilidad.

Finalmente, la administración de etomidato intravenoso se acompaña de un rápido control del hipercortisolismo en casos de urgencia.

PASIREOTIDA (SIGNIFOR®) (2)

Signifor® (pasireotida intramuscular) está autorizado para el tratamiento de pacientes adultos con enfermedad de Cushing en los que la cirugía ha fracasado o no es una opción. También está autorizado para el tratamiento de pacientes adultos con acromegalia en los que la cirugía no es una opción o no ha sido curativa y que no están adecuadamente controlados con el tratamiento con otro análogo de somatostatina, si bien para esta indicación hay otro IPT ya publicado.

La forma farmacéutica autorizada es polvo y disolvente para suspensión inyectable en dosis de 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg y 60 mg si bien esta última sólo se usa para el tratamiento de acromegalia.

La dosis inicial recomendada es 10 mg de pasireotida administrados por inyección intramuscular profunda cada cuatro semanas. Se debe evaluar el beneficio clínico para el paciente después del primer mes del tratamiento y periódicamente después. Se puede ajustar la dosis cada 2 a 4 meses de acuerdo a la respuesta y la tolerabilidad. La dosis máxima de Signifor® para la enfermedad de Cushing es 40 mg cada 4 semanas. Si no se observa beneficio clínico, se debe considerar la suspensión del tratamiento.

Signifor® fue designado medicamento huérfano el 8 de octubre de 2009.

Farmacología (2)

Pasireotida es un ciclohexapéptido (también conocida como factor inhibidor de la liberación de somatotropina, SRIF) análogo de somatostatina (AS) inyectable. Al igual que otros AS, pasireotida ejerce su acción mediante la unión a los receptores de somatostatina (hsst1, 2, 3, 4 y 5), que se expresan en diferentes tejidos en condiciones fisiológicas normales. Los distintos AS se unen a dichos receptores con diferente potencia. Pasireotida se une con alta afinidad a cuatro de estos receptores (1, 2, 3 y 5) pero especialmente a los subtipos 1 y 5 con una afinidad in vitro entre 30 y 40 veces la del octreótido. Por tanto, su mecanismo de acción es similar al de somatostatina, que es la inhibición de la secreción de ACTH, y también de otras hormonas hipofisarias (como GH, TSH), gastrointestinales (como gastrina o colecistocinina), y pancreáticas (como insulina y glucagón).

Pasireotida para uso intramuscular está formulada como microesferas para facilitar una liberación temporal prolongada. Después de la administración de una dosis, la concentración plasmática de pasireotida aumenta rápidamente el primer día, sugestiva de una fase de liberación inicial rápida, disminuye del segundo al séptimo día, aumenta lentamente hasta una concentración máxima alrededor del día 21, y finalmente disminuye lentamente durante las siguientes semanas, como resultado de la fase de

† Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 26 de junio de 2018.

degradación terminal de la matriz del polímero de la forma farmacéutica.

Eficacia (3)

Se llevó a cabo 1 único estudio pivotal (G2304) de fase III para evaluar la eficacia y seguridad de pasireotida intramuscular en la enfermedad de Cushing. El estudio de la formulación subcutánea (estudio B2305) fue incluido como estudio de soporte.

El estudio G2304 fue multicéntrico y aleatorizado a dos dosis del medicamento (10 mg y 30 mg). La duración del estudio fue de 12 meses con la evaluación de la variable principal a los 7 meses, siendo estos meses doble ciego y luego parcialmente ciego. Tras completar los 12 meses los pacientes tuvieron la opción de continuar en una fase de extensión de 12 meses más si cumplían los siguientes criterios:

- El paciente consigue o mantiene un cortisol libre urinario medio (CLUm) ≤ 1 vez el límite superior de la normalidad (LSN) en el mes 12, o si el paciente no ha alcanzado estos valores pero tiene un beneficio clínico significativo.
- El paciente muestra una tolerancia aceptable a pasireotida intramuscular.

Esta fase de extensión sigue en marcha en el momento de la publicación de este informe.

Se incluyeron pacientes mayores de 18 años diagnosticados de enfermedad de Cushing ACTH-dependiente persistente o recurrente o aquellos diagnosticados de novo no candidatos a cirugía con los siguientes criterios de diagnóstico (se debían cumplir los tres puntos):

- La media de CLUm de tres muestras de orina de 24 horas recogidas en dos semanas debía ser $\geq 1,5 \times \text{LSN}$ y $\leq 5 \times \text{LSN}$ (según lo determinado por el laboratorio central de este estudio).
- La concentración plasmática matutina de ACTH debía estar dentro del rango normal o superior al normal.
- La confirmación del origen hipofisario del aumento de ACTH.

Si estaban en tratamiento con algún fármaco para Cushing éste debía ser suspendido y tener un período de lavado del mismo. Fueron excluidos aquellos pacientes que habían recibido radioterapia en los últimos 10 años, con antecedentes de Torsades de Pointes, colelitiasis asintomática, diabetes mal controlada ($\text{HbA1c} \geq 8\%$), cardiopatías, hipotiroidismo y hepatopatías

Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción de 1:1 a una dosis inicial de 10 mg o 30 mg de pasireotida intramuscular cada 4 semanas. La aleatorización fue estratificada en base a los niveles de CLUm basales en dos grupos:

- CLUm $1,5 \times \text{LSN}$ a $< 2 \times \text{LSN}$ y
- CLUm $2 \times \text{LSN}$ a $5 \times \text{LSN}$

Después de cuatro meses de tratamiento, los pacientes con CLUm $\leq 1,5 \times \text{LSN}$ continuaron con la dosis ciega a la que fueron aleatorizados, y a los pacientes con CLUm $> 1,5 \times \text{LSN}$ se les aumentó la dosis de forma ciega de 10 mg a 30 mg, o de 30 mg a 40 mg, siempre que no hubiera problemas de tolerabilidad. Se permitieron ajustes de dosis adicionales (hasta un máximo de 40 mg) en los meses 7 y 9 de la fase principal.

El objetivo primario del estudio fue evaluar la eficacia de dos regímenes posológicos con pasireotida intramuscular en el tratamiento de la enfermedad de Cushing, empezando con dosis de 10 mg y 30 mg seguidas de un aumento de dosis si fuese necesario o continuación con la misma dosis. Se tomó como variable principal el

porcentaje de pacientes con CLUm $1,0 \times \text{LSN}$ tras 7 meses de tratamiento independientemente de la dosis previa. Se consideró que la dosis era efectiva si el límite inferior del IC95% era $> 15\%$.

Dicha variable se expresó mediante una estimación puntual y el IC95%, considerándose significativo el resultado si el límite inferior del IC95% era superior al 15%.

Se incluyeron 150 pacientes. 12 pacientes presentaron desviaciones del protocolo porque no cumplían los criterios diagnósticos y fueron excluidos del análisis por protocolo.

La edad media de los 150 pacientes analizados fue de 38,5 años, con sólo un 2% de los pacientes > 65 años y un 78,7% mujeres. La mayoría de los pacientes tenían una enfermedad persistente-recurrente (82%). La mayoría de los pacientes habían sido sometidos a cirugía previamente (82%).

La CLUm basal fue de 462,6 y 477,1 nmol/24h en el grupo que recibió 10 mg o 30 mg respectivamente.

En el mes 4, antes de aumentar las dosis, se observó un menor porcentaje de pacientes controlados en el brazo que recibió 10 mg (31,1%) en comparación con el brazo de 30 mg (36,8%). Estas diferencias desaparecieron posteriormente.

En el mes 7 se observaron los resultados expuestos a continuación (tabla 1):

Tabla 1. Proporción de respondedores independientemente de la escalada de dosis (mes 7)

Variable primaria de eficacia	Pasireotida 10 mg (n=74)	Pasireotida 30 mg (n=76)
Respuesta n (%)	31 (41,9)	31 (40,8)
IC 95%	30,5-53,9	29,7-52,7

Los descensos de CLUm se observaron desde el primer mes de tratamiento y continuaron hasta el mes 7. Posteriormente, tanto el porcentaje de respondedores como los descensos de CLUm se mantuvieron estables hasta el mes 12.

Se llevó a cabo un análisis de eficacia de apoyo en el cual los pacientes fueron clasificados en 3 categorías de respuesta en el mes 7: completamente controlados (CLUm $\leq 1,0 \times \text{LSN}$), parcialmente controlados (reducción en CLUm $\geq 50\%$ respecto al valor basal) o la combinación de ambas. La proporción total de pacientes con control completo fue del 41,9% y 40,8% de los pacientes aleatorizados a las dosis de 10 mg y 30 mg respectivamente. Hubo un 8,1% y un 15,5% parcialmente controlados con la dosis de 10 mg y 30 mg respectivamente. La combinación de ambas resultó en un 50% y un 56,6% de pacientes en la dosis de 10 mg y de 30 mg respectivamente.

En el mes 24 el 29,3% (29/99) de los pacientes estaban controlados o parcialmente controlados, si bien estos datos son preliminares porque la fase de extensión sigue en marcha.

La mayoría de los pacientes se mantuvieron estables o presentaron una mejoría de los síntomas y signos asociados a la enfermedad de Cushing tales como tensión arterial, IMC, circunferencia de la cintura, peso, LDL, HDL y colesterol total. De los 117 pacientes que tuvieron un tumor visible con RMN en la evaluación basal, 33 (28,2%) presentaron una reducción del tamaño $\geq 20\%$ en el mes 12. Considerando sólo los 73 pacientes en los que se evaluó el tamaño tumoral basal y en el mes 12, un 45,2% (33/73) presentaron una reducción de $\geq 20\%$ a los 12 meses. Dicha disminución del tamaño continuó a los 18 y 24 meses.

La proporción de pacientes que completaron la fase inicial de 12 meses fue de aproximadamente un 70% en cada brazo de tratamiento, con alrededor de un 54% de pacientes que entraron en la fase de extensión. Las razones para abandonar el tratamiento difirieron entre ambos grupos de tratamiento, así los pacientes que abandonaron por falta de eficacia fueron un 12% en el grupo con la dosis de 10 mg frente a un 25% con la dosis de 30 mg.

Calidad de vida

Se incluyó una escala específica de enfermedad de Cushing para valorar la calidad de vida que incluía 1 dominio con 12 ítems. En ambos grupos de tratamiento un tercio de los pacientes en el mes 7 presentaron mejoras clínicamente relevantes definidas como cambios medios con respecto al valor basal de 10,1 puntos (diferencia mínima importante o MID).

Seguridad (2,3)

El perfil de seguridad se basa en los datos del estudio pivotal (B2305) con 150 pacientes y una mediana de duración de la exposición de 57 semanas. En este estudio la mayoría de pacientes (93,3%) presentaron acontecimientos adversos sospechosos de estar relacionados con el medicamento. Los eventos adversos más frecuentes fueron hiperglucemia (48%), diarrea (39,3%), colelitiasis (32,7%) y diabetes mellitus (21,3%). Todos estos fueron a su vez los más frecuentemente clasificados por el investigador como posiblemente relacionados con la medicación. La proporción de pacientes con eventos adversos que llevaron a suspender el tratamiento fue de un 13%. Se notificaron reacciones adversas de grado 3 y 4 (grave y grave potencialmente mortal o incapacitante) en el 57,3% de los pacientes. Las reacciones adversas de grado 3 y 4 estuvieron mayoritariamente relacionadas con la diabetes y con hipertensión.

Eventos adversos de especial interés (estudio G2304)

Hiperglucemia: Los eventos adversos relacionados con hiperglucemia (hiperglucemia, diabetes mellitus y aumento de la glucemia) se observaron en el 77% de los pacientes siendo la mayoría (76,7%) considerados relacionados con el medicamento en estudio y aproximadamente dos tercios fueron leves o moderados. Un 23,3% presentaron hiperglucemias graves (independientemente de su relación con el medicamento).

La anomalía grado 3 más frecuentemente comunicada fue la elevación del nivel de glucosa plasmática en ayunas en el 14,7% de los pacientes.

Alteraciones gastrointestinales: Se notificaron alteraciones gastrointestinales de forma frecuente con pasireotida. Estas reacciones fueron normalmente de grado leve, no requirieron intervención y mejoraron con el tratamiento continuado.

Alteraciones biliares: La incidencia de eventos adversos de este tipo en el mes 4 del estudio fue mayor en la dosis de 30 mg (45%) en comparación con la dosis de 10 mg (24%), con una incidencia global de un 35%. Se recomienda un examen ultrasónico de la vesícula biliar antes del tratamiento y a intervalos de 6 a 12 meses durante el tratamiento con pasireotida.

Hipocortisolismo: Se observó con una frecuencia de un 9% (13 pacientes), incluyendo insuficiencia suprarrenal en 10 pacientes (7%). Hubo 3 pacientes en los que se consideró grave y en todos ellos se relacionó con pasireotida.

Alteraciones de hormonas hipofisarias: Se comunicó en 5 pacientes (3%) hipotiroidismo o descenso de tiroxina. Se observó en 2 pacientes (1,3%) un descenso grado 1 del factor de crecimiento insulínico. Se debe considerar el control de la función pituitaria (p.ej. TSH/T4 libre, GH/IGF-1) antes y periódicamente durante el tratamiento con pasireotida, según esté indicado clínicamente.

Prolongación del QT y bradicardia: Eventos adversos relacionados con la prolongación del intervalo QT se observaron en 6 pacientes (4%). El evento adverso más frecuente fue prolongación del intervalo QT en el ECG que ocurrió en 3 pacientes (2%). Hubo una muerte por infarto no relacionada con el tratamiento.

Pasireotida se debe utilizar con precaución y se debe evaluar cuidadosamente el beneficio-riesgo en pacientes que tienen un riesgo significativo de desarrollar una prolongación del intervalo QT.

Hubo un mayor porcentaje de pacientes con bradicardia en la dosis de 30 mg (12%) en comparación con la dosis de 10 mg (5%), persistiendo dicha diferencia en el tiempo.

Alteraciones hepáticas y pancreáticas: El 20% de los pacientes presentaron alteraciones hepáticas. Se observaron elevaciones transitorias de las enzimas hepáticas tras el inicio del tratamiento con pasireotida, volviendo a los valores basales a lo largo del tiempo. Se comunicaron aumentos de más de 5 veces el límite superior de la normalidad de dichas enzimas en 7 pacientes (5%) y en un paciente tratado con la dosis de 30 mg el aumento fue superior a 8 veces.

Se recomienda controlar la función hepática antes de iniciar el tratamiento con pasireotida y después de una, dos, cuatro, ocho y doce semanas durante el tratamiento. Posteriormente deberá controlarse la función hepática según esté clínicamente indicado.

Se observó también un aumento de la lipasa y la amilasa si bien no hubo casos de pancreatitis.

Alteraciones hematológicas: La disminución del recuento absoluto de linfocitos se observó en un 33% y el descenso de la Hb en un 27%. Estas alteraciones fueron en su mayoría de grado 1 y 2. Las alteraciones de la coagulación se observaron en un 1,9% de los pacientes. Sin embargo, cabe señalar que los pacientes con alteraciones de la coagulación o tratados con anticoagulantes fueron excluidos del estudio pivotal.

Reacciones en el lugar de inyección: Se notificaron reacciones en el lugar de inyección en 4 pacientes (3%) siendo similar en ambas dosis.

Eventos adversos graves

La proporción de pacientes con eventos adversos graves fue de un 25% (38 pacientes) siendo 12 (8%) sospechosas de estar relacionadas con el tratamiento.

Un total de 12 eventos fueron considerados relacionados con la medicación, siendo los más frecuentes los relacionados con el metabolismo de la glucosa, alteraciones del cortisol y colelitiasis.

No hubo muertes relacionadas con la medicación a lo largo del desarrollo clínico de pasireotida.

Seguridad en poblaciones especiales

No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños y adolescentes de 0 a 18 años. Los datos en mayores de 65 años son escasos. No se requieren ajustes de dosis en insuficiencia renal y sí en insuficiencia hepática Child Pugh B. No se recomienda su uso en grado Child Pugh C.

DISCUSIÓN

Pasireotida intramuscular está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con enfermedad de Cushing en los que la cirugía ha fracasado o no es una opción (2).

Los resultados del único estudio pivotal considerado para la autorización mostraron en el mes 7 de tratamiento unos niveles CLUm \leq LSN en el 41,9% (IC95% 30,5-53,9) y en el 40,8% (IC95% 29,7-52,7) de los pacientes con la dosis de 10 mg y 30 mg respectivamente. La eficacia por tanto fue similar con ambas dosis. La proporción de pacientes parcialmente controlados fue mayor con

la dosis de 30 mg (15,8% vs. 8,1% en la dosis de 10 mg), con un resultado global de un mayor porcentaje de pacientes controlados o parcialmente controlados con la dosis alta (56,6% vs. 50% con la dosis de 30 mg y de 10 mg respectivamente).

Los resultados en el mes 12 se mantuvieron con una proporción de pacientes controlados o parcialmente controlados de un 44% (66/150). Los datos disponibles hasta ahora, debido a que el estudio sigue en marcha, corroboran estos resultados en el mes 24 con un 29,9% (29/99) de pacientes controlados o parcialmente controlados.

También se observó una mejora de los síntomas y signos asociados a la enfermedad de Cushing, así como un descenso del tamaño tumoral mayor del 20% en 33/73 (45,2%) pacientes debido a la afinidad de pasireotida por el subtipo 5 del receptor de somatostatina altamente expresado en los tumores hipofisarios (4).

Un 13% de los pacientes incluidos en el estudio pivotal abandonaron el tratamiento debido a la aparición de acontecimientos adversos y un 19% por una respuesta terapéutica insatisfactoria.

Prácticamente todos los pacientes tratados presentaron acontecimientos adversos, la mayoría relacionados con el tratamiento, siendo aproximadamente la mitad de grado 3-4. El perfil de seguridad parece similar al de los otros fármacos AS, siendo las alteraciones gastrointestinales y de la glucemia las reacciones más frecuentes. No obstante, las hiperglucemias parecen ser más frecuentes y de mayor repercusión clínica. En el estudio pivotal se observaron en el 77% de los pacientes, un 23,3% presentaron hiperglucemias grado 3-4 y motivaron el ajuste de dosis o la retirada del tratamiento en un 4,7% de los pacientes (n=7). También se han descrito casos de bradicardia y prolongación del intervalo QT por lo que cuando se plantea el uso de pasireotida se recomienda valorar posibles factores de riesgo como cardiopatías o fármacos con efectos antiarrítmicos.

Se han publicado los datos relativos a la eficacia a los 5 años con la administración subcutánea de pasireotida. Hubo 58 pacientes que recibieron tratamiento más allá de 12 meses, llegando sólo 16 a recibir tratamiento durante 60 meses. Se observó un porcentaje medio de descenso de CLU en estos pacientes de un 81,8% (IC95% - 89,8; -67,4), con 11/16 (68,8%) de los pacientes con control completo ($CLU_{m} \leq LSN$), 2/16 (12,5%) con control parcial y 3/16 (18,8%) no controlados. Se mantuvieron las mejoras en los signos y síntomas. Sólo en 6/16 pacientes se pudo evaluar el descenso del tamaño tumoral constatándose un descenso de un -3,5%. El perfil de seguridad observado fue el mismo que en los 12 primeros meses (5). Los resultados obtenidos con la administración subcutánea de pasireotida muestran una eficacia aparentemente inferior que los de la administración intramuscular, si bien esto se ha asociado al hecho de que los niveles de CLU_m eran superiores en los estudios de la formulación subcutánea. En el caso de pasireotida intramuscular los datos a largo plazo disponibles hasta ahora apuntan al mantenimiento de la eficacia demostrada en los primeros 12 meses, pero habrá que esperar a tener dichos datos disponibles.

En el abordaje del tratamiento de los pacientes con enfermedad de Cushing la primera opción terapéutica, y única curativa, es la cirugía, y la segunda sería la radioterapia. La terapia farmacológica se puede utilizar antes de la cirugía para disminuir el tamaño tumoral, controlar el hipercortisolismo en espera de que la radioterapia haga efecto, y en aquellos casos en los que no es posible la cirugía o en los que ésta ha fracasado (4).

En España están autorizados para el tratamiento del síndrome de Cushing ketoconazol y metirapona y para la enfermedad de Cushing sólo pasireotida.

La evidencia de ketoconazol está basada fundamentalmente en estudios retrospectivos. Uno de los estudios más recientes, y con el mayor número de pacientes incluidos es el de Castinetti F., *et al.*

(2014), que fue un estudio retrospectivo (período de 1995 a 2012) y multicéntrico (14 centros de Francia) y en el que se analizaron los datos de 200 pacientes con enfermedad de Cushing tratados con ketoconazol como único tratamiento. La dosis mediana de ketoconazol utilizada fue de 600 mg al día con un rango de dosis de 200 a 1200 mg al día. Durante el período de estudio 41 pacientes (20,5%) suspendieron el tratamiento por intolerancia y en 30 pacientes (15,8%) se observó un aumento 5x los valores normales de enzimas hepáticas. El 48,7% (n=19) de aquellos pacientes que recibieron ketoconazol como tratamiento pre-quirúrgico; el 50% (n=16) de los que lo recibieron por no poder realizarse la cirugía y el 49,2% (n=62) de los que lo recibieron por fracaso de la cirugía o tras radioterapia se consideraron controlados. En este estudio 69 pacientes fueron tratados durante al menos 6 meses llegando algunos a recibir ketoconazol durante 127 meses. Globalmente se ha descrito el uso de ketoconazol en pacientes con síndrome de Cushing desde semanas hasta 13 años (6,7).

La evidencia de metirapona también está basada en estudios retrospectivos. Existen datos del uso en 218 pacientes con una duración del tratamiento desde semanas hasta 10 años. Se ha descrito en 53 pacientes tratados con metirapona durante 1-16 semanas una normalización del cortisol plasmático medio en un 75% de los pacientes (8). Daniel *et al.*, han descrito recientemente (2015) los resultados de un estudio retrospectivo y multicéntrico (13 centros), realizado en Reino Unido, que ha incluido datos de 195 pacientes con síndrome de Cushing que fueron tratados con metirapona (como monoterapia en el 84%) (9). La mayoría de los pacientes fueron tratados a corto plazo mientras esperaban la terapia quirúrgica. La mediana de dosis utilizada en los pacientes con enfermedad de Cushing fue de 1.375 mg. La normalización completa de la secreción de cortisol, medida por la curva diaria de cortisol sérico promedio, los niveles de CLU de 24 h o los niveles de cortisol sérico matutino se logró en el 55%, 43% y 46% de los pacientes, respectivamente. Entre los 38 pacientes tratados a largo plazo (promedio de 18 meses), el 77% consiguió la normalización completa de la secreción de cortisol. En general la tolerabilidad del medicamento fue buena, siendo las alteraciones gastrointestinales (23%) e hipoadrenalismo (7%) los efectos adversos más frecuentes, y muy poco frecuentes otros como hipocalcemia, hipertensión e hirsutismo.

El efecto tanto de ketoconazol como de metirapona aparece rápidamente, a las dos horas tras la administración, lo que facilita su uso en casos graves o con complicaciones agudas que requieren un tratamiento cuyo efecto sea rápido.

Se ha descrito el fenómeno de escape con ketoconazol y con metirapona, lo que supone una pérdida del efecto que deriva en un aumento de la dosis para volver a obtener el control de los niveles de cortisol. Esto se ha descrito en hasta un 15% de los pacientes tratados con ketoconazol si bien aumentando la dosis se ha solventado (7).

No se dispone una comparación directa entre los medicamentos autorizados para el tratamiento del síndrome/enfermedad de Cushing. Ketoconazol y metirapona parecen conseguir un control de los niveles de cortisol en un porcentaje algo mayor (50%) en el caso del primero y claramente superior (75%) en el segundo caso, que los conseguidos con pasireotida. Si bien es verdad que los datos de ketoconazol y metirapona proceden de estudios observacionales retrospectivos, mientras que con pasireotida se dispone de datos de un ensayo clínico, parece que la eficacia de pasireotida podría ser menor (7,8).

En cuanto a seguridad el principal problema de ketoconazol es la hepatotoxicidad; en el caso de metirapona, las alteraciones gastrointestinales, hipotensión, mareo y sedación, y en el caso de pasireotida lo más destacable son hiperglucemia, prolongación del

intervalo QT y otras alteraciones normalmente asociadas a los análogos de somatostatina (10,11).

En el tratamiento de los pacientes con enfermedad de Cushing la primera línea de tratamiento ha de ser la cirugía. Sólo en el caso de que ésta esté contraindicada o no sea posible se valorará el tratamiento farmacológico como primera opción. También para aquellos casos de enfermedad de Cushing persistente o recurrente tras cirugía se planteará el uso de terapia farmacológica.

Los tratamientos farmacológicos de primera línea son el ketoconazol y la metirapona en monoterapia o en combinación. En base a los resultados de eficacia de pasireotida, esta se plantearía como opción terapéutica tras ketoconazol y metirapona en aquellos casos en los que estos no pueden usarse por intolerancia o contraindicación (enfermedad hepática aguda o crónica en el caso del ketoconazol, hipertensión refractaria o mal controlada en el caso de metirapona).

Si bien los datos de la disminución del tamaño tumoral provienen de un análisis exploratorio basado en un número no muy elevado de casos (33/73), parecen indicar una disminución del tamaño tumoral. Por lo tanto, pasireotida podría ser una opción de tratamiento farmacológico, por su potencial efecto sobre el tamaño tumoral, en macroadenomas no resecables o en espera de cirugía no urgente en aquellos pacientes con signos y/o síntomas de ocupación central. Sin embargo, la evidencia actual no permite confirmar la relevancia clínica de estos hallazgos.

CONCLUSIÓN

Pasireotida es un análogo de la somatostatina inyectable por vía intramuscular profunda, autorizado para el tratamiento de pacientes adultos con enfermedad de Cushing en los que la cirugía ha fracasado o no es posible.

En el mes 7 del estudio pivotal, se alcanzó una respuesta de CLUm en un 41,9% y 40,8% de pacientes aleatorizados a las dosis iniciales de 10 mg y 30 mg respectivamente. La eficacia por tanto fue similar con ambas dosis.

Los resultados en el mes 12 se mantuvieron con una proporción de pacientes controlados o parcialmente controlados de un 44% (66/150). Los datos disponibles hasta ahora, debido a que el estudio sigue en marcha, corroboran estos resultados en el mes 24 con un 29,9% (29/99) de pacientes controlados o parcialmente controlados.

También se observó una mejora de los síntomas y signos asociados a la enfermedad de Cushing.

Se observó un descenso del tamaño tumoral mayor del 20% en 33/73 (45,2%) de los pacientes en los que se evaluó el tamaño tumoral basal y a los 12 meses, si bien estuvo basado en un análisis exploratorio con un número reducido de pacientes. Por lo tanto la evidencia actual no permite confirmar la relevancia clínica de este hallazgo.

En cuanto a la seguridad, la mayoría de pacientes presentaron acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento, que a veces fueron graves y motivaron el abandono del tratamiento. Los efectos adversos más frecuentes fueron los gastrointestinales, y la hiperglucemia que son efectos de clase ya descritos con otros análogos de la somatostatina. Se ha descrito también una prolongación del intervalo QT. Se debe tener en cuenta la ausencia de datos de seguridad a largo plazo.

En el tratamiento de la enfermedad de Cushing las opciones farmacológicas de primera línea actualmente disponibles que están autorizadas son ketoconazol y metirapona. En base a los resultados de eficacia de pasireotida, esta se plantearía como opción terapéutica

tras ketoconazol y metirapona o en aquellos casos en los que estos no pueden usarse por intolerancia o contraindicación.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

La Dirección general de Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia ha emitido la resolución de no financiación para Signifor® (pasireotida) en la indicación de tratamiento de la enfermedad de Cushing.

REFERENCIAS

1. Enfermedad de Cushing. Disponible en: http://www.orpha.net/consor4.01/www/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=ES&Expert=96253 (último acceso Agosto 2017).
2. Ficha técnica Signifor. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/112753013/FT_112753013.pdf (último acceso Agosto 2017).
3. EPAR Signifor. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authentication/human/002052/WC500143526.pdf (último acceso Agosto 2017).
4. Lynnette K Nieman, Beverly M. K. Biller, James W Findling, et al. Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Aug; 100(8): 2807-2831.
5. Petersenn S, Salgado LR, Schopohl J, et al. Long-term treatment of Cushing's disease with pasireotide: 5-year results from an open-label extension study of a Phase III trial. *Endocrine.* 2017 Jul;57(1):156-165.
6. Castinetti F., Guignat L., Giraud P., et al. Ketoconazole in Cushing's Disease: Is It Worth a Try? *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2014 May; 99(5): 1623-1630.
7. EPAR Ketoconazol. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003906/WC500181493.pdf (último acceso Agosto 2017).
8. Verhelst JA., Trainer PJ., Howlett TA., et al. Short and long-term responses to metyrapone in the medical management of 91 patients with Cushing's syndrome. *Clinical Endocrinology* 1991 August; 35 (2):169-178.
9. Daniel E, Aylwin S, Mustafa O, et al. Effectiveness of Metyrapone in Treating Cushing's Syndrome: A retrospective multicenter study in 195 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2015 November; 100 (11):4146-54.



10. Ficha técnica ketoconazol HRA Pharma. Disponible en : http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003906/WC500181492.pdf (último acceso Agosto 2017).

11. Ficha técnica metirapona. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/79004/FichaTecnica_79004.html (último acceso Agosto 2017).

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Manuel Luque

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Ramón y Cajal

Programa de Armonización Farmacoterapéutica del Servicio Catalán de la Salud

Los miembros del Consejo asesor y de la Comisión farmacoterapéutica en el ámbito hospitalario pueden consultarse en la página web www.gencat.cat/catsalut

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Asociación Cushing España, la Federación Española de Enfermedades Raras y el Foro Español de Pacientes han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.