

PASIREOTIDE LAR NELLA MALATTIA DI CUSHING

Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

La malattia di Cushing è una condizione rara ma estremamente severa, che condiziona pesantemente la qualità di vita del paziente ed è gravata da un elevato tasso di mortalità, per le comorbidità correlate all'esposizione prolungata a livelli aumentati di cortisolo.

Sebbene la prima linea terapeutica sia rappresentata dalla chirurgia ipofisaria, il rischio di insuccesso e/o la recidiva nel medio/lungo termine rendono necessario il ricorso ad altre strategie terapeutiche, prima fra tutte la terapia farmacologica. Nell'ambito dei farmaci approvati per il trattamento della malattia di Cushing, è disponibile da qualche anno la formulazione sc di pasireotide, analogo multi-ligando della somatostatina, attivo su 4 dei suoi 5 sottotipi recettoriali, in particolare verso il sottotipo 5 largamente espresso dagli adenomi ipofisari ACTH-secerenti.

Recentemente sono stati pubblicati i dati relativi allo **studio di fase III**, che ha valutato efficacia e sicurezza a 12 mesi di pasireotide LAR nel trattamento della malattia di Cushing, in **150 pazienti** di età > 18 anni, con malattia *de novo*, persistente o recidivata dopo chirurgia ipofisaria.

- **Criteri di inclusione:** livelli di cortisolo libero urinario 24 h (CLU) medi di 1.5-5 x ULN (limite superiore di normalità), considerando la media di 3 raccolte urinarie delle 24 h; livelli di ACTH plasmatico nei limiti di norma o aumentati; origine ipofisaria dell'ipersecrezione ormonale.
- **Criteri di esclusione:** precedente trattamento con pasireotide, terapia medica con mitotane nei 6 mesi precedenti, radioterapia nei 10 anni precedenti.

I pazienti arruolati sono stati **randomizzati** con rapporto 1:1 a **pasireotide LAR im 10 mg o 30 mg ogni 4 settimane**. La randomizzazione prevedeva una stratificazione in funzione dei livelli basali medi di CLU (1.5-2 x ULN e 2-5 x ULN). La dose di pasireotide LAR poteva essere aumentata (da 10 mg a 30 mg e da 30 mg a 40 mg) al mese 4 se i livelli medi di CLU erano > 1.5 x ULN e ai mesi 7, 9 e 12 se i livelli medi di CLU erano superiori al limite di normalità.

L'**end-point** primario era il numero di pazienti che normalizzava CLU al mese 7 in entrambi i gruppi di trattamento, indipendentemente dall'eventuale aumento di dose al mese 4.

I **risultati** dello studio mostrano come l'**end-point** primario sia stato **raggiunto dal 41.9%** dei pazienti (31/74) **nel gruppo 10 mg e dal 40.8%** (31/76) **nel gruppo 30 mg**. Nel 28.4% (21/74) e nel 31.6% (24/76) dei casi, rispettivamente, tale risultato si otteneva senza avere aumentato in precedenza la dose. È stata osservata una percentuale maggiore di risposta nei pazienti con livelli basali medi di CLU più bassi. Nella maggior parte dei pazienti la riduzione del CLU è stata osservata dal mese 1, per poi mantenersi pressoché costante al mese 7 e al mese 12, con una **riduzione mediana di circa il 50% in entrambi i gruppi di trattamento**.

Il trattamento con pasireotide LAR si è associato anche a una consensuale riduzione dei livelli di ACTH plasmatico, cortisolo sierico e salivare notturno, così come a un significativo miglioramento clinico in termini di segni e sintomi di malattia (*habitus*, pressione arteriosa, peso, BMI, circonferenza vita e qualità di vita). È stata osservata anche una riduzione del volume tumorale in quei pazienti in cui era misurabile all'inizio dello studio.

I principali **eventi avversi** registrati sono stati: iperglicemia (48%), diarrea (39%), colelitiasi (33%), diabete mellito (21%) e nausea (21%), senza differenze significative tra i due gruppi di trattamento. Il trattamento è stato interrotto in circa il 12-13% dei pazienti per eventi avversi correlati al farmaco.

Commento

Pasireotide LAR risulta **efficace nel controllo biochimico e clinico della malattia di Cushing, sia in pazienti con ipercortisolismo lieve che severo**, con un profilo di sicurezza sovrapponibile alla formulazione sc, fatta eccezione per una tolleranza gastro-intestinale apparentemente migliore.

La formulazione LAR mensile potrebbe potenzialmente consentire di aumentare il numero di pazienti controllati, per la maggiore aderenza terapeutica rispetto alla formulazione sc, spesso gravata nella pratica clinica da un tasso non trascurabile di *drop-out*, legati alla difficoltà del paziente di accettare un trattamento cronico con una terapia iniettiva bi-giornaliera.

Bibliografia

1. Lacroix A, Gu F, Gallardo W, et al; Pasireotide G2304 Study Group. Efficacy and safety of once-monthly pasireotide in Cushing's disease: a 12 month clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* [2018, 6: 17-26](#).

