

EFFICACIA DEL PEGVISOMANT NELLA *REAL-LIFE*

Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

Pegvisomant (PEG) è un farmaco **antagonista del recettore del GH** (GHR), fino ad oggi utilizzato come terapia di seconda linea nella cura dell'acromegalia in pazienti non in remissione dopo chirurgia, resistenti o intolleranti agli analoghi della somatostatina. Bloccando il GHR a livello epatico, PEG determina direttamente la riduzione della secrezione di IGF-1. Gli studi clinici controllati (1,2), pubblicati all'inizio del secolo, avevano evidenziato un'efficacia del farmaco nel normalizzare i livelli di IGF-1 nel 97% dei pazienti trattati.

ACROSTUDY è uno **studio osservazionale**, internazionale, aperto a tutti i pazienti acromegalici in terapia con PEG, condotto sin dal 2004 in 15 nazioni, finalizzato alla valutazione a lungo termine dell'efficacia e sicurezza del PEG in un contesto clinico di "*real life*". Data la natura osservazionale dello studio, dose e frequenza di somministrazione di PEG vengono decise dal singolo investigatore in base al suo giudizio clinico e alla pratica clinica locale. Per quanto riguarda la valutazione delle dimensioni del residuo tumorale, se lo specialista riscontra una variazione delle dimensioni dell'adenoma (aumento o riduzione) le immagini della RM vengono ri-analizzate in maniera centralizzata.

I dati pubblicati dopo 5 anni dall'inizio di ACROSTUDY (3), relativi a 1288 pazienti arruolati sino a dicembre 2009, dimostravano l'efficacia di PEG in circa il 70% dei pazienti trattati con un buon profilo di sicurezza.

Recentemente (4) sono stati pubblicati i dati di **2090 pazienti acromegalici** arruolati sino a maggio 2016.

Dati demografici

- 466 pazienti (22.3%) erano ancora in partecipazione attiva, mentre gli altri 1624 (77.7%) avevano concluso la partecipazione allo studio per chiusura del centro di arruolamento, abbandono o decesso.
- L'età media alla diagnosi di acromegalia era di 42.1 anni (40.8 negli uomini e 43.3 nelle donne).

Dati anamnestici

Prima di iniziare la terapia con PEG, il 96% dei pazienti era stato sottoposto ad altre terapie:

- chirurgia: 76% (di cui il 94% per via trans-sfenoidale);
- radioterapia: 26% (nel 49% dei casi di tipo convenzionale e nel 49% stereotassica);
- terapia medica o combinazione delle stesse.

Modalità di trattamento con PEG

- **Timing:** all'inizio della terapia, il farmaco è stato somministrato quotidianamente nell'83% dei casi, una volta alla settimana nell'8.6% e per 2-6 volte alla settimana nei rimanenti.
- Dose iniziale: tra 10 e 15 mg/die nel 68.9% dei casi.
- **Durata della terapia: media 7.6 anni.**

Efficacia del trattamento

All'inizio della terapia con PEG solo l'11% dei pazienti aveva **IGF-1 nei limiti di normalità**. Tale percentuale saliva al **53% alla fine del primo anno e al 73% al decimo anno**. Questo aumento del controllo di malattia si accompagnava a un aumento della dose media di PEG: da 12.8 a 18.9 mg/die.

Sicurezza del trattamento

- Eventi avversi farmaco-correlati: in 337 pazienti (16.1%). I più comuni sono stati lipo-ipertrofia nella sede di iniezione (n = 31), aumento delle transaminasi (n = 30), disturbi gastro-intestinali (n = 26), cefalea (n = 7) e astenia (n = 6).
- Aumento di volume dell'adenoma: in 21 pazienti (1%).



Conclusioni

I risultati di questa recente analisi sono paragonabili a quelli precedentemente pubblicati. Si conferma che, probabilmente, l'inerzia di alcuni medici nell'aumentare appropriatamente le dosi del farmaco in relazione all'attività di malattia è un motivo importante tra quelli che non permettono di registrare nello studio osservazionale le stesse percentuali di normalizzazione di IGF-1 ottenute negli studi controllati che ne hanno preceduto la commercializzazione.

Bibliografia

1. Trainer PJ, et al. Treatment of acromegaly with the growth hormone-receptor antagonist pegvisomant. *N Engl J Med* [2000, 342: 1171-7](#).
2. Van der Lely AJ, et al. Long-term treatment of acromegaly with pegvisomant, a growth hormone receptor antagonist. *Lancet* [2001, 358: 1754-9](#).
3. Van der Lely AJ, et al. Long-term safety of pegvisomant in patients with acromegaly: comprehensive review of 1288 subjects in ACROSTUDY. *J Clin Endocrinol Metab* [2012, 97: 1589-97](#).
4. Buchfelder M, et al. Long-term treatment with pegvisomant: observations from 2090 acromegaly patients in ACROSTUDY. *Eur J Endocrinol* [2018, 179: 419-27](#).